



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES
RESPIRATORIAS "DR. ISMAEL COSÍO VILLEGAS"

PATRONES DE DESENLACE DE LA FUNCIÓN PULMONAR POSTERIOR A NEUMONIA POR
Pneumocystis jirovecii EN PACIENTES CON VIH-SIDA

TESIS

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALIDAD EN:
NEUMOLOGÍA

PRESENTA:
ARTURO COYT MENDOZA

TUTOR DE TESIS: DR. ANGEL PAUL FLORES BELLO

Ciudad Universitaria, CD. MX.

NOVIEMBRE 2017



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Contenido	
MARCO TEÓRICO	3
EPIDEMIOLOGÍA	4
MICROBIOLOGÍA E HISTOLOGÍA	5
CUADRO CLÍNICO Y DIAGNÓSTICO	5
CARACTERÍSTICAS RADIOLÓGICAS	6
TRATAMIENTO	6
ANTECEDENTES DIRECTOS DE LA INVESTIGACIÓN	8
DEFINICIÓN DEL PROBLEMA	10
JUSTIFICACIÓN	11
HIPÓTESIS	11
OBJETIVOS	12
METODOLOGÍA	14
POBLACIÓN A ESTUDIAR	14
RECOLECCIÓN DE DATOS	14
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	15
PRUEBA DE FUNCIÓN PULMONAR	15
CONSIDERACIONES ÉTICAS	17
RIESGO DE INVESTIGACIÓN:	17
CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO	17
MEDIDAS DE BIOSEGURIDAD PARA LOS SUJETOS DE ESTUDIO:	17
MEDIDAS DE BIOSEGURIDAD PARA LOS INVESTIGADORES O PERSONAL PARTICIPANTE:	18
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	18
RESULTADOS	19
DISCUSIÓN	23
CONCLUSIONES	24
REFERENCIAS	25

MARCO TEÓRICO

La neumonía por *Pneumocystis jirovecii* es una infección oportunista potencialmente mortal que puede afectar a un amplio grupo de individuos inmunocomprometidos, incluyendo pacientes con infección por VIH con recuento de linfocitos T CD4⁺ <200 células/ μ L (SIDA), pero también está descrita por otras etiologías como trasplantes de órgano sólido y de precursores hematopoyéticos, neoplasias, receptores de quimioterapia y/o glucocorticoides, siendo este último el primer grupo de pacientes en que se describió la infección ^{1,2}.

Aspectos históricos

A principios del siglo XX, Chagas identificó nuevos organismos en el tejido pulmonar de cobayos infectados con *Trypanosoma cruzi*. En 1910, Antonio Carini observó microorganismos morfológicamente similares a los descritos por Chagas en pulmones de ratas infectadas con *Trypanosoma lewisi*, definiéndolos como un nuevo tipo de *Trypanosoma*. Sin embargo, fue en 1912 cuando Pierre y Marie Delanoe reprodujeron el trabajo de Carini, ratificando la presencia de un nuevo microorganismo al cual le nombraron *Pneumocystis* por su tropismo hacia el tejido pulmonar y *carinii* en honor a quien previamente lo identificó. No obstante, en 1976 Frenkel identificó diferencias fenotípicas entre diversas especies de *Pneumocystis*, proponiendo por primera vez que la especie capaz de generar un proceso infeccioso en el ser humano debía ser nombrado como *Pneumocystis jirovecii* (*P. jirovecii*) en honor a los hallazgos informados previamente por Jirovec. ^{1,2}

Gracias al avance tecnológico se logró reconocer mediante análisis genómicos que el subtipo *carinii* afecta principalmente ratas inmunodeprimidas, en tanto el *jirovecii* compromete específicamente a los seres humanos. ³

Biología e inmunopatogénesis

En la actualidad no se ha podido generar un ambiente favorable para cultivar *in vitro* especies de *P. jirovecii*. El *P. jirovecii* reside casi exclusivamente en la superficie alveolar. Se ha identificado al $\beta(1,3)$ D-glucano como el principal componente de la pared del *P. jirovecii*, el cual es el responsable de la respuesta inflamatoria pulmonar en el huésped infectado. Aunque en ausencia de un reconocimiento y control adecuado del microorganismo, lo cual es desempeñado por los linfocitos T CD4⁺ y macrófagos alveolares, se genera una respuesta inflamatoria no controlada culminando en la génesis de daño alveolar difuso con alteraciones en el intercambio gaseoso y en casos graves, desarrollo de insuficiencia respiratoria aguda. La principal citocina involucrada en el desarrollo del proceso inflamatorio es el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), IL-8 e interferón gamma (IFN- γ). El estímulo no controlado favorece la liberación de proteasas, proteínas catiónicas y oxidantes capaces de lesionar el tejido pulmonar^{1,3}.

Epidemiología

El inicio de la epidemia del SIDA modificó la prevalencia de la neumonía por *P. jirovecii* hasta un total de 20 casos por 100 personas/año para los pacientes con recuento celular de CD4⁺ <200 células/ μ L. Esta asociación permite conocer al número absoluto de linfocitos CD4⁺ (<200 células/ μ L o 14% del total de células T) como el principal factor de riesgo para desarrollar un proceso por *P. jirovecii*. Sin embargo, entre 10 y 15% de los casos ocurren en pacientes con recuento celular mayor a 200 células/ μ L. Se ha estimado que hasta un 75% de los pacientes con SIDA desarrollarán un evento de neumonía por *P. jirovecii*. A pesar de los avances en la terapia antiretroviral esta infección se mantiene como la principal definitoria de SIDA en países en desarrollo y solo después de candidiasis esofágica en Estados Unidos^{1,3,4}.

Por consenso general se considera que la forma de transmisión más importante de *P. jirovecii* es directa entre individuos y por vía aérea. Se ha propuesto un modelo de transmisión similar al de *Mycobacterium tuberculosis*³.

Microbiología e Histología

P. jirovecii es un microorganismo clasificado como un hongo unicelular atípico, extracelular, filogenéticamente relacionado con los hongos, ya que posee similitudes ultraestructurales con la pared quística. Su taxonomía es designada en el *Phylum Ascomycota*, clase *Ascomycetes*, orden *Sacharomycetales*. Una característica estructural que lo diferencia del resto de los hongos, es la presencia de colesterol en la membrana celular, la ausencia de ergosterol explica su resistencia natural a la Anfotericina B y a los azoles. Generalmente se describen dos formas: trofozoito y quiste. Los trofozoítos pueden medir de 2-4 μm con tinción de Giemsa, tienen pared gruesa rica en $\beta(1,3)\text{D}$ -glucano, el núcleo se observa rojizo y el citoplasma azul. El quiste es esférico y de pared gruesa, mide de 5-6 μm de diámetro. Es un organismo eucariótico con un tropismo para el crecimiento en el epitelio de las vías respiratorias de los mamíferos. *P. jirovecii* no puede aislarse *in vitro*. Además, únicamente se logra confirmar la presencia del microorganismo en muestras de origen pulmonar (esputo inducido, lavado broncoalveolar o biopsia pulmonar). La broncoscopia con lavado broncoalveolar proporciona el diagnóstico hasta en 90% de los casos. Entre los hallazgos destaca inflamación crónica moderada del parénquima pulmonar, hiperplasia de neumocitos tipo II, asociado a exudado espumoso intraalveolar. Este exudado puede ser focal o difuso dependiendo de la gravedad de la infección ^{1,3}.

En el análisis citológico del lavado o cepillado bronquial puede identificarse los trofozoítos utilizando la tinción de Papanicolaou, Wright-Giemsa o Gram-Weigert, mientras que los quistes son identificados utilizando la tinción de metenamina plata, azul de toluidina, blanco de calcoflour, violeta de cresylo o Grocott ^{1,3}.

Cuadro clínico y diagnóstico

Habitualmente los síntomas se presentan de forma subaguda e insidiosa (3-4 semanas de evolución) aunque también puede hacerlo de rápida progresión. Con mayor frecuencia manifiestan fiebre, tos no productiva y disnea. Los casos graves se asocian con insuficiencia respiratoria rápidamente progresiva y casi siempre requieren de apoyo en la Unidad de Cuidados Intensivos ¹.

La medición del nivel sérico de lactato deshidrogenasa (DHL) es muy sensible para identificar a los pacientes con sospecha de neumonía por *P. jirovecii*, sin embargo la especificidad es muy baja (47%), no se ha generado un nivel de corte universal para su diagnóstico. Por lo tanto, su valor no debe ser sobreestimado. La medición periférica de $\beta(1,3)$ D-glucano es basado en la detección de beta-glucano en sangre el cual es encontrado en la pared de este hongo, estudios han encontrado una sensibilidad de 90-100% y especificidad de 88-96% en esta prueba con valores de corte sugeridos entre 30-60 pg/ml. Como se comentó previamente la citología del lavado broncoalveolar realizado por broncoscopia tiene un rendimiento diagnóstico del 90% ^{1, 3, 4}.

Características radiológicas

En la radiografía de tórax se incluyen opacidades nodulares mayormente localizadas a nivel perihiliar, que pueden ser bilaterales, consolidaciones lobares, neumatocelos, neumotórax e incluso radiografías normales hasta en 30% de los casos En la tomografía de alta resolución del tórax puede observarse incremento de la atenuación en vidrio deslustrado y/o quistes Es rara la presencia de derrame pleural o adenomegalias ¹.

Tratamiento

El esquema de primera elección, independientemente de la gravedad es el Trimetoprim/Sulfametoxazol (TMP/SMX) durante 21 días. Otras alternativas son Clindamicina + Primaquina, Atovacuna y Pentamidina. La administración de corticoesteroides al inicio del tratamiento disminuye la probabilidad de insuficiencia respiratoria, deterioro en el estado de oxigenación y fallecimiento en pacientes con neumonía moderada a grave.

Valores de gradiente alveoloarterial mayor a 35 o hipoxemia menor de 70 mmHg al aire ambiente, son empleados como referencia para el inicio del tratamiento, con dosis de Prednisona 40mg dos veces al día por 5 días, continuando con 40mg cada 24 horas del día 6 al 11 y se concluye con 20mg al día hasta completar 21 días ^{1, 4, 5}.

Hasta un 16% de los pacientes que ingresan a sala de hospitalización en países desarrollados requieren de manejo en la unidad de cuidados intensivos. De éstos un 13% con apoyo de ventilación mecánica invasiva, asociación terapéutica con una mortalidad reportada del 54%. Aquellos casos que evolucionan hacia la mejoría desarrollan nuevas opacidades en la radiografía de tórax empeorando el curso clínico, esto debe hacernos sospechar la presencia de otra infección oportunista sobreagregada, principalmente Citomegalovirus (CMV), ya que este virus se reporta como coinfectante en el 75% de los casos ^{1, 4, 5}.

En cuanto a la profilaxis, la cual se indica si el recuento celular de CD4⁺ es menor a 200 células/ μ L, el fármaco de primera elección también es TMP/SMX con protección del 89-100%. Otras opciones son Dapsona, Atovacuona y Pentamidina ^{1, 4, 5}.

Antecedentes directos de la investigación

La Neumonía por *Pneumocystis jirovecii* en pacientes con VIH-SIDA es la infección respiratoria más frecuente, se infiere que la función pulmonar de estos pacientes puede afectarse de forma grave ya que esta enfermedad puede predisponer a progresión rápida de bronquiectasias, quistes pulmonares y/o procesos fibróticos pulmonares, sin embargo no se ha explorado si está asociada a la severidad de la Neumonía, al estado inmunológico, o, a otros múltiples factores.

Se han realizado escasos estudios en cuanto a los cambios de la función respiratoria con un número limitado de pacientes, con resultados no concordantes entre ellos; el primero de ellos, realizado en 1986 por Suffredini y cols, en 7 pacientes pos-trasplantados renales con *Pneumocystis jirovecii*, se observó una disminución en capacidad residual funcional (CRF), difusión de monóxido de carbono (DLCO) y desaturación en la prueba caminata 6 minutos ⁶.

En 1987 Brenner y cols, realizaron un estudio con 46 pacientes en los cuales se estudiaron características histopatológicas así como cálculo de gradiente alveolo arterial, encontrando una relación de peor pronóstico en pacientes con gradiente mayor de 30 y edema intersticial severo⁷.

En 1992 Porhoff y cols en Alemania, siguieron 9 pacientes con infección aguda y 9 pacientes post infección durante 7 meses encontrando normalización de la función respiratoria a los 2 meses de tratamiento en 16 pacientes y persistencia de DLCO baja en 2 pacientes a los 7 meses ⁸.

En 1995 el Dr. Nelsing y cols en Dinamarca fueron los primeros en buscar secuelas función respiratoria en pacientes con VIH e infección por *Pneumocystis jirovecii* con una muestra de 19 pacientes, en la cual se midió FVC, FEV₁ y DLCO encontrando una disminución persistente de la DLCO en 9 meses de seguimiento, no se buscaron relaciones de severidad, prueba de ejercicio o relación tomográfica⁹.

En el año 2000 Morris y cols en Estados Unidos en el cual mediante una cohorte demostraron una disminución permanente de FEV₁, FVC, FEV₁/FVC y DLCO sin cambios en TLC, de la misma forma sin comparar severidad de la neumonía, caminata 6 minutos y estado inmunológico del paciente¹⁰.

Finalmente en el 2009 George MP y cols en Estados Unidos, realizaron espirometría en pacientes ambulatorios con infección por VIH y encontraron que el 7% tenía obstrucción clínica y que la relación FEV₁/FVC fue menor en los sujetos fumadores, tenían además el antecedente de neumonía bacteriana o que estaban recibiendo terapia antiretroviral combinada, sin embargo este estudio no midió la espirometría post-broncodilatador o DLCO; por lo que el fenotipo exacto de anormalidad pulmonar asociado con infección por VIH es actualmente desconocido¹¹.

DEFINICIÓN DEL PROBLEMA

Se desconoce si existe algún patrón funcional pulmonar específico relacionado con la neumonía por *Pneumocystis jirovecii* en pacientes con co-infección por VIH SIDA así como con el estado inmunológico, carga viral e índice de severidad de la neumonía.

Por lo tanto nos planteamos la siguiente pregunta de investigación:

¿Existen anomalías de la función pulmonar en pacientes posterior a la resolución de neumonía por *Pneumocystis jirovecii* en pacientes con VIH-SIDA?

JUSTIFICACIÓN

La descripción de las alteraciones de la función pulmonar en los pacientes que tuvieron neumonía por *Pneumocystis jirovecii*, ayudará probablemente a aducir un tratamiento con broncodilatadores y/o rehabilitación respiratoria de forma oportuna, para mejorar las condiciones de ésta misma, antes de que los pacientes presenten complicaciones asociadas a los trastornos de la función respiratoria.

Así mismo describir si existe un patrón en su alteración pulmonar (restricción/obstrucción) y si la severidad de estos cambios estuvieron probablemente asociados con la severidad de la neumonía, carga viral o estado inmunológico.

HIPÓTESIS

La gravedad de la Neumonía por *Pneumocystis jirovecii* en pacientes con VIH-SIDA, produce una alteración en las pruebas de función respiratoria (DLCO, Espirometría, pletismografía y Caminata de 6 minutos) 1 mes y 6 meses después de su Resolución.

La gravedad de las alteraciones de los patrones funcionales de los pacientes posterior a Neumonía por *Pneumocystis jirovecii* en pacientes con VIH-SIDA, está en relación directa con la severidad de la Neumonía medida por PSI.

OBJETIVOS

Objetivo primario: Describir la función pulmonar posterior a la resolución de neumonía por *Pneumocystis jirovecii* en Pacientes con VIH-SIDA.

Objetivo secundario: Correlacionar la severidad de la neumonía por *Pneumocystis jirovecii* en pacientes con VIH-SIDA medida por PSI con variables de la espirometría relacionadas al patrón funcional (obstrucción/restricción), pletismografía, DLCO y caminata de 6 minutos.

METODOLOGÍA

Población a estudiar

Pacientes de 15 años de edad o más (hombres o mujeres), hospitalizados en el Instituto Nacional de Enfermedades respiratorias “Dr. Ismael Cosío Villegas”, con el diagnóstico de VIH-SIDA en los cuales se diagnosticó infección pulmonar por *Pneumocystis jirovecii* mediante aislamiento por tinción de Grocott por primera vez en cualquiera de las muestras pulmonares que se realizan a los pacientes, en el periodo comprendido de 01 Junio del 2014 al 1 de Junio del 2015 en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias “Ismael Cosío Villegas”.

Recolección de datos

Se realizó un estudio prospectivo con los pacientes hospitalizados con el diagnóstico de VIH-SIDA en los cuales se diagnosticó infección pulmonar por *Pneumocystis jirovecii* por primera vez mediante aislamiento por tinción de Grocott en cualquiera de las muestras pulmonares que se realizaron a los pacientes por broncoscopia, en el periodo comprendido. Inicialmente se registraron en una base de datos, los resultados de Tomografía axial computarizada de tórax, gasometría arterial, citometría hemática, química sanguínea, pruebas de función hepática, electrolitos séricos, carga viral y conteo de CD4+ que se realizaron en los pacientes como parte de su protocolo diagnóstico y terapéutica establecida. Se graduó la severidad de la Neumonía mediante la Escala de PSI (Pneumonia Severity Index)⁷, según los resultados de los estudios realizados durante su abordaje diagnóstico y/o terapéutico.

Criterios de exclusión

Se excluyeron a los pacientes que tuvieron contraindicación para realizar la espirometría, DLCO, pletismografía y caminata de 6 minutos. Infarto reciente, insuficiencia cardíaca con inestabilidad cardio-vascular, taquicardia (FC > 130); cirugía de tórax, abdomen, ojos, oído; tuberculosis pulmonar activa, Influenza; hemoptisis, aneurismas (grandes arterias, cerebrales); otras: que no pudieron realizar la caminata de 6 minutos por incapacidad física, embarazo avanzado o complicado. Salud precaria, traqueostomía. sello pleural, altos requerimientos de oxígeno.

Prueba de Función Pulmonar

Se realizó al momento de su egreso hospitalario, al mes y después de los seis meses, en el Laboratorio de Fisiología Respiratoria del INER: espirometría con broncodilatador, prueba de DLCO (difusión de monóxido de carbono) y caminata de 6 min. Se realizó pletismografía solo en los pacientes en que se obtuvo espirometría con patrón sugestivo de restricción. Las pruebas de espirometría, pletismografía y DLCO fueron realizadas de acuerdo a la estandarización ATS (Sociedad Americana del Tórax)/ERS (Sociedad Europea Respiratoria) 2005^{8, 9, 10} y la prueba de caminata de 6 minutos de acuerdo a las "Guías de prueba caminata de 6 minutos de la ATS/2002"¹¹. La espirometrías se interpretaron de acuerdo al límite inferior de la normalidad (LIN) para mayores de 40 años de edad según los valores predichos por Pérez-Padilla y menores de 40 años por NHANES III^{12, 13}.

Procedimientos del estudio

Inicialmente se registraron en una base de datos, los resultados de Tomografía axial computarizada de tórax, gasometría arterial, citometría hemática, química sanguínea, pruebas de función hepática, electrolitos séricos, carga viral y conteo de CD4+ que se realizaron en los pacientes como parte de su protocolo diagnóstico y terapéutica establecida. Se realizó al momento de su egreso hospitalario en el “Laboratorio de Fisiología Respiratoria del INER: espirometría con broncodilatador, prueba de DLCO (difusión de monóxido de carbono) y caminata de 6 min. Se realizó pletismografía solo en los pacientes en que se obtuvo espirometría con patrón sugestivo de restricción. Las pruebas de espirometría, pletismografía y DLCO fueron realizadas de acuerdo a la estandarización ATS (Sociedad Americana del Tórax)/ERS (Sociedad Europea Respiratoria) 2005 13,14, 15 y la prueba de caminata de 6 minutos de acuerdo a las “Guías de prueba caminata de 6 minutos de la ATS/2002”¹⁶. La espirometrías se interpretaron de acuerdo al límite inferior de la normalidad (LIN) para mayores de 40 años de edad según los valores predichos por Pérez-Padilla y menores de 40 años por NHANES III 17, 18 . Se graduó la severidad de la Neumonía mediante la Escala de PSI (Pneumonia Severity Index)¹², según los resultados de los estudios realizados durante su abordaje diagnóstico y/o terapéutico. Posterior a su egreso se programó al mes, una nueva cita en el “Laboratorio de Fisiología Respiratoria” del INER para realizar espirometría con broncodilatador, DLCO y caminata de 6 minutos. La pletimosgrafía se realizó de igual forma solo en aquellos pacientes que la espirometría se reportó como - 22 - 22 sugestiva de restricción por LIN. Se tomó como cambio significativo si la espirometría de control tenía un cambio de 200ml en FEV₁ y/o FVC, si se obtuvo un incremento de 50 metros en la caminata de 6 minutos e incremento de la prueba DLCO en 20% respecto de las pruebas basales. Se describieron los cambios a su egreso y al mes. Se realizó una descripción de los patrones funcionales respiratorios más frecuentemente encontrados en las pruebas realizadas, así como la asociación de estas alteraciones con la severidad de la neumonía medido por PSI en pacientes con neumonía *Pneumocystis jirovecii* y co-infección por VIH-SIDA.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

a) Indique el tipo de riesgo de la investigación.

El tipo de riesgo deberá ser considerado de acuerdo a lo establecido en el Art. 17 del REGLAMENTO de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud:

- Investigación sin riesgo
- Investigación con riesgo mínimo
- Investigación con riesgo mayor que el mínimo

Riesgo de investigación:

De acuerdo con el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, el estudio será con riesgo mínimo (artículo 17 del Reglamento citado).

Cobertura de aspectos éticos (Procedimiento para la observancia de principio éticos y justificación de riesgo:

Carta de consentimiento informado.

Medidas de bioseguridad para los sujetos de estudio:

Los sujetos de investigación pueden suspender su participación cuando lo deseen. Se asegurará otorgar información completa a los pacientes y su anonimato en esta investigación; mediante consentimiento informado se solicitará su participación. En el estudio se protege la privacidad del individuo. No se interviene o modifica en el abordaje diagnóstico ni terapéutico de los pacientes.

Medidas de bioseguridad para los investigadores o personal participante:

Se preverá formas de cuidado a la seguridad de los participantes e investigadores (Cambio de boquilla con cada estudio).

Análisis Estadístico

Los análisis estadísticos se realizaron utilizando Stata versión 10 (StataCorp, College Station, TX). Las características de los participantes fueron descritas usando mediana e índice intercuartílico (IIC) (Tabla 1). El análisis bivariado y comparaciones fue realizado según la normalidad de las variables con comparaciones paramétricas (t de Student) o no paramétricas (U de Mann Whitney) según el caso; Las correlaciones fueron analizadas mediante la prueba de Pearson. Un valor de $p < 0.05$ se consideró clínicamente significativa.

RESULTADOS

Características de los participantes

Un total de 27 pacientes de los cuales fueron 25 hombres (92.60%), y dos mujeres (7.4%) (Tabla 1). La mediana de edad es de 33 años con un IIC de 30-39 años. La mediana leucocitos fue de 7000, con ICC 5100-10800. La mediana de carga viral de estos pacientes fue de 369517 copias/mm³, con una ICC 89257-656145. La mediana de linfocitos T CD4+ de 12 y un IIC de 7-12 cel/mm³. Solo en 14.8% (n=4) pacientes se encontró un antecedente de índice tabáquico significativo. La distribución de la gravedad de la neumonía graduada mediante la escala PSI fueron 9 pacientes en Clase I, 6 en clase II, 9 en clase III, 2 en clase IV, 1 en clase V. La mediana de DHL en pacientes con PCP es de 327 UI/L con IIC de 278-402 UI/L.

Anormalidades en las Pruebas de Función Respiratorio

En la evaluación espirométrica a la resolución de la PCP ningún paciente mostró un patrón obstructivo, sin embargo 51.18% (n=14) tuvieron un patrón sugestivo de restricción. En la espirometría inicial posterior a la resolución de la PCP el 29.6% de los pacientes (n=8) tienen un cambio postbroncodilatador en FEV1 o FVC mayor o igual a 150ml, sin embargo solo 3 cumplen los criterios ATS de cambio significativo. En la evaluación espirométrica al mes de la resolución de la PCP ningún paciente mostró un patrón obstructivo, sin embargo 11.11% (n=3) tuvieron patrón sugestivo de restricción. En la espirometría de evaluación al mes de la

resolución de la PCP el 22.2% de los pacientes (n=6) tienen un cambio postbroncodilatador en FEV1 o FVC mayor o igual a 150ml, sin embargo solo 1 cumplen los criterios ATS de cambio significativo. En la evaluación espirométrica a los 6 meses o más de la resolución de la PCP, el 3.7% (n=1) de los pacientes mostró un patrón obstructivo, este paciente posterior a broncodilatador normaliza su prueba, aunque sin cumplir el criterio ATS de cambio significativo postbroncodilatador; el 3.7% (n=1) tuvieron un patrón sugestivo de restricción. El 29.62% (n=8) de los pacientes tuvo un cambio postbroncodilatador en FEV1 o FVC mayor o igual a 150ml. En 63.6% (n=7) de los pacientes de 11 se logró demostrar pletismográficamente restricción pulmonar, y en uno de ellos atrapamiento aéreo.

Tabla 1. Características basales de los sujetos

	n=27	Mediana	IIC (25-75)
Edad		33	30-39
Género	H	25 (92.60%)	
	M	2 (7.4%)	
Leucocitos		7000	5100-10800
Linfocitos CD4⁺ mm³		12	7-75
Carga Viral copias/mm³		369,517	89257-656145
DHL UI/L		327	278-402
Albúmina		2.62	2.21-2.98
PaO₂/FiO₂		237	170-260
Severidad de la Neumonía (PSI)			
	I	9 (33.33%)	
	II	6 (22.22%)	
	III	9 (33.33%)	
	IV	2 (7.40%)	
	V	1 (3.70%)	
Tabaquismo		10 (37.03%)	
IT significativo		4 (14.82%)	

En la evaluación posterior a la resolución de la PCP 80% (n=18) de los pacientes presentaron DLCO baja; en la evaluación mensual normalizaron el 72% (n=13), 77.88% (n=14) de los pacientes mejoraron sin cumplir criterios de normalización. El de los 14 sugestivos de restricción basales 50% (n=7) presentaron DLCO baja, de los 13 no sugestivos de restricción 84.61% (n=11) tienen DLCO baja. El 66.66% que persisten con patrón sugestivo de restricción al mes, tienen una DLCO disminuida. De los 24 pacientes al mes que no tienen patrón SR 16% (n=4) pacientes tienen una DCLO baja.

Tabla 2. Distribución de los patrones espirométricos en pacientes con PCP basal, al mes y mayor de 6 meses.

Patrón Espirométrico	Espirometría Basal	Espirometría al mes	Espirometría > 6 meses
Obstructivo	0	0	1 (3%)
Sugestivo de Restricción	14 (51%)	6 (22%)	1 (3%)
Normal	13 (49%)	21 (88%)	26 (97%)

No existe una correlación entre la gravedad de la neumonía con el grado de disminución de la DLCO. No existe una correlación lineal entre gravedad de la neumonía entre pa/fio_2 inicial. No existe una correlación entre la relación paO_2/FiO_2 basal y la gravedad de la disminución en los pacientes posterior a la resolución de PCP. No

existe una correlación lineal de la gravedad de la neumonía y el aumento de la DHL como subrogado de inflamación. No existe una correlación lineal entra gravedad de la neumonía y cuenta de CD4. Caminata no es una prueba adecuada para evaluar gravedad y pronóstico de la gravedad de la neumonía. No existe una diferencia significativa entre DLCO baja y tener un índice tabáquico significativo, con una $p=0.1028$.

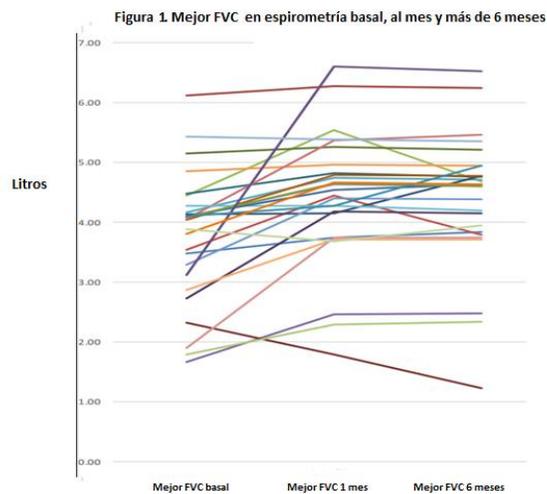


Figura 1. Cambios presentados en la prueba de FVC basal, en el control al mes y a más de 6 meses, por cada paciente estudiado (n=27)

DISCUSIÓN

Entre los resultados principales de este estudio, es que no se demostró asociación lineal entre la severidad de la Neumonía (graduada con la escala PSI) y variables reportadas en la literatura como deshidrogenasa láctica o relación PaO_2/FiO_2 , y de las pruebas funcionales respiratorias; los resultados obtenidos son valores muy variables, probablemente una justificación es la n para cada rubro, y además que esta escala es de carácter pronóstico y de decisión de manejo ambulatorio u hospitalario, aún así no hay tendencia estadística alguna. En los pacientes con PCP, la principal prueba de función respiratoria alterada es la Difusión de Monóxido de Carbono en un 80% de los pacientes en la prueba basal, de estos mejoran a DLCO normal el 77% de los pacientes, normalizando la prueba el 72%. En los resultados encontrados en la revisión bibliográfica, no se encontró una correlación de la gravedad de la neumonía con los niveles séricos de DHL, carga Viral, cuenta de linfocitos $CD4+$, no es la intención de este estudio correlacionar con el gradiente alveolo-arterial pero así mismo no se documenta asociación con la relación PaO_2/FiO_2 . Solo en un paciente de la muestra de este estudio se

encontró consistentemente disminución de la FVC así como de la difusión de monóxido de carbono que corresponde al 3%, que posteriormente tuvo un desenlace fatal. En la muestra de este estudio solo el 33.3% (n=9) de los pacientes tuvo antecedente de tabaquismo, siendo significativo en 14% (n=4) de ellos, no se demostró asociación entre la gravedad de la neumonía o alteraciones espirométricas obstructivas, ni DLCO en estos pacientes. Encontramos además que el patrón espirométrico dominante es el sugestivo de restricción al ser egresados los pacientes de su hospitalización, normalizando la mayoría de ellos en su control mensual y persistiendo solamente uno con este patrón posterior a los 6 meses.

Nuestros pacientes reclutados no presentaron co-infecciones a *P. jirovecii* por lo que los resultados de las pruebas respiratorias realizadas podemos atribuirlos al proceso inflamatorio producido por este hongo. La mayor limitante de este estudio es la muestra obtenida, la cual sin embargo es similar a estudios realizados previamente. Un factor que explica esto es la importante cantidad de pacientes de nuestro instituto que al egreso hospitalario tienen importante discapacidad física por días prolongados de sedación y ventilación mecánica en UCI que les impide realizar pruebas como la caminata de 6 minutos, o bien la necesidad de oxígeno suplementario temporal a su egreso que impide realizar pruebas como DLCO o pletismografía.

CONCLUSIONES

Las anomalías funcionales respiratorias más frecuentes asociadas en pacientes con neumonía por *Pneumocystis jirovecii* y co-infección por VIH/SIDA es el patrón espirométrico sugestivo de restricción. Aún con espirometría basal normal por LIN, el 84% de los pacientes con Neumonía por *Pneumocystis jirovecii* y co-infección por VIH-SIDA presentan una DLCO disminuida. El 80% de los pacientes muestra alteraciones en la prueba de difusión de monóxido de carbono basal, 77% de los pacientes presentan mejoría significativa; Y un 72% de los pacientes normalizan la prueba.

Referencias

1. Suffredini AF, Owens GR, Tobin MJ, Slasky BS, Peel RL, Costa F. Longterm prognosis of survivors of *Pneumocystis carinii* pneumonia. Structural and functional correlates. *Chest*. 1986 Feb; 89 (2): 229-33
2. Brenner M, Ognibene FP, Lack EE, Simmons JT, Suffredini AF, Lane HC, Fauci AS, Parrillo JE, Shelhamer JH, Masur H. Prognostic factors and life expectancy of patients with acquired immunodeficiency syndrome and *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Am Rev Respir Dis*. 1987 Nov; 136 (5): 1199-206
3. Pothoff G, Wassermann K, Julius B, Hilger HH Pulmonary function tests after *pneumocystis carinii* pneumonia in HIV infected patients. *Pneumologie*. 1992 Jun; 46 (6): 221-5.

4. Nelsing S, Jensen BN, Backer V. Scand. Persistent reduction in lung function after *Pneumocystis carinii* pneumonia in AIDS patients. *J Infect Dis.* 1995; 27 (4): 351-5
5. Morris AM, Huang L, Bacchetti P, Turner J, Hopewell PC, Wallace JM, Kvale PA, Rosen MJ, Glassroth J, Reichman LB, Stansell JD. Permanent declines in pulmonary function following pneumonia in human immunodeficiency virus-infected persons. The Pulmonary Complications of HIV Infection Study Group. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000 Aug;162(2 Pt 1):612-6
6. George MP, Kannass M, Huang L, Sciruba FC, Morris A..Respiratory symptoms and airway obstruction in HIV-infected subjects in the HAART era. *PLoS ONE* 2009;4:e6328.
7. Varshochi M, Klanmehr P, Naghavi-Behzad M, Bayat-Makoo Z. Correspondence between hospital admission and the pneumonia severity index (PSI), CURB-65 criteria and comparison of their predictive value in mortality and hospital stay. *Infez Med.* 2013 Jun;21(2):103-10.
8. Miller M.R., Hankinson J., Brusasco V., et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J* 2005; 26: 319–338.
9. MacIntyre N., Crapo R.O, Viegi G., Johnson D.C. Standardisation of the - 53 - 53 single-breath determination of carbon monoxide uptake in the Lung. *Eur Respir J* 2005; 26; 720–735
10. Wanger J, Clausen J.L., Coates A. Standardisation of the measurement of lung volumes. *Eur Respir J* 2005; 26: 511–522

11. Crapo O. Robert, Casaburi Richard, et. al. ATS Statement: Guidelines for the Six-Minute Walk Test. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 111-117

12. Pérez-Padilla R, Gonzalo Valdivia G, Muiño Adriana. Valores de referencia espirométrica en 5 grandes ciudades de Latinoamérica para sujetos de 40 o más años de edad. *Arch Bronconeumol.* 2006;42(7):317-25

13. Hankinson John, Odencrantz John, Fedan Kathleen. Spirometric Reference Values from a Sample of the General U.S. Population. *Am j respir crit care med* 1999;159:179–187.

14. Cortés Arturo, Juárez Fortunato, Peña Ericka. Neumonía por *Pneumocystis jirovecii* en pacientes con VIH. *Neumol Cir Tórax.* Julio-Septiembre 2011;Vol. 70; Núm. 3; 165-171.

15. Cerón Inés, Rabagliati Ricardo, Langhaus Javier, et al. Características clínicas, diagnósticas y pronósticas de pacientes con neumonía por *Pneumocystis jirovecii* en individuos infectados por virus de inmunodeficiencia humana e individuos inmunocomprometidos por otra etiología. *Rev Chilena Infectol.* 2014; 31 (4); 417-424.

16. Zorrilla Evelyn, Castañón Laura, Hernández Francisca. Neumocistosis. Unidad de Micología, Departamento de Microbiología y Parasitología Facultad de Medicina UNAM.

17. Raju Raghu, S. Peters Barry, Breen Rondan. Lung Infections in the HIVinfected adults. *Curr Opin Pulm Med* 2012, 18:253–258

18. Limper Andrew H, Knox Kenneth, Sarosi George. An Official American Thoracic Society Statement: Treatment of Fungal Infections in Adult Pulmonary and Critical Care Patients. *Am J Respir Crit Care Med* Vol 183. 96–128, 2011