



UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA
FACULTAD DE MEDICINA
COMISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
CURSO DE ESPECIALIZACION EN MEDICINA INTERNA
HOSPITAL GENERAL DEL OESTE

NEUMOCISTOSIS: ASPECTOS CLINICOS EN PACIENTES CON
ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRONICA
Trabajo Especial de Grado que se presenta para optar al título de
Especialista en Medicina Interna

Tutor: Trina M. Navas

Leydis Chimá Rodríguez

Caracas, Julio 2014

UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA

VICERRECTORADO ACADÉMICO

SISTEMA DE INFORMACIÓN CIENTÍFICA, HUMANÍSTICA Y
TECNOLÓGICA (SICHT)

FECHA: 25 de Julio de 2014

AUTORIZACIÓN PARA LA DIFUSIÓN ELECTRONICA DE LOS TRABAJOS
DE LICENCIATURA, TRABAJO ESPECIAL DE GRADO, TRABAJO DE
GRADO Y TESIS DOCTORAL DE LA

UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA.

Yo, **ChimaRodríguez;Leidys**, autor del trabajo **Neumocistosis:
AspectosClínicosenPacientesconEnfermedadPulmonarObstructivaCrónica** Prese
ntado para optar al grado académico de Especialista en Medicina Interna

Autorizo a la Universidad Central de Venezuela, a difundir la versión electrónica de
este trabajo, a través de los servicios de información que ofrece la Institución, sólo
con fines de académicos y de investigación, de acuerdo a lo previsto en la Ley sobre
Derecho de Autor, Artículo 18, 23 y 42 (Gaceta Oficial N° 4.638 Extraordinaria, 01-
10-1993).

	Si autorizo
	Autorizo después de 1 año
	No autorizo
	Autorizo difundir sólo algunas partes del trabajo
Indique: SI AUTORIZO	

LeidysChimaRodríguez

P/p 30657921

lelluz@hotmail.com

En Caracas, a los 25 días del mes de Julio de 2014Nota: En caso de no autorizarse la
Escuela o Comisión de Estudios de Postgrado, publicará: la referencia bibliográfica,
tabla de contenido (índice) y un resumen descriptivo, palabras clave y se indicará que
el autor decidió no autorizar el acceso al documento a texto completo.

La cesión de derechos de difusión electrónica, no es cesión de los derechos de autor,
porque este es intransferible.

Índice

RESUMEN	4
INTRODUCCION	6
METODOS	14
REFERENCIAS	37
ANEXOS	42

Neumocistosis: Aspectos clínicos en pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica

Dra. Leidy Chimá, CI: 30657921, Sexo: femenino, Email:
lelluz@hotmail.com, Teléfono: 04242330339, Dirección: Av. Andrés Bello Sector
Guaicaipuro Transv. 4 Quinta Carmen,
Curso de Especialización en Medicina Interna
Dra. Trina M. Navas B., CI: 5964162, Sexo: femenino, email:
wilownavasblanco@gmail.com. Dirección: Montalbán 1, edificio Florencia,
1 – 4. Especialista en Medicina Interna
Msc. María Mercedes Panizo, CI: 6.792.327 Sexo: Femenino, email:
mmpanizo@gmail.com, Teléfono: 0416-6060257, Dirección; Avenida principal de
Maripérez, edificio Olmar, piso 6 apto 6A. Parroquia El recreo
Magister Scientiarum en Micología

Resumen:

Objetivo demostrar la presencia de la *Pneumocystis Jirovecii*, como patógeno y/o colonizador, mediante de técnica de inmunofluorescencia directa (IFD) y/o PCR anidada (PCRa) en muestra de esputo (espontáneo – inducido) durante los periodos asintomáticos o durante la exacerbación del EPOC en el seguimiento a un año. Diseño: un estudio descriptivo, analítico, de cohorte de pacientes con diagnóstico de EPOC del Hospital General del Oeste durante el periodo de abril – julio 2012 con seguimiento hasta julio de 2013. Resultado: se incluyeron 20 pacientes en el reclutamiento, con seguimiento al primer control de 5 pacientes, donde solo 2 cumplieron la medición de esputo. Para la tercera evaluación una paciente había fallecido y la otra no cumplió con el seguimiento. Se demostró IFI+ en 10% de los reclutados, todos en exacerbación de la EPOC, la PCRa+ se demostró en 45%, 2 con exacerbación y el resto sin exacerbación. Los dos pacientes de seguimiento una fue positiva para PCRa y no tenía exacerbación, la otra negativa por ambos métodos. Discusión: Se demostró infección por *Pj* en los pacientes con EPOC exacerbado a través de IFI y la PCRa señala su positividad en infección pero también en aquellos sin infección o exacerbación documentando así la colonización y potencial fuente de infección para neumocistosis. Conclusión: se demostró infección por *Pj* en paciente con exacerbación y colonización a través de la evidencia del genoma del hongo en pacientes sin exacerbación.

Palabras Claves: Inmunofluorescencia directa, Reacción en cadena de Polimerasa anidada (PCRa), EPOC, *Pneumocystis jirovecii*

Abstract

Background: Objective: In order to document the presence of *Pneumocystis jirovecii* as pathogenic or as colonizer by indirect immunofluorescence technique (IIF) and/or polymerase chain reaction nested (PCRa) in sputum (spontaneous - induced) during asymptomatic periods or exacerbation of COPD in the year follow-up . Designed: a descriptive, analytic cohort of patients of the Hospital General del Oeste with COPD was recruited in the period April - July 2012, with follow-up until July 2013. Results: 20 patients were included in the recruitment. The follow-up analyzed in the first control in 5 patients, with only two measurement of IFI - PCRa. For the third evaluation one patient had died and the other did not comply with control. IFI + was demonstrated in 10 % of the recruits, all in exacerbation of COPD, the PCRa + was demonstrated in 45 %, 2 with exacerbation and all other without exacerbation. The two monitoring patients one was positive for PCRa and had no exacerbation, the other was negative by both methods. Discussion: *Pj* infection was demonstrated in patients with COPD exacerbated by IFI+ and the PCRa notes positivity in infection but also in those without infection or exacerbation documenting the colonization and

potential source of infection for *Pj*. Conclusion: *Pj* infection was diagnostic in patients with COPD exacerbation and colonization through the evidence of the genome of the fungus in patients without exacerbation

Key words: polymerase chain reaction nested (PCRa), direct immunofluorescence, COPD, *Pneumocystis jirovecii*

|

INTRODUCCIÓN

El *Pneumocystis jirovecii* (*Pj*) es un patógeno oportunista importante, cuya emergencia en los tiempos actuales está relacionada al surgimiento del SIDA como problema de salud pública. Su rol protagónico se inicia en la ciudad de San Francisco, cuando en dos pacientes homosexuales se diagnosticó Neumocistosis pulmonar, que obligó a postular hipótesis sobre su presencia en grupos tan específicos y que además portaban una clara condición clínica compatible con inmunosupresión que facilitaba su infección. Con esta definición de variables, se inicia una nueva era en la medicina moderna mundial, que llevo a la identificación del Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH) y las consecuencias de su infección, actualmente conocidas como Infección por VIH y Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA). En las primeras etapas de esta historia el *Pj* fue uno de los patógenos de mayor importancia debido a su alta morbilidad y mortalidad en pacientes con $CD4^+ < 400 \text{ cel/mm}^3$. No obstante, en uno de los avances más veloces que la ciencia médica conociera, se logró diseñar drogas antirretrovirales que permitieron mejorar eficientemente la respuesta inmune a través de la inhibición de la replicación viral, y de esta forma convertir el SIDA en una enfermedad crónica controlable, y la frecuencia de la Neumocistosis disminuyó sustancialmente en aquellos que la recibía.⁽¹⁾

Luego de esta etapa, surgen dos situaciones nuevas, por un lado la Neumocistosis en los pacientes que no reciben la terapia antiretroviral de alta eficacia (adherencia inadecuada al tratamiento, países del tercer mundo y diagnóstico tardío de la enfermedad), y por el otro la identificación del *PJ* en pacientes sin infección por retrovirus, pero con otras condiciones de inmunosupresión, entre ellas el cáncer, la desnutrición, la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) como las más frecuentes.

Esta segunda descripción, es el objetivo de nuestra línea de trabajo y de esta investigación.

Planteamiento y Delimitación del problema

Investigaciones previas de nuestro servicio demostraron la presencia de *P. jirovecii* en pacientes con EPOC a través de la inmunofluorescencia directa; se ha descrito también la positividad en contactos asintomáticos que pudieran servir de reservorio para transmisión aérea del hongo a huéspedes susceptibles. Por otro lado, actualmente nos encontramos evaluando la PCR anidada como método diagnóstico tanto en la infección como en la colonización, y poder hacer uso adecuado de este método en circunstancias difíciles de diagnóstico.^(1,2)

El campo específico de esta investigación se referirá a la presencia del *Pj* en pacientes con EPOC en un seguimiento de un año. Este año contemplará el paciente con y sin exacerbación de la enfermedad, y de esta manera poder definir la presencia del hongo en ambas situaciones. Al final de la investigación, se conocerá cuan frecuente es la presencia del *Pj* en pacientes con EPOC sin exacerbación de la enfermedad, donde la interpretación será que el hongo estaría presente a manera de colonizante; adicionalmente, se identificará también la frecuencia del hongo como productor de infección (Neumocistosis). Se incluirá también la realización de PCR anidada, que permitirán asociar ambos hallazgos y tener conclusiones más completas aplicables a las situaciones clínicas en específico en un futuro cercano.

Justificación e importancia

Existe literatura internacional y nacional sobre la investigación del *Pj* en situaciones clínicas diferentes al SIDA. En nuestro hospital se desarrolla un línea de investigación que ha llevado a identificación de la enfermedad en pacientes con cáncer, EPOC y otras inmunodeficiencias, por lo que se justifica optimizar los hallazgos para lograr a posteriori algoritmos de trabajos en los grupos de pacientes que tengan esta susceptibilidad. ⁽³⁻⁶⁾

Basado en nuestra línea de investigación, nos planteamos como pregunta principal ¿Cuál será la frecuencia de positividad de *PJ*, tanto por Inmunofluorescencia directa como por PCR anidada en pacientes con EPOC evaluados en nuestra institución, en evaluaciones periódicas durante un año, incluyendo periodos asintomáticos y la exacerbación de la enfermedad? Al responder esta pregunta, estaremos identificando los pacientes colonizados por el *Pj* además de aquellos que estén infectados. Contribuiremos con la protocolización del estudio del *Pj* en pacientes asintomáticos con factores de riesgo, justificando su costo y aplicabilidad según la prueba que deba aplicarse en cada momento; adicionalmente, el más beneficiado será el paciente, en quien se podrá tomar decisiones ante evidencias científicamente comprobadas y con una realidad epidemiológica local de respaldo.

Antecedentes

Cronológicamente podemos resumir en nuestro país las siguientes investigaciones que justifican la presencia del *PJ* en los pacientes sin enfermedad retroviral y la excelente capacidad diagnóstica de la inmunofluorescencia:

- Adaptación de la técnica de inmunofluorescencia por autores venezolanos que forman parte de esta línea de investigación y

Demostración de la eficacia de la inmunofluorescencia en el diagnóstico de la enfermedad. ⁽⁴⁾

- Estudio epidemiológico de la enfermedad en un servicio de medicina interna, que se llevo a cabo en nuestro servicio y ha sido la base de la línea de investigación. ⁽²⁾
- Estudios epidemiológicos de otros hospitales nacionales con demostración de hallazgos clínicos similares. ⁽⁵⁾
- Presencia en pacientes oncológicos. ⁽⁶⁾
- Recopilación de datos del área metropolitana que mantienen la característica epidemiológica de la Neumocistosis en pacientes venezolanos. ⁽⁷⁾
- Estudio de los contactos de los pacientes con Neumocistosis encontrando alta probabilidad de contaminación entre ellos. ⁽⁸⁾
- Adaptación de la técnica de PCR anidada para el diagnóstico de Neumocistosis. ⁽⁹⁾

A nivel internacional existen diversas publicaciones que también señalan la importancia del estudio de la enfermedad en poblaciones diferentes a SIDA que incluyen contactos de pacientes, los infantes, embarazadas, pacientes oncológicos entre algunos. ⁽¹⁰⁻¹⁵⁾

El EPOC y la Neumocistosis, también ha sido objetivo de estudio a nivel internacional, con hallazgos que justifican esta investigación. ^(11,12)

Marco Teórico

Pneumocystys jirovecii (*Pj*) es un hongo atípico, unicelular, extracelular y marcado estenoxenismo, con tropismo especial por el pulmón aun cuando puede producir enfermedad diseminada. A lo largo del tiempo ha sido difícil

su estudio por la limitación que no prolifera in vitro en medios de cultivo. Presenta 3 formas morfológicas: tróficas, esporocítica y quistes maduros. Se considera que las formas tróficas son el estadio más abundante en su ciclo de vida y representan 90 a 95% de la población de *Pj* en el paciente infectado. ⁽¹⁾

Coloniza a la mayoría de seres humanos, lo cual se demuestra por la presencia de anticuerpos contra el mismo en cerca de 70% de individuos sanos, motivos por los cuales este parámetro no tiene valor diagnóstico. ⁽³⁾

Se desconoce el modo de transmisión y se han planteado dos teorías: reactivación de un foco latente o adquisición reciente de infección, la última la más aceptada. Keely y col en el año 96 encontraron diferentes genotipos de *Pneumocystis* en paciente con SIDA y episodios recurrentes de infección. Se ha propuesto un modelo de transmisión similar al de *Mycobacterium tuberculosis* (aéreo), con un periodo de incubación de 3 a 12 semanas. Recientemente se ha demostrado la transmisión transplacentaria en seres humanos. ⁽¹⁷⁾

La colonización, entendida como la presencia del patógeno en muestras respiratorias sin manifestaciones clínicas ni hallazgos radiológicos compatibles con enfermedad, sugiere que los individuos colonizados pueden actuar como reservorio y ser transmisores de enfermedad a personas susceptibles. Se ha planteado esta condición en el SIDA y en los pacientes con EPOC, donde la prevalencia puede alcanzar 40%, y su presencia parece estar asociada con la severidad de la obstrucción al flujo de aire y la consecuente respuesta inflamatoria local. Los niños podrían ser reservorio del microorganismo, lo que se sustenta en el hecho de que el 85% de los niños menores de 20 meses presentan anticuerpos positivos contra *Pj*. ⁽¹³⁾

La sintomatología de la neumocistosis no difiere de otras etiologías que producen la exacerbación del EPOC, puede ser subaguda (usual en el

paciente VIH) con fiebre, tos seca, disnea de intensidad variable y la auscultación puede ser normal. En pacientes con otro tipo de inmunocompromiso, el inicio suele ser agudo con fiebre, tos, disnea y marcada hipoxemia, la tasa de mortalidad varía del 30 al 60%. La mortalidad es elevada en pacientes que requieren ventilación mecánica. ⁽⁶⁾

La similitud con otras etiologías, hace difícil lograr el pensamiento del clínico sobre esta patología que ha sido estigmatizada exclusivamente para el SIDA y el tiempo todavía no ha logrado que el pensamiento cambie a plantearlo con más frecuencia.

Objetivo General:

Identificar la presencia del *Pj* en pacientes con EPOC en evaluaciones periódicas durante un año de seguimiento con o sin exacerbaciones de la enfermedad.

Objetivos Específicos:

1. Describir las características demográficas y clínicas de los pacientes estudiados.
2. Clasificar el EPOC según su severidad.
3. Analizar la frecuencia, precipitantes, características clínicas y etiología de las exacerbaciones.
4. Relacionar la positividad del *Pj* por inmunofluorescencia directa y PCR anidada en los pacientes con y sin exacerbación del EPOC.
5. Identificar la presencia del *Pj* en los pacientes asintomáticos de forma periódica y en aquellos que sufran exacerbación del EPOC.
6. Relacionar las características clínicas del paciente colonizado por el *Pj* además de la frecuencia de exacerbación del EPOC.

Hipótesis

El *PJ* es un colonizante del paciente con EPOC asintomático, lo que facilita la exacerbación de la enfermedad asociado a la infección por este patógeno.

Aspectos Éticos

Según lo Expuesto en el título III, Capítulo III (De los Derechos Civiles de la constitución de la República Bolivariana de Venezuela) en donde se incluyen los artículos 46, 103,104,105,107,108.Los cuales rezan que toda investigación debe inspirarse en los más elementales principios éticos y científicos y no debe realizarse si no está precedida de suficientes pruebas de laboratorio, a su vez solo es permisible cuando es realizada y supervisada por personas científicamente calificadas.

Toda persona tiene derecho a que se respete física, psíquica y moralmente, en consecuencia: ninguna persona será sometida sin su libre consentimiento a experimentos científicos, exámenes médicos o de laboratorios, excepto cuando se encontrare en peligro su vida o por otras circunstancias que determine la ley.

Asimismo, la persona debe hallarse bien informada de la finalidad del experimento y de sus riesgos dando su libre consentimiento. En caso de incapacidad física o legal, el consentimiento debe obtenerse del representante legal del paciente, de faltar este será su familiar más cercano quien sea responsable.

Por otra parte, el Código de Deontología médica en su capítulo IV (De la investigación en seres humanos) artículo 193 señala: En el tratamiento del paciente, el médico puede emplear nuevos conocimientos terapéuticos si

después de un juicio cuidadoso, considera probable el restablecimiento de la salud o el alivio del sufrimiento.

Por ello, desde el punto de vista legal, este estudio es legalmente aceptable puesto que no existe ningún tipo de limitación constitucional ni leyes nacionales, regionales y locales que prohíban este tipo de iniciativa, por el contrario existe un entorno que lo favorece.

METODOS

Tipo de Estudio

Se diseñó una investigación descriptiva, analítica, de cohorte,

Población y muestra

Se evaluaron 20 pacientes mayores de 18 años, con diagnóstico de EPOC, atendidos en la consulta externa y la emergencia de Medicina Interna del Hospital General del Oeste. Los pacientes admitidos al estudio fueron incluidos entre los meses de abril y julio del año 2012 y seguidos hasta julio del año 2013.

Criterios de Inclusión:

Diagnóstico de EPOC con o sin exacerbación según criterios del grupo GOLD.⁽¹³⁾

Criterios de Exclusión:

- Infección VIH – SIDA
- Uso de inmunosupresores
- Diagnóstico o tratamiento de otras enfermedades sistémicas como autoinmunes (artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, etc.), cáncer, enfermedad renal
- Uso de trimetropim -sulfametoxazol previo al ingreso al estudio o por causas distintas a la Neumocistosis en cualquier momento del seguimiento, bien sea por prescripción o automedicación
- Cirugías mayores electivas o de urgencia.
- No se excluirán los pacientes desnutridos cuya etiología única sea el EPOC.

Variables

-Variable Independiente: presencia del *Pneumocystis jirovecii* por IFD o PCRa

-Variables dependientes: Características demográficas y generales (edad, género, nivel educativo), diagnósticos asociados, radiología de tórax, espirometría, clasificación de la EPOC.

Procedimiento

Previa aprobación del Comité de Ética del Hospital General del Oeste, se dio inicio a la investigación. Una vez seleccionados los pacientes, se les informo sobre la misma y su libertad de participar en ella. Al aceptar, se dio lectura del consentimiento informado, fueron aclaradas las dudas que ellos tuviesen y se firmó. (Anexo 1)

Se realizó una historia clínica adaptada para la investigación a cada participante que incluyó, evaluación clínica integral, espirometría y radiología de tórax. En cada evaluación se tomó una muestra de esputo inducido para evaluar la presencia de *PJ* por la técnica de inmunofluorescencia directa y por PCR anidada. Se indicó consulta cada 3 meses en ausencia de exacerbación y hacerlo de urgencia en caso de presentar síntomas respiratorios agudos. En cada atención se revaluaron los aspectos clínicos y paraclínicos, llevando un registro detallado de estos.

Tratamiento Estadístico

Para el análisis, todos los datos fueron recolectados en una base de datos especialmente diseñada para este fin (Anexo 2) una vez recolectados, se procedió a vaciarlos en Excel 2010 para su procesamiento estadístico. El análisis se realizó en base a Excel 2010 y EPI INFO 7, a través de descripción con medidas de promedios y tendencia central para las variables numéricas y las cualitativas a través de proporciones y porcentajes.. La comparación de variables se realizó a través del chi cuadrado modificado para la muestra según su tamaño.

Recursos Humanos y Materiales

Financiamiento y recursos:

El trabajo se realizó en conjunto con los pacientes del Hospital General del Oeste “Dr. José Gregorio Hernández” y con la atención diagnóstica del laboratorio de Micología del Instituto Nacional de Higiene Rafael Rangel para procesar la inmunofluorescencia del *Pj*, y PCR, para lo cual se contó con los recursos de cada institución. El resto de la investigación fue financiada con los recursos financieros de la autora.

RESULTADOS

Se evaluaron 20 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión y las características generales se resumen en la tabla 1.

El grupo de pacientes se distribuyó en 75% de mujeres y el resto fueron hombres. En cuanto a la edad, los pacientes se encontraban entre los 48 y los 80 años, con un promedio de edad de $65,600 \pm 9,3212$ DS, la moda se encontró a los 69,00 años.

En cuanto al grado de instrucción el 15% eran analfabetas y el resto tenía algún grado de instrucción, ninguno superaba la educación secundaria.

Se concluyó que 12 (60%) eran portadores de enfisema pulmonar y 8 (40%) de bronquitis crónica. Sobre el diagnóstico de EPOC, se aplicaron los criterios del *Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD* (GOLD 2013) y se encontró que el 100% de los pacientes evaluados tenía criterios clínicos y radiológicos para el diagnóstico de la enfermedad. Se pudo evaluar la espirometría en el 40% y quedaron pendientes en las consultas sucesivas el 60% de las espirometrías. El patrón más frecuente fue el trastorno mixto en 37,5%.⁽²¹⁾

En base a estos datos se pudieron clasificar, según GOLD, el 40% de los pacientes de acuerdo a la severidad de la enfermedad: el 37,5% se encontraba en el estadio 4 y el 25% en el 2, lo que señala que el 62,5% de los pacientes estaba por lo menos en el estadio 3, lo que representa enfermedad severa.

Solo 5 pacientes no refirieron hábitos tabáquicos; en los fumadores, el promedio de consumo anual fue $27,00 \pm 15,56$, DS de paquetes año, con un mínimo de 10, máximo de 65, y la moda se ubicó en 15 paquetes año.

En cuanto a los estados comórbidos, se encontró que el 100% tenía por lo menos una enfermedad asociada, lo que representó un promedio de $2,15 \pm 1,4244$ DS de diagnósticos adicionales al EPOC. Se desprende de esta información que un 20% tenía respectivamente una o dos enfermedades asociadas, el 30% tres, el 30% tenía tres 10% tenía 4 y un paciente tenía 5 (5%). La caquexia fue el estado mórbido más frecuente en el 65% de los pacientes y representó el 30,2% del total. Siguieron en frecuencia la hipertensión arterial y la diabetes mellitus, el resto se discrimina en la tabla 1. Dada la frecuencia de caquexia se comparó su presencia en función del diagnóstico de base del EPOC, y correspondió a que $2,15 \pm 1,4244$ DS tenían caquexia 10 pacientes con enfisema y 3 con bronquitis, la comparación no fue estadísticamente significativa (Chi cuadrado Mantel Haenszel p: 0,1375).

El motivo de la primera evaluación correspondió en el 60% (n=12) a un episodio de exacerbación y el resto por control de sus otras enfermedades de base. En los que consultaron, se consideró la infección como la causa de la exacerbación. En el primer control sucesivo, solo 5 pacientes asistieron y no tenían exacerbación; solo 2 trajeron los resultados de la investigación. Para la tercera evaluación una paciente había fallecido, y la otra paciente no asistió a control, por lo tanto no se cuantificaron pacientes en el tercer y último control. La distribución de la asistencia y causa de los pacientes se distribuyó de la siguiente forma (Figura 1)

En los hallazgos radiológicos de la primera evaluación el 100% de los pacientes tenía alteraciones compatibles con la EPOC, adicionalmente se encontraron otras alteraciones radiológicas relacionadas con el episodio de exacerbación y se distribuyeron de la siguiente forma (tabla 2):

Se desprende de la tabla anterior que el 100% tenía hallazgos radiológicos compatibles con EPOC y que al combinar con los hallazgos adicionales se

encontró un promedio de 1,35 hallazgos por paciente. Los hallazgos adicionales correspondían a los pacientes con exacerbación, el resto solo tenía cambios compatibles con EPOC. Vale la pena señalar que 5 pacientes con exacerbación tenían cambios asociados solamente al EPOC.

En cuanto al seguimiento de los pacientes, se encontró que de la población inicial de 20 pacientes, el 25% asistió a la primera consulta de control, pero solo el 10% cumplió la realización de la IFD y PCR. Un paciente falleció previo a la tercera consulta, y ningún paciente asistió a la tercera y cuarta consulta.

En cuanto a la evidencia sobre la presencia del *P. jirovecii*, en la evaluación inicial de la investigación, se encontró que 2 (10%) pacientes tuvieron Inmunofluorescencia (IFD) positiva y el resto negativa, mientras que la PCRa se encontró positiva en el 45% (9), compatible con la presencia del genoma fúngico y en 55% (11) no se detectó. Los pacientes IFD positivo fueron respectivamente un hombre y una mujer; en cuanto a la PCR, correspondieron a 6 mujeres y 3 hombres, 2 de las mujeres estaban en el grupo sin exacerbación y el resto en el grupo de pacientes con esa condición. Adicionalmente, los pacientes que fueron positivos tanto para IFD como para PCRa se encontraban en el grupo de los que tenían exacerbación y correspondieron a un hombre y una mujer (Tabla 3).

Del total de pacientes caquéticos (15), tres pacientes con caquexia tenían PCRa positiva, el resto no.

En la segunda muestra los pacientes evaluados correspondieron a 2 mujeres, que en su evaluación previa habían tenido una exacerbación de la EPOC. En esta oportunidad, ambas estaban sin exacerbación. La IFD fue negativa en las dos pacientes evaluadas y la PCR fue positiva solo en una paciente, la cual traía PCR positiva desde la evaluación anterior (tabla 3).

La IFD fue positiva en una paciente caquética y en uno de peso normal (hombre). Al comparar la positividad de la PCRa entre los caquéticos (positivos 6 y 7 negativos) y los sin caquexia (3 positivos Y 4 negativos) no se encontró diferencia estadísticamente significativa por el método de Mantel Haenszel ($p: 0,8904$).

De igual forma al analizar la positividad de la IFD según la enfermedad pulmonar de base, se encontró que había un paciente con bronquitis crónica (hombre) y una con enfisema (mujer). En cuanto a la PCR +, se encontró que habían 6 pacientes respectivamente en el grupo de enfisema y PCRa negativa y positiva, y tres pacientes con bronquitis crónica PCRa positiva y 5 en el grupo de negativos, la comparación no fue estadísticamente significativa (método de Mantel Haenszel $p: 0,5915$).

DISCUSION

La Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica es definida según el Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD), como una enfermedad prevenible y crónica, caracterizada por la obstrucción persistente del flujo de aire, es progresiva y se acompaña de una respuesta inflamatoria crónica aumentada de las vías aéreas y del pulmón, secundaria a partículas externas dañinas o gases tóxicos.⁽²⁾ Esta enfermedad es la cuarta causa de muerte a nivel mundial y representa un problema de salud pública tanto en el área de prevención como de tratamiento. Suele ser subdiagnosticada, y por ello los diagnósticos se hacen tardíos, lo que disminuye la probabilidad de una terapéutica óptima y de mantener una adecuada calidad de vida en los que la sufren. La evolución de los síntomas suele acompañarse de discapacidad progresiva y disminución de la calidad de vida, con aumento de los síntomas respiratorios y disminución de los parámetros de función pulmonar.^(21gold14)

En el curso de esta enfermedad, lo usual es la exacerbación, caracterizada por el aumento de la intensidad de los síntomas respiratorios (en comparación con la frecuencia basal), especialmente de la disnea y la tos. Estas exacerbaciones traen como consecuencia el deterioro en la calidad de vida de los pacientes, y además, afectan el funcionalismo del pulmón requiriendo semanas para su recuperación; también aceleran la tasa de declinación de la función pulmonar, se asocian con aumento de la mortalidad especialmente en aquellos que requieren hospitalización, y tienen un muy alto costo a nivel familiar, social y hospitalario.^(21gold)

En Latinoamérica la prevalencia de la enfermedad varía entre el 7,8% en Ciudad de México y 19,7% en Montevideo, sumado además al subdiagnóstico, que ha sido medido en 89%, al diagnóstico incorrecto en

63% y que aproximadamente un cuarto de los pacientes diagnosticados no reciben tratamiento.⁽¹⁵⁾ En Venezuela los estudios realizados sobre la enfermedad han sido llevados a cabo fundamentalmente por el grupo de miembros del Proyecto Latinoamericano de Investigación en Obstrucción Pulmonar (PLATINO), y estimaron que esta enfermedad tenía una prevalencia en la población estudiada en la ciudad de Caracas del 10% (en pacientes sin diagnóstico previo), dato que es superado en la región por Santiago de Chile, Sao Paulo y Montevideo en cifras de 14,8%, 13,8% y 18,2% respectivamente, con una prevalencia global para todas las ciudades evaluadas del 12,7%.

Los autores suman también al problema el subdiagnóstico de la enfermedad por utilización insuficiente de la herramienta principal validada para ello, que es la espirometría, y esta situación varía entre el 3,2% al 12%.⁽¹⁶⁾ Estos datos pueden ser útiles para explicar algunos de nuestros hallazgos. En nuestra muestra ninguno de los pacientes tenía un nivel educativo superior al bachillerato y solo el 15% alcanzó este nivel, aunado a un 15% de analfabetas, con el resto ubicado en instrucción primaria solamente. El escaso nivel educativo limita la comprensión de una enfermedad tan compleja y la necesidad de que el paciente sea parte de las decisiones y el control, lo cual conduce a cuidados inadecuados durante la enfermedad, probable incumplimiento del tratamiento y baja asistencia a los controles sucesivos, lo que en nuestra investigación se documentó en el 20%, con una cobertura de espirometría del 40%, habiendo recibido las instrucciones relacionadas con la importancia del examen en el momento del ingreso al protocolo de estudios, y se le explicaba además la necesidad de este parámetro para el seguimiento, ajuste terapéutico e intervención temprana al momento de una complicación. Si reflexionamos sobre aquellos que no reciben esta información y cuentan con un nivel educativo similar, es claro

que la tasa de atención sea tan baja, y el diagnóstico de la enfermedad tan inadecuado y tardío.

La autoevaluación de la enfermedad y un sistema de salud óptimo que atienda a estos pacientes es una necesidad que ha demostrado ser eficaz en el control y seguimiento de la enfermedad, instrumentos que parecen no estar accesibles en nuestra realidad actual.⁽¹⁷⁾ La importancia en la educación formal, adherencia al tratamiento y control, entre otras variables, son hallazgos presentes en otras investigaciones de nuestra institución sobre el tema,⁽¹⁸⁾ donde se demostró que el nivel educativo era estadísticamente significativo entre hospitalizados y no hospitalizados a expensas de un menor grado de instrucción en los hospitalizados.

De los pacientes que lograron ser clasificados por estadios, el 60% se encontró entre los estadios 3 y 4 de la enfermedad según la clasificación GOLD, por lo tanto inferimos que la morbimortalidad de nuestros pacientes será probablemente elevada. Este particular trae una seria repercusión en la dinámica familiar, costos y tipo de atención, que podría ser evitado si se lograra el diagnóstico y la educación adecuada.⁽²¹⁾

Las causas más frecuentes de la exacerbación de la EPOC han sido relacionadas con infección y polución, y un tercio queda sin identificación; en nuestro medio, la ausencia de cumplimiento del tratamiento es una variable muy importante. En cuanto a las infecciones, las bacterianas y virales son las clásicamente reconocidas, y desde aquí surge la necesidad de diferenciar entre colonización e infección. Se ha señalado que el aumento del número de bacterias que usualmente colonizan las vías aéreas de un individuo o la presencia de una nueva cepa en las vías respiratorias, son las causantes de la exacerbación, dato muy difícil de precisar en la práctica clínica diaria. A nuestros pacientes identificados con IFD+, una vez recibida la información, se les prescribió Trimetropim sulfametoxazol con buena respuesta

terapéutica; estos habían recibido tratamiento antibiótico previo diferente e individualizado y el ajuste del tratamiento específico del EPOC.⁽²¹⁾

Apenas 5 pacientes refirieron no haber fumado, lo que representa una proporción del 25% de la muestra; en estos pacientes probablemente su factor predisponente a la EPOC se asocia con polución, exposición a químicos, herencia o condiciones periparto (bajo peso al nacer, infecciones respiratorias neonatales) que no pudieron ser precisadas en la historia clínica. El resto fueron fumadores de diferentes intensidades, pero en su mayoría severos con un promedio paquete-año realmente alarmante de $27,00 \pm 15,56$ DS paquetes/año, con una moda como expresión de la frecuencia más citada en 15 paquetes/años. Este dato es de suma importancia en el abordaje educativo, pues representa una difícil variable a ser incluida, sobre todo porque debe ser de interés nacional y más allá de la atención médica individual. Debe ser incluida tanto en los sistemas formales de educación, como en la que realiza cualquier médico en sus actividades, no solo para disminuir las exacerbaciones o el empeoramiento de la enfermedad, sino para la minimización de todos los demás riesgos asociados al tabaquismo.⁽¹⁹⁾ La educación en esta área es importantísima y pilar fundamental del tratamiento de la EPOC.

Los pacientes analizados tenían al menos una enfermedad crónica asociada, y la caquexia fue la más frecuente. La caquexia respiratoria asociada a la EPOC es una de sus complicaciones y es parte final de la fisiopatología de la enfermedad; sin embargo, dado el bajo nivel educativo de los pacientes analizados y la realidad nacional, no consideramos como etiología única la caquexia respiratoria, sino una combinación de factores que se asocian de manera perversa en contra de la salud del paciente. La pérdida de peso se ha descrito en estos pacientes entre el 25% -40%, con un 25% en los pacientes con enfermedad moderada a severa y un 35% en los pacientes con enfermedad muy grave, que muestran un Índice Masa Libre De Grasa

reducida (FFM); adicionalmente, esta condición es un parámetro de mal pronóstico relacionada con exacerbaciones y elevación de la mortalidad, con una supervivencia baja de 2 a 4 años en aquellos con enfermedad severa. Se describen alteraciones de las citoquinas, adipoquinas y algunas hormonas (adiponectina, leptina, resistina, grelina), que favorecen esta situación. La terapéutica va relacionada con una adaptación de los aspectos nutricionales y en algunos trabajos se ha relacionado con criterios de mejoría a largo plazo. ^(20,21)

Siguieron en frecuencia entre los estados comórbidos la hipertensión arterial, la diabetes mellitus y la obesidad, todas ellas relacionadas entre sí, y que aumentan los costos y tipos de cuidados en cada paciente, trayendo como consecuencia la mayor morbimortalidad. La insuficiencia cardíaca y la cardiopatía isquémica, que pueden cursar con disnea y dolor torácico, suman al panorama sesgos para la interpretación de los síntomas de descompensación, así como del pronóstico de calidad de vida, complicaciones y mortalidad. La fibrilación auricular fue menos frecuente, pero es expresión de enfermedad cardíaca y también puede ser un factor distractor de la adecuada interpretación de la disnea en algunas circunstancias.

La anemia, situación que favorecen un estado de oxigenación periférica inadecuada, y se han demostrado niveles bajos de IL – 6; que suele ser un parámetro que puede acompañar a la caquexia respiratoria y a la EPOC severa (6% - 15%). Su interpretación dentro de la enfermedad es sumamente compleja, y adicionalmente, no se debe olvidar la posibilidad de que su etiología sea distinta y deba documentarse su diagnóstico adecuadamente según el grupo etario y otros factores de riesgo para evitar errores diagnósticos. ^(22,23)

La tuberculosis asociada a la EPOC empeora su pronóstico. Las investigaciones del grupo PLATINO demostraron que la prevalencia de obstrucción del flujo aéreo, medido a través del volumen forzado espiratorio del primer segundo/capacidad vital forzada (FEV1/FVC) < 0,7 fue de 30,7%, en pacientes con historia de tuberculosis pulmonar contra 13,9% en aquellos sin historia. En nuestra investigación tenemos un paciente con esta historia y ameritó orientaciones especiales. Este paciente en particular estaba en el estadio 2, caquéctico, sin anemia y del tipo enfisematoso. Por otra parte no debe olvidarse que la EPOC es un factor de riesgo para adquirir una tuberculosis pulmonar. ^(24,25),

La enfermedad ulcero-péptica es una condición asociada a la EPOC y probablemente subestimada. Su interpretación es compleja pero se considera que la EPOC es una condición de riesgo para sufrirla, que genera riesgo de sangramiento en mayores de 65 años del género masculino, con estados comórbidos asociados como hipertensión, diabetes mellitus, insuficiencia cardíaca, historia previa de úlcera péptica y enfermedad renal crónica. En Latinoamérica se concluye que esta población tiene una alta probabilidad de poseer estos estados comórbidos como los ilustra la investigación del grupo Platino en vías de publicación para el momento de la culminación de esta investigación. ^(26,27)

Identificación del *Pneumocystis jirovecii*:

En nuestra línea de investigación sobre la infección pulmonar por *Pneumocystis jirovecii*, hemos documentado la presencia de este microorganismo no solamente en los pacientes con SIDA, sino también en pacientes con EPOC, enfermedades autoinmunes, pacientes oncológicos e inclusive en acompañantes de pacientes que tuvieron la enfermedad; la técnica utilizada fue la inmunofluorescencia directa. En los pacientes oncológicos se identificaron como diagnósticos de base leucemia linfocítica,

linfoma de Hodgkin y tumores sólidos; además también se asoció con tratamiento antibiótico de amplio espectro y la quimioterapia.

En donde más frecuentemente lo hemos documentamos es en los pacientes con EPOC, de allí la razón de realizar esta investigación. Otros autores también han concluido sobre la presencia de esta relación. ^(11, 16, 9, 2,10)

Aclarar los aspectos epidemiológicos y clínicos del *Pj* es un gran problema, dadas las limitaciones diagnósticas relacionadas con no poder recuperarlo en cultivo y que su visualización directa amerita técnicas especiales. Esto conlleva probablemente al subdiagnóstico en cualquier grupo de pacientes. Sin embargo, tanto en el Reino Unido, como en estudios de naciones de bajos recursos, se llama la atención sobre su presencia, frecuencia y necesidad de optimizar su diagnóstico. Maine et al., encontraron un crecimiento del 7% anual en su detección entre los años 2000 y 2011, que no solo incluye la población de pacientes con SIDA, sino también a trasplantados, portadores de neoplasia maligna, enfermedades autoinmunes y enfermedades pulmonares crónicas que incluyen el EPOC entre algunas. ^(28, 29)

Una revisión sistemática del diagnóstico de Neumocistosis en países de bajos y medios recursos económicos, demostró varias situaciones importantes. La pobreza y condiciones desfavorables de vida parecen ser un sesgo en la interpretación de la epidemiología de la enfermedad. Un ejemplo de ellos es la relación positiva entre el Producto Interno Bruto (PIB) y la frecuencia de neumocistosis, que se comportó como un predictor lineal altamente significativo del diagnóstico. Un aumento de \$ 20.000 en el PIB, incrementa las probabilidades para el diagnóstico 10.54 veces (IC 95% 8,41 a 13,20), dato que se interpreta sesgado debido a la menor posibilidad de diagnóstico en ausencia de recursos óptimos. Estos mismos autores señalan que la pobreza expone al paciente al riesgo de contraer el *Pj* dada su gran

ubicuidad, y que por ello, además de la imposibilidad de identificarlo por falta de recursos y alta frecuencia de combinación con otros microorganismos más fácilmente demostrables, llevan a que las medidas terapéuticas sean orientada a otras etiologías en primera instancia, utilizando inadecuadamente los recursos y aumentando el sufrimiento y riesgos del paciente con la enfermedad. Otros autores señalan las todavía existentes dudas del hábitat del hongo y su relación con la patogenicidad. Por esto, se convierte en un problema mucho mayor y menos definido, limitando las estrategias a seguir.
(30,31)

Encontramos en esta investigación que en el 10% de los pacientes estudiados se demostró IFD positiva; todos ellos pacientes con exacerbación, lo que señala que la exacerbación pudo estar relacionada con el *P. jirovecii*. Por otro lado, la negatividad en pacientes controlados señala nuevamente su adecuada capacidad diagnóstica para identificar su etiología en la descompensación. La IFD es el método diagnóstico de mayor eficacia en el diagnóstico de la neumocistosis pulmonar. El azul de Toluidina por ejemplo, detecta 12% menos la presencia del hongo en comparación con IFD, dato que es similar en frecuencia a la detección con la Metanemina de Plata⁽³²⁾ Experiencia de esta línea de investigación, incluye también la conclusión de mayor eficacia de la IFD que la coloración de Gomori Grocott.³³ La IFD permite evaluar patrones morfológicos reproducibles que pueden ser identificados por personal entrenado y equipos adecuados permitiendo un diagnóstico certero. Los datos clínicos no poseen suficiente capacidad diagnóstica para inferir el diagnóstico, pues no difieren sustancialmente los síntomas y signos de otras infecciones relacionadas en los grupos estudiados que son de difícil diagnóstico (SIDA, oncológicos, inmunosuprimidos en general). Por esta razón, la estrategia diagnóstica ante la sospecha de neumocistosis pulmonar debe ser realizada completa adecuadamente, lo que se inicia con la historia clínica, sigue con estudios

radiológicos y paraclínicos razonados, IFD y según la necesidad clínica y riesgos, las estrategias necesarias para descartar otras etiologías. Estas limitaciones son las que explican la poca documentación de la enfermedad no solo en el SIDA, sino en todas aquellas patologías en donde ha sido demostrada la neumocistosis en los últimos años. Los pacientes de esta investigación, al realizar el diagnóstico de exacerbación, fueron orientados con medidas terapéuticas dirigidas tanto a la enfermedad de base como a una causa bacteriana, recibiendo tratamiento individualizado. Los dos pacientes con pruebas de IFD positiva recibieron la terapéutica específica para el microorganismo, luego de haber recibido otro antibiótico. A pesar de que esta enfermedad puede tener un curso grave e inclusive mortal, la autolimitación de la neumocistosis, aun en pacientes inmunosuprimidos, ha sido documentada. Se ha relacionado a formas moderadas de la enfermedad y a inmunosupresión diferente al SIDA, condiciones que podrían relacionarse con nuestros resultados. Sin embargo, esta situación representa un sesgo adicional para la interpretación clínico-epidemiológica. ^(2,34)

Otra interpretación que se ha planteado sobre esta observación, es que la identificación del *Pj* sea errada interpretada inadecuadamente y se trate de una colonización. No obstante, en nuestra investigación, la realización conjunta de IFD y PCRa, optimizó los hallazgos y descartó esta posibilidad. Es posible encontrar la IFD positiva en pacientes colonizados, lo que demostró Carrillo y col., ⁽¹¹⁾ en pacientes asintomáticos cuidadores de pacientes con diagnóstico de neumocistosis, donde el 16% de los contactos directos fueron positivos. Aunque en este trabajo la muestra fue pequeña, se concluyó que, debido a los cuidados y a la cercanía de los cuidadores con los pacientes con neumocistosis, se podía dar la transmisión persona – persona, citada también por otros autores,^(35,36,37) y que la ausencia de síntomas e inmunosupresión ubicaba al cuidador en la categoría de colonizado, mas no infectado. Para ese entonces no contábamos con la

técnica de PCRa para realizar esta diferenciación. Otros autores han señalado la transmisión de *Pj* a través de trabajadores de la salud.^(4,38)

El uso de la PCRa como método diagnóstico de la neumocistosis sigue siendo controversial y costoso. La identificación por IFD supera estas dificultades, mientras se precisan los criterios de uso y la población que requiere de PCRa para el diagnóstico. Esto ha sido estudiado desde hace algún tiempo, manteniéndose como un reto el diagnóstico de *Pj* sobre todo cuando las medidas diagnósticas convencionales para identificar el *Pj* son negativas (Azul de cotton, metanemina de plata, etc.) y la PCRa es positiva; para ello, pensamos debe pautarse que el método ideal sea la IFD en asociación con los parámetros clínicos y paraclínicos, para diferenciar la infección de la colonización.⁽³⁹⁾

Es tan importante la identificación de la colonización por *Pj* que estudios recientes han señalado la irreversibilidad de los daños inducidos en el tejido pulmonar en modelos animales, aun en ausencia de infección. Esto se demostró a través de la reducción de la colonización del *Pj* post tratamiento con Trimetropim sulfametoxazol, lo cual no logró mejorar la función pulmonar del modelo animal estudiado.⁽⁴⁰⁾

En cuanto a la PCRa positiva, podemos resumir que se encontraba tanto en exacerbación (7 pacientes: hombres: 3 y Mujeres: 4) como en pacientes sin exacerbación (2 mujeres), y en los dos pacientes con IFD+. Estos hallazgos señalan la potencial participación del hongo en la enfermedad. En los pacientes infectados debía estar positivo, y así fue, para corroborar su presencia. En los pacientes con exacerbación con IFD-, su detección se debió muy probablemente a colonización, que ha sido calculada entre un 16% al 55%, sobre todo en aquellos con EPOC severa. Se han reportado cifras de colonización por países tales como Francia (1,3%), España (21,6%) y Alemania (7,4%), demostrando lo difícil que puede ser esta conclusión al

respecto. En nuestra muestra la colonización representó un 41,66% de colonización, (excluyendo los pacientes con IFD+ concomitante) para los que tenían exacerbación y un 38% en el grupo total con IFD-, cifra compatible con los hallazgos reportados.⁽⁴¹⁾

Interpretar adecuadamente la colonización es útil para el paciente y para la comprensión de la enfermedad; esta última, aún en análisis e investigación. Se ha detectado colonización en sujetos sanos, sin enfermedad pulmonar o uso de inmunosupresores entre el 0 y el 20%, y se ha planteado que los factores de riesgo en general para esta condición son: contaje bajo de CD4+, el uso de esteroides, la EPOC, el cáncer de pulmón, el tabaquismo, donde la última está presente en nuestra investigación.^(4,42)

Morris y cols., en sus diversos trabajos sobre *Pj*, han enfatizado el comportamiento fisiopatológico de la enfermedad y la importancia de su identificación temprana. Aclararon que el término colonización se refiere a la presencia del hongo en ausencia de síntomas o signos de la enfermedad, que también se ha descrito como “portador” o “infección subclínica”. Pensamos que el término debe ser armonizado para evitar interpretaciones erróneas y estandarizar la orientación clínica y de investigación. Esta situación es de suma importancia, debido a que las personas colonizadas poseen riesgo de sufrir la neumocistosis y transmitirla; inclusive, aquellos que reciben profilaxis de larga data pueden poseer cepas de *Pj* que han mutado y desarrollado resistencia, y probablemente pueden a su vez transmitirlas. Adicionalmente, una escasa cantidad de *Pj* es capaz de estimular la respuesta inflamatoria del huésped, recientemente identificada como aumento de FNT α , IL-6 e IL-8, con consecuencias deletéreas, que culminan en daño del tejido pulmonar y progresión de la EPOC. Por esta razón, la identificación de la colonización del *Pj* es una necesidad clínica.⁽⁴⁾

Se debe diseñar un algoritmo diagnóstico para *Pj*, que incluya información ecológica - epidemiológica, clínica y de pruebas de laboratorio. Se debe hacer una historia clínica profunda, con conocimiento de semiología, y se deben indicar las pruebas radiológicas y microbiológicas que ayuden a identificar y/o descartar la presencia de la enfermedad. Por otra parte, es esencial que los médicos interpreten de forma adecuada los resultados del laboratorio (IFD y PCR), aplicando medicina basada en evidencia, y que el laboratorio además colabore colocando notas al pie de página de los resultados emitidos, en la cual exprese su interpretación sobre el resultado desde el punto de vista microbiológico, con datos sobre sensibilidad y especificidad de la prueba usada, ya sea IFD o PCR; esto con la finalidad de estrechar la comunicación médico tratante – microbiólogo.

La proposición de Maillet y col.,⁽⁴³⁾ en vías de publicación, inicia tratando de dar respuesta a la gran interrogante para diferenciar infección y colonización gracias a la interpretación de la técnica de PCR cuantitativa en tiempo real (qPCR, utilizando el gen de la Glicoproteína Mayor de Superficie de *Pj*, MSG). Los hallazgos del grupo señalaron que para el diagnóstico de neumocistosis la cuantificación de 3.160 copias/mL, logró una sensibilidad y especificidad para la técnica de 100% y 70% respectivamente; con un valor de 31.600 copias/mL, la sensibilidad y especificidad fueron del 80% y 100% respectivamente. Se obtuvo un valor predictivo positivo del 100% para los resultados con más de 31.600 copias/mL y un valor predictivo negativo del 100% para los resultados de menos de 3.160 copias/mL. La qPCR usando el gen MSG de *Pj* como blanco puede ser útil para discriminar PCP de colonización por *Pj* en pacientes inmunosuprimidos, partiendo de que la especificidad del 100% queda por debajo de 31.600 copias/mL del gen.

Otra opción para la diferenciación es la combinación de métodos diagnósticos. Recientemente Damiani et al.⁽⁴⁴⁾ publicó el uso de la combinación de los niveles del marcador serológico (1→3)-β-d-glucan con

qPCR con blanco genético en el gen de la subunidad mayor del ARN ribosomal de *Pj*. Los resultados obtenidos sugirieron que, aplicando la qPCR con puntos de corte de $1,6 \times 10^3$ copias/ μ L (sensibilidad 100%) y 2×10^4 copias/ μ L (especificidad 100%), y utilizando un valor umbral de 100 pg/mL para la detección de (1 \rightarrow 3)- β -d-glucan en pacientes con número de copias del gen ubicados entre los dos puntos de corte de la qPCR (valores \geq 100 pg/ml indican neumocistosis y $<$ 100 pg/mL colonización por *Pj*), se puede establecer la diferenciación entre neumocistosis y colonización por *Pj*, utilizando como muestra el lavado broncoalveolar.

Fisiopatológicamente, la infección por *P jirovecii* se ha relacionado con la patogénesis del EPOC; se ha demostrado en modelos animales y evaluaciones en humanos, la relación entre el *Pj* y la evolución de la enfermedad. Norris y cols, en otras áreas de investigación, desarrollaron una técnica de ELISA que permite la medición de una proteína recombinante derivada del *Pj* denominada KEX1, que conserva la estructura de la proteína del *Pj* – kexin. Demostraron que la cohabitación de macacos con neumocistosis facilitaba el contacto directo como vía de transmisión de la enfermedad, lo que documentaron con la identificación previa de una IgG anti KEX1 y la demostración de positividad en la PCRa en aquellos macacos que no tenían la enfermedad previamente. Adicionalmente, aquellos individuos que tenían mayores niveles de IgG anti KEX1 eran menos susceptibles a la colonización por el hongo, a diferencia de los que no tenían una respuesta adecuada y eran colonizados⁴⁵. Pareciera que esta respuesta IgG anti KEX 1 medible, puede ser una opción en la predicción del comportamiento de pacientes con HIV, dados los hallazgos de mayor susceptibilidad, inclusive en aquellos pacientes con niveles de CD4+ adecuados que no tienen estos niveles en un nivel óptimo y que pueden ser colonizados por *Pj*; sería importante evaluar esta técnica en otros pacientes con riesgo de la enfermedad.

La experiencia de Sivan y cols, demostró que el 40% de los pacientes evaluados estaba colonizado por *Pj*, al analizarlo por PCR en varios lóbulos pulmonares, siendo más frecuente en los lóbulos superiores. Si la evaluación la hubiesen limitado a los lóbulos inferiores, la frecuencia habría bajado a 10%. Esto explica la enorme diferencia entre series que reportan entre un 7% y 41% de colonización. La explicación de esta predilección por el *Pj* ha sido interpretada de varias formas: como menor cantidad de tejido viable en los lóbulos superiores de algunos pacientes, que el tejido de esas áreas se corresponda a EPOC avanzado, o que exista mayor ventilación de esas áreas. De cualquier modo, cada trabajo realizado con este hongo revela que la investigación debe mantenerse para poder entender su comportamiento biológico.⁽⁴⁶⁾ Se desprende de este trabajo que nuestros pacientes podrían tener una mayor frecuencia de colonización, debido a que la muestra tomada fue única y el esputo representa una sumatoria del barrido de la toilette pulmonar; podría plantearse en tal caso la evaluación seriada del esputo para identificar a pacientes con EPOC en riesgo de sufrir colonización y posterior infección por el *Pj*.

Debido a la baja adherencia al protocolo de investigación, no es posible hacer conclusiones sobre el seguimiento. La intención era evaluar bien la permanencia de negatividad de las técnicas de IFD o PCRa o su viraje, y relacionar si existían criterios adicionales para exacerbación o si sucedía la colonización asintomática. No obstante el grupo de investigación mantiene la intención de lograr estas metas con la optimización de los procedimientos. Uno de los sesgos es definitivamente la educación de los pacientes, los cuales probablemente no han entendido la trascendencia de su situación clínica. El otro es definitivamente la falta de apoyo institucional en el transporte de las muestras, tomando en cuenta las dos instituciones involucradas en la investigación, la distancia física entre las mismas y la situación económica

del paciente, aunadas a su falta de motivación; todos estos factores juegan en contra del análisis oportuno de la muestras necesarias.

Esta investigación demostró la presencia del *Pj* tanto por IFD como por PCRa, evidenciando según los criterios aplicados, infección en 2 pacientes y colonización en 7. Esto nos permite identificar un factor de riesgo tanto de exacerbación en la EPOC, como de la evolución de la enfermedad en perjuicio del paciente, según los hallazgos de la literatura internacional. De proponer sistemáticamente la evaluación de las técnicas de PCRa y la IFD en los pacientes con criterios de exacerbación, podrían minimizarse los síntomas. Valdría la pena también plantearse parámetros adicionales de detección del hongo como los niveles de (1→3)-β-d-glucan en un protocolo con criterios claros de diagnóstico y seguimiento, para facilitar algoritmos diagnósticos y terapéuticos en la toma de decisiones clínicas, optimizando así el protocolo de seguimiento a largo plazo.

No se encontró en la literatura Latinoamericana ni mundial diseños de trabajos que coincidieran con este modelo cuya limitación fue fundamentalmente de apoyo institucional; por lo tanto, los autores se proponen a mantener el diseño, con optimización de los medios adicionales para lograr los objetivos trazados.

Conclusiones

- Se encontró evidencia del *Pj* tanto en estado de infección como de colonización en los pacientes con EPOC.
- La IFD fue positiva en los pacientes con exacerbación de la EPOC, mientras que la PCRa detectó el genoma de *Pj* en pacientes con y sin exacerbación-
- No hubo relación significativa entre los tipos de EPOC, estados comórbidos y las pruebas para detectar el *Pj*.

- La caquexia fue el hallazgo más frecuente de los estados comórbidos asociados.

Recomendaciones

- Diseñar una investigación prospectiva con apoyo institucional suficiente que garantice el procesamiento de las muestras más allá de la voluntad y posibilidades de los pacientes y los investigadores.
- Investigar en los pacientes con EPOC la presencia de *Pj* sin síntomas de exacerbación.
- Proponer un algoritmo diagnóstico en base a la experiencia de los investigadores locales y documentar su validez.

AGRADECIMIENTOS

Al Instituto Nacional de Higiene “Rafael Rangel” por el apoyo logístico en el procesamiento de las muestras, especialmente a la Dra. María Mercedes Panizo por su invaluable colaboración en la ejecución de este proyecto.

REFERENCIAS

1. Kovacs JA, Masur H. Evolving health effects of *Pneumocystis*: one hundred years of progress in diagnosis and treatment. *JAMA*. 2009; 301(24):2578-85.
2. Casanova K, Sáez A, Navas T, Reviakina V, Panizo M, Chiriboga D. Epidemiología de la neumocistosis. *Medicina Interna (Caracas)* 2006; 22: 207-226
3. Vargas SL, Hughes WT, Santolaya ME, Ulloa AV, Ponce CA, Cabrera CE, et al. Search for primary infections by *Pneumocystis Carini* in a cohort of normal, healthy infants. *Clin. Infect.dis.*2001;32 (6);855
4. Panizo M, Reviakina V, Vásquez C. Diagnóstico de *Pneumocystis carinii* por inmunofluorescencia directa modificada y coloración de Gomori-Grocott. Estudio comparativo. *Bol Soc ven Microbiol* 2000; 20: 98-103
5. Cermeño JR, Hernández de Cuesta I, Alcalá F, Áppice M. *Pneumocystis jirovecii* en centros hospitalarios del estado Bolívar, Venezuela. *Rev Biomed* 2006; 17: 169-174.
6. Moreno Calderón X, Reviákina V, Panizo MM, León M. Diagnóstico de neumocistosis en pacientes oncológicos por la técnica de inmunofluorescencia directa *Rev. Venez Oncol* 2010;22(4):222-231
7. Panizo M, Reviákina V, Navas T, Casanova K, Sáez A, Guevara R, Cáceres A, Vera R, Sucre C, Arbona E. Neumocistosis en pacientes venezolanos: diagnóstico y epidemiología (2001-2006) *Rev Iberoam Micol* 2008; 25:226-231.
8. Carrillo E, Marelli A, Reviakina V, Panizo M, Navas T. Positividad de la inmunofluorescencia directa para *Pneumocystis jirovecii* en contactos de pacientes con neumocistosis. *Medicina Interna (Caracas)* 2008; 24: 216-230.
9. Panizo MM, Alarcón V, Reviakina V, Navas T. Evaluación de la técnica de PCR anidada para el diagnóstico de *Pneumocystis jirovecii*. *Rev Soc Ven Microbiol* 2009; 29: 136-139

-
10. Spencer LS, Ukwu M, Alexander T, Valdez K, Liu L, Frederick Kovacs A, Morris A. Epidemiology of Pneumocystis colonization in families. *Clin Infect Dis* 2008; 46: 1237-1240
 11. Calderon EJ, Rivero L, Respaldiza N, Morilla R, Montes-Cano MA, Friaza V, Muñoz-Lobato F, Varela JM, Medrano FJ, de la Horra C. Systemic inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease who are colonized with *Pneumocystis jirovecii*. *Clin Infect Dis* 2007; 45: e17-e19
 12. Morris A, Sciruba FC, Norris KA. Pneumocystis: a novel pathogen in chronic obstructive pulmonary disease? *COPD* 2008; 5: 43-51
 13. From the *Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD*, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2013. Definition and overview. Available from: <http://www.goldcopd.org/>
 14. Lopez-Campos J, Calero C, Quintana-Galleg E. Symptom variability in COPD: a narrative review *International Journal of COPD* 2013;8 231–23
 15. López Varela M, y Montes de Oca M. Variabilidad en la EPOC. Una visión a través del estudio PLATINO *Arch Bronconeumol.* 2012;48(4):105–106
 16. Tálamo C, Montes de Oca M, Halbert R, Pérez-Padilla R, Jardim J, Muñoz A, López M, Valdivia G, Pertuze J', Moreno D, Meneses A, for the PLATINO Team Diagnostic Labeling of COPD in Five Latin American Cities *CHEST* 2007; 131:60–67
 17. Jan Willem H Kocks^{1,2} Jan Willem K van den Berg³ Huib AM Kerstjens^{2,4} Steven M Uil³ Judith M Vonk^{2,5} Ynze P de Jong³ Ioanna G Tsiligianni^{1,2} Thys van der Molen¹ Day-to-day measurement of patient-reported outcomes in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease *International Journal of COPD* 2013;8 273–28
 18. Bernabei S, Montedomenico M, González A. Factores predictivos de hospitalización en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). *Med. Interna (Caracas)*;20(2):83-97, 2004

-
19. Christopher D. Barr,* David M. Diez, Yun Wang, Francesca Dominici, and Jonathan M. Samet Comprehensive Smoking Bans and Acute Myocardial Infarction Among Medicare Enrollees in 387 US Counties: 1999–2008 *Am J Epidemiol.* 2012 October 1; 176(7): 642–648. Published online 2012 September 17. doi: 10.1093/aje/kws267
20. Itoh M, Tsuji T, Nemoto K, Nakamura H, Aoshiha K. Undernutrition in patients with COPD and its treatment. *Nutrients.* 2013 Apr 18;5(4):1316-35. doi: 10.3390/nu5041316.
21. Similowski T, Agustí A, MacNee W, Schönhofer B. The potential impact of anemia of chronic disease in COPD *Eur Respir J.* 2006 Feb; 27(2):390-6.
22. Comeche Casanova L, Echave-Sustaeta JM, García Luján R, Albarrán Lozano I, Alonso González P, Llorente Alonso MJ. Prevalence of anemia associated with chronic obstructive pulmonary disease. Study of associated variables. *Arch Bronconeumol.* 2013 Sep;49(9):383-7. doi: 10.1016/j.arbres.2013.04.007. Pub 2013 Jun 20.
23. Chuang ML, Lin IF. Clinical characteristics and lung function in chronic obstructive pulmonary disease complicated with impaired peripheral oxygenation. *Intern Emerg Med.* 2013 Sep 6. [Epub ahead of print]
24. Menezes A.M.B., Hallal P.C., Perez-Padilla R., Jardim J.R.B., Muñños A., Lopez M.V., Valdivia G., Montes de Oca M., Talamo J, Pertuze C, Victora C, for the Latin American Project for the Investigation of Obstructive Lung Disease (PLATINO) Team Tuberculosis and airflow obstruction: evidence from the PLATINO study in Latin America. *Eur Respir J* 2007; 30: 1180-1185.
25. Sun YC. A dangerous combination: tuberculosis and chronic obstructive pulmonary disease. *Chin Med J (Engl).* 2013 Jun; 126(12):2203-4.
26. López Varela MV, Montes de Oca M, Halbert R, Muñño A, Tálamo C, Pérez-Padilla R, Jardim JR, Valdivia G, Pertuzé J, Menezes AM; en representación del Equipo PLATINO. Comorbidities and Health Status in Individuals With and Without COPD in Five Latin American Cities: The

PLATINO Study. Arch Bronconeumol. 2013 Jul 12. pii: S0300-2896(13)00151-8. doi: 10.1016/j.arbres.2013.05.003. [Epub ahead of print]

27. Huang KW, Luo JC, Leu HB, Lin HC, Lee FY, Chan WL, Lin SJ, Chen JW, Chang FY. Chronic obstructive pulmonary disease: an independent risk factor for peptic ulcer bleeding: a nationwide population-based study. Aliment Pharmacol Ther. 2012. 35(7):796-802

28. Rishma Maine, Katherine L. Henderson, Elizabeth A. Sheridan, Theresa Lamagni, Gordon Nichols, Valerie Delpech, and Nick Phin Increasing Pneumocystis Pneumonia, England, UK, 2000–2010 Emerging Infectious Diseases . 2013. 19;3: 386 -392

29. Lowe DM, Rangaka MX, Gordon F, James CD, Miller RF Pneumocystis jirovecii pneumonia in tropical and low and middle income countries: a systematic review and meta-regression. Plus One. 2013 Aug 2;8(8):e69969. doi: 10.1371/journal.pone.0069969. Print 2013.

30. Lowe DM, Rangaka MX, Gordon F, James CD, Miller RF (2013) Pneumocystis jirovecii Pneumonia in Tropical and Low and Middle Income Countries: A Systematic Review and Meta-Regression. PLoS ONE 8(8): e69969. doi:10.1371/journal.pone.0069969

31. Gigliotti F, Wright TW (2012) Pneumocystis: Where Does It Live? PLoS Pathog 8(11): e1003025. doi:10.1371/journal.ppat.100302

32. Rodiño J, Rincón N, Aguilar Y, Rueda Z, Herrera M, Agustín Vélez L. Diagnóstico microscópico de neumonía por Pneumocystis jirovecii en muestras de lavado broncoalveolar y lavado orofaríngeo de pacientes inmunocomprometidos con neumonía Biomédica (Colombia) 2011; 31: 2 consultada el 18 de octubre de 2013 en <http://www.revistabiomedica.org/index.php/biomedica/article/view/307/730>

33. Borelli K, Brito A, Rivas G, Panizo MM, Roldán Y. Diagnóstico de Pneumocystis carinii: Estudio comparativo entre la inmunofluorescencia directa y la coloración histológica de Gomori-Grocott. Boletín Sociedad Venezolana de Microbiología 2000; 20(1): 46-52.

-
34. Xiang-Dong Mu, Guang-Fa Wang, Jing Ma, Cheng Zhang, Li Su, Jian Chen. Spontaneous remission of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in 2 non-AIDS immunocompromised patients *Chin Med J* 2013;126 (1): 184 – 85
35. Hauser PM, Nahimana A, Taffe P, Weber R, Francioli P, Bille J, Rabodonirina Antihuman transmission as a potential key parameter for geographical variation in the prevalence of *Pneumocystis jirovecii* dihydropteroate synthase mutations. *Clin Infect Dis*. 2010 Aug 15;51(4):e28-33. doi: 10.1086/655145
36. Kovacs J.A., Gill V.J., Meshnick S., Masur H. New Insights Into Transmission, Diagnosis and Drug Treatment of *Pneumocystis carinii* Pneumonia. *JAMA* 2001;286: 2450-60
37. De Boer MG, Bruijnesteijn van Coppenraet LE, Gaasbeek A, Berger SP, Gelinck LB, van Houwelingen HC, van den Broek P, Kuijper EJ, Kroon FP, Vandenbroucke JP. An outbreak of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia with 1 predominant genotype among renal transplant recipients: interhuman transmission or a common environmental source? *Clin Infect Dis*. 2007 May 1; 44(9):1143-9. Epub 2007 Mar 26.
38. Fong S, Daly K, Tipirneni R, Jarlsberg L, Djawe K, Koch J, Swartzman A, Roth B, Walzer P, Huang L. Antibody Responses against *Pneumocystis jirovecii* in Health Care Workers Over Time *Emerging Infectious Diseases*. 2013.19;10: 1612 -19
39. Thomas C, Limper A, *Pneumocystis Pneumonia* *N Engl J Med* 2004; 350:2487-98.
40. Kling HM, Shipley TW, Guyach S, Tarantelli R, Morris A, Norris KA; University of Pittsburgh, Pittsburgh, PA, USA.. Trimethoprim-Sulfamethoxazole Treatment Does Not Reverse Obstructive Pulmonary Changes in *Pneumocystis*-Colonized Non-Human Primates with SHIV Infection. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2013 Oct 10.
41. Gutiérrez S, Respaldiza N, Campano E., Martínez-Risquez M, Calderón E, De La Horra C. *Pneumocystis jirovecii* colonization in chronic pulmonary disease *Parasite*, 2011, 18, 121-126

-
42. Togashi Y, Masago K, Ito Y, Sakamori Y, Okuda C, Fukuhara A, Nagai H, HakKim Y, Mishima M. Pneumocystis jiroveci pneumonia and colonization in patients with advanced lung cancer. *Oncology Letters* 2013. 5: 601-604
43. Maillet M, Maubon D, Brion JP, François P, Molina L, Stahl JP, Epaulard O, Bosseray A, Pavese P. *Pneumocystis jirovecii* (Pj) quantitative PCR to differentiate Pj pneumonia from Pj colonization in immunocompromised patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2013 Aug 30. [Epub ahead of print]
44. Damiani C, Le Gal S, Da Costa C, Virmaux M, Nevez G, Totet A Combined Quantification of Pulmonary Pneumocystis jirovecii DNA and Serum (1->3)- β -D-Glucan for Differential Diagnosis of Pneumocystis Pneumonia and Pneumocystis Colonization. *J Clin Microbiol*. 2013 Oct;51(10):3380-8. doi: 10.1128/JCM.01554-13. Epub 2013 Jul 31.
45. Norris K, Norris A. Pneumocystis infection and the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease *Immunol Res* . 2011 August ; 50(2-3): 175–180. doi: 10.1007/s12026-011-8218-x.
46. Sivam S, Scirba F, Lucht L, Zhang Y . Duncan S, Norris K, Morris M. Distribution of Pneumocystis jirovecii in lungs from colonized COPD patients. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2011 September; 71(1): 24–28. doi:10.1016/j.diagmicrobio.2011.05.008

ANEXOS

Anexo 1

Consentimiento Informado

Investigación:

Neumocistosis en pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica
Autora: Dra. Leydis Chimá

Yo, _____, C.I número _____, de ____ años de edad, acepto participar en el Proyecto de Investigación titulado "**Neumocistosis en pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica**", el cual se realiza con el fin de identificar la frecuencia del *Pneumocistis jirovecii* en los pacientes asintomáticos o con exacerbación aguda del EPOC, con el fin de aportar nuevos conocimiento del diagnóstico y cuidados de los pacientes que los sufren. Me queda claro que no sufriré intervenciones de ningún tipo adicionales a la evaluación clínica, pruebas de laboratorio y paraclínicos propios de su enfermedad. Se me ha informado también, que la atención médica que recibo, se mantendrá igualmente a todos mis problemas de salud, independientemente de mi participación en la investigación, aun si renuncio a mantenerme en ella en algún momento del seguimiento.

Por estas razones, otorgo mi consentimiento a ingresar a esta investigación con seguimiento a un año dentro de los parámetros que se me han explicado.

Se da lectura al consentimiento, y se firma:

Paciente:
Nombre
CI:
Firma:

Testigo:
Nombre
CI:
Firma:

Autora:
Nombre

Anexo 2.

NEUMOCISTOSIS : ASPECTOS CLINICOS EN PACIENTES CON EPOC

Fecha_____

Número de Historia_____ No de CÉDULA _____

Dirección_____ Teléfono_____

Nombre yApellido_____

Edad_____ Sexo_____ Etnia_____

Peso_____ Talla_____ IMC_____

Tabaquismo (No de Paq/año)_____

Estadio del EPOC:

Diagnósticos:_____

Hallazgos Radiológicos

Espirometría

Tratamiento Actual_____

Anexo 3.

RECOLECCION DE LA MUESTRA

Investigación de Pneumocystis Jirovecii

Nombres y Apellidos _____

Edad _____ Sexo _____ CI _____

Ocupación _____ Teléfono _____

Dirección _____

Tipo de Muestra:

Espujo inducido _____ Espujo espontaneo _____

Con exacerbación _____ Sin exacerbación _____

Tratamientos anteriores y/oactuales _____

Resultados:

IFI _____ PCR a _____

Variable	Concepto	Dimensión	Indicador
Edad	Tiempo desde el nacimiento hasta la elaboración de la historia	Años transcurridos	Años
Demográficas cualitativas	Según la característica de cada una	Cualitativa (categoría)	-
EPOC	Criterios diagnósticos	Cualitativa (categoría)	Tipo y severidad
Radiología de Tórax	Interpretación según parámetros internacionales de normalidad	Cualitativa (categoría)	Tipo y severidad
Espirometría	Interpretación según parámetros internacionales de normalidad	Cualitativa (categoría)	Tipo y severidad
Esputo inducido para <i>PJ</i>	Presencia o ausencia de Inmunofluorescencia	Cualitativa (categoría)	Clasificación según síntomas en colonización o infección
Exacerbación del EPOC	Criterios clínicos y paraclínicos	Cualitativos (categorías)	Clasificación según severidad, tipo de atención, evolución y etiología

Tabla 1
Características generales, demográficas y clínicas de la población estudiada

Distribución por género

Femenino	15 (75%)	
Masculino	5 (25%)	
Distribución por rango de edad		
Rango (años)	n	%
≥ 18 – 39	0	0
40 - 49	1	5
50 - 59	6	30
60-69	6	30
70-79	6	30
≥80	1	5
Total	20	100
Grado de Instrucción		
Nivel educativo	n	%
Analfabeta	3	15,00%
Primaria completa	14	70,00%
3er año	1	5,00%
Bachiller	2	10,00%
Total	20	100,00%
Conclusión de la Espirometría		
Paciente Sin Espirometría	12	
Patrón	n	%
Trastorno mixto	3	37,50
Trastorno mixto moderado con respuesta BD	1	12,50
Trastorno mixto severo	1	12,50
Trastorno Obstructivo	1	12,50
Trastorno obstructivo	1	12,50
Trastorno obstructivo sin respuesta BD	1	12,50
Total	8	100,00
Estadío de la EPOC según GOLD		
Paciente Sin Clasificación definitiva	12	
Estadío	n	%
1	1	12,5
2	2	25,0
3	2	25,0
4	3	37,5
Total	8	100,00
Tabaquismo		
Historia de haber fumado	Actual: 15 (75%)	Nunca: 5 (25%)

Paquetes año grupo total	Promedio: 20,25 +/-17,95 DS - Mínimo: 0, Máximo: 65, Moda: 0		
Paquetes año grupo de fumadores	Promedio: 27,00 +/-15,56, DS -Mínimo: 10, Máximo: 65, Moda: 15		
Estados comorbidos			
Diagnóstico Asociado	n	% de pacientes	% del total de Dx asociados
Caquexia	13	65	30,23
Hipertensión arterial	11	55	25,58
Obesidad	4	20	9,30
Diabetes mellitus tipo 2	4	20	9,30
Insuficiencia Cardíaca	3	15	6,97
Cardiopatía isquémica	3	15	6,97
Anemia	2	10	4,65
Tuberculosis pulmonar	1	5	2,32
Enfermedad Ulcero péptica	1	5	2,32
Fibrilación auricular	1	5	2,32
Total	43	Promedio: 2,15 ± 1,4244 DS	100

Figura 1

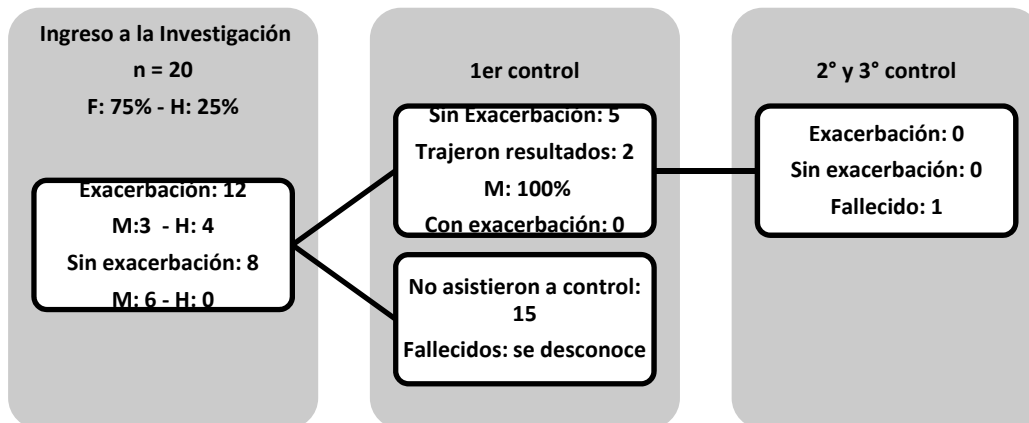


Tabla 2
Hallazgos en la Radiología de tórax

Descripción radiológica	n	%
Cambios compatibles con EPOC*	20	100
Hallazgos adicionales		
Atelectasia de lóbulo superior derecho	1	35
Derrame pleural derecho	1	35
Infiltrado basal bilateral	1	35
Infiltrado intersticial bilateral	1	35
Lesiones fibronodulares bilaterales	1	35
Paquipleuritis	1	35
Radiodensidad heterogénea bibasal	1	35
Total de adicionales	7	

Tabla 3

**Resultados positivos de IFD y PCR según momento de la toma de muestra y
Condición del EPOC**

Muestra inicial

Condición de la EPOC	Género	n positivos total	IFD +	PCR +	IFD y PCR+
Con Exacerbación	Hombre	3	1	3	1
	Mujer	4	1	4	1
Sin exacerbación	Hombre	0	0	0	0
	Mujer	2	0	2	0

Segunda muestra

Condición de la EPOC	Género	n de Pacientes con Resultados	IFD+	PCR +	Exacerbación previa	IFDprevia	PCR previa
Con Exacerbación	Hombre	0	0	0	0	0	0
	Mujer	0	0	0	2	0	0
Sin exacerbación	Hombre	0	0	0	0	0	0
	Mujer	2	0	1	0	0	1