

**INFECCION PULMONAR EN PACIENTES INMUNOSUPRIMIDOS
SINTOMATICOS RESPIRATORIOS MEDIANTE BUSQUEDA PROTOCOLIZADA
EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE SANTANDER 2008 – 2010**

MIGUEL OSWALDO CADENA SANABRIA

**UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER
FACULTAD DE SALUD
ESCUELA DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA
BUCARAMANGA
2011**

**INFECCION PULMONAR EN PACIENTES INMUNOSUPRIMIDOS
SINTOMATICOS RESPIRATORIOS MEDIANTE BUSQUEDA PROTOCOLIZADA
EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE SANTANDER 2008 – 2010**

MIGUEL OSWALDO CADENA SANABRIA

**TRABAJO DE INVESTIGACION PARA OPTAR EL TITULO DE ESPECIALISTA
EN MEDICINA INTERNA**

Directora del Proyecto:

Dra. ELSA MARINA ROJAS GARRIDO

**UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER
FACULTAD DE SALUD
ESCUELA DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA
BUCARAMANGA**

2011

CONTENIDO

INTRODUCCIÓN	10
1. MARCO TEÓRICO	14
1.1 Epidemiología	14
1.2 Abordaje diagnóstico	16
1.3 Diagnóstico de Infección por <i>Pneumocystis jirovecii</i>	17
1.4 Diagnóstico de infección por Histoplasma	19
1.5 Diagnóstico de infección por Citomegalovirus	19
2. JUSTIFICACIÓN	21
3. OBJETIVOS	22
3.1 Objetivo General	22
3.2 Objetivos Específicos	22
4. METODOLOGÍA	24
4.1 Materiales y métodos.	24
4.2 Definiciones operativas	26
4.3 Consideraciones éticas	28
4.4 Análisis estadístico	28
5. RESULTADOS	29
5.1 Comparación de estudios de laboratorio	36
5.2 Pruebas de significancia estadística para LDH y recuento de Plaquetas	38
5.3 Tratamiento antibiótico en relación con diagnóstico de neumonía	42

6. DISCUSIÓN DE RESULTADOS	44
CONCLUSIONES	51
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	53

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Características generales de la cohorte de inmunosuprimidos	30
Tabla 2. Resultados de ayudas diagnósticas al ingreso en los pacientes del estudio.	31
Tabla 3. Rendimiento de estudios diagnósticos en la cohorte (estudios directos, cultivos).	32
Tabla 4. Resultados de estudios microbiológicos.	34
Tabla 5. Clasificación de neumonía en los pacientes inmunosuprimidos estudiados.	35
Tabla 6. Tipo de neumonía en pacientes VIH (+) y VIH (-)	36
Tabla 7. Comparación de algunas variables de laboratorio acorde al tipo de neumonía en inmunosuprimidos. <i>(Los datos son expresados en mediana)</i>	37
Tabla 8. LDH comparativa entre P. Jirovecii e Histoplasmosis	38
Tabla 9. LDH comparativa entre P. Jirovecii e Histoplasmosis	39
Tabla 10. Comparación de recuento de plaquetas entre TB e Histoplasma	41
Tabla 11. Relación de antibiótico prescrito con clasificación de neumonía.	42
Tabla 12. Tipo de neumonía del estudio en comparación con otras cohortes.	45
Tabla 13. Datos comparativos con estudio de necropsias en el departamento de Patología del HUS.	45

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Flujograma de pacientes seleccionados para el estudio de neumonía en inmunosuprimidos 29

LISTA DE ANEXOS

ANEXO 1. Formato de Consentimiento Informado	59
ANEXO 2. Instrumento de Recolección de Datos	62
ANEXO 3. Búsqueda Protocolizada y desarrollo del estudio de infección pulmonar	67

RESUMEN

TITULO: INFECCIÓN PULMONAR EN PACIENTES INMUNOSUPRIMIDOS SINTOMÁTICOS RESPIRATORIOS MEDIANTE BÚSQUEDA PROTOCOLIZADA EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE SANTANDER 2008 – 2010*

AUTOR: CADENA Sanabria Miguel Osvaldo**

PALABRAS CLAVE: NEUMONÍA, VIH, INMUNOSUPRESIÓN, TUBERCULOSIS.

Objetivos: caracterizar clínica y microbiológicamente el compromiso infeccioso pulmonar en pacientes inmunosuprimidos que ingresaron al servicio de Medicina Interna entre 2008-2010 en el HUS. Correlacionar los patrones de presentación clínica y radiológica con respecto a germen específico.

Métodos: estudio descriptivo, prospectivo. Criterios de inclusión: >12 años, condición de inmunosupresión (VIH/SIDA, neoplasias hematolinfoides, órgano sólido, uso de esteroides equivalentes a >10mg/día de prednisona) Síntomas: tos, expectoración, disnea, dolor pleurítico, hemoptisis, fiebre, hallazgos auscultatorios anormales o infiltrados pulmonares nuevos en la radiografía de tórax.

Resultados: 85 pacientes. 68,2% hombres. 66 pacientes con VIH, 19 pacientes con leucemia, mieloma, cáncer órgano sólido, entre otros. 24,7% presentaron neumonía bacteriana, Tuberculosis se identificó en el 23,5% y se encontró neumonía por *Pneumocystis jirovecii* en el 22,4%. Los Hemocultivos fueron positivos en 8,9% de los casos. La mediana de LDH fue 639 (RIQ 439-1254), se resaltan valores mayores de 1000 en los 8 casos de Histoplasmosis diseminada, con diferencia estadísticamente significativa en comparación con TB ($p<0,004$). El patrón radiológico más frecuente fue el de ocupación alveolar 34,9%; el 16,7% correspondió al patrón en vidrio deslustrado (más frecuente en *P. Jirovecii*). El estudio con mayor rendimiento diagnóstico fue la FBC y LBA con 53,3%. La mortalidad intrahospitalaria fue del 18,2% en la cohorte.

Conclusiones: aplicando definiciones clínicas y relacionándolas con aspectos radiológicos y terapéuticos se pudo definir un diagnóstico en un 85,9% de los casos, aunque sólo en el 51,8% se identificó microorganismo con estudio protocolizado. La causa más frecuente de infección

* Proyecto de grado

** Universidad Industrial de Santander, Facultad de Salud, Escuela de Medicina, Directora: Dra Elsa Marina Rojas Garrido

pulmonar en esta cohorte de pacientes inmunosuprimidos fue la neumonía bacteriana seguida de TB pulmonar (23,5%). El abordaje diagnóstico de neumonía en los pacientes inmunosuprimidos requiere de correlación estructurada clínica y radiológica, lo cual incluye realización temprana de TAC, FBC y estudios de LBA.

ABSTRACT

TITLE: PULMONARY INFECTION IN IMMUNOCOMPROMISED PATIENTS WITH RESPIRATORY SYMPTOMS, BASED ON PROTOCOLIZED SEARCH AT HOSPITAL UNIVERSITARIO DE SANTANDER 2008 - 2010*

AUTHOR: CADENA Sanabria Miguel Osvaldo**

KEYS WORDS: NEUMONIA, HIV, IMMUNOSUPRESSED, TUBERCULOSIS

Objectives: characterize clinical and microbiological presentation in patients of internal medicine ward. Correlate clinical patterns and radiological findings with causative organism.

Methods: prospective descriptive study. Inclusion criteria: 12 years or older, immunosuppressed (HIV-AIDS, haematologies malignancy, solid organ tumors and steroid therapy 10 mg per day of prednisone or equivalent doses in the past 15 days). Symptoms cough, expectoration, dyspnea, pleuritic pain, hemoptysis, fever, abnormal auscultatory findings and new pulmonary infiltrates .

Results: 85 patients, 68,2 % men. 66 HIV patients, 19 leukemia, myeloma, solid organs tumor and others. 24.7% have bacterial pneumonia. Tuberculosis was identified in 23.5% and *P. Jirovecii* pneumonia in 22.4%. positive blood cultures in 8.9% of cases. The median of LDH was 639 (IQR 439-1254), in patients with histoplasmosis we found correlation with higher LDH levels, 1000 or more vs TB patients ($p < 0.004$), radiologic pattern more frequently view was consolidation (34.9%); 16.7 % ground glass opacities (more frequently in *P. jirovecii*). The principal diagnostic accuracy was obtained with bronchoalveolar lavage samples (53.3%). In hospital mortality was 18.2 % in this cohort.

Conclusions: using clinical definitions and relating to radiological and therapeutic aspects could define a diagnosis in 85.9% of cases, although only 51.8% identified the organism with study protocols. The most common cause of lung infection in this cohort of immunosuppressed patients was bacterial pneumonia followed by pulmonary TB (23.5%). The diagnostic approach to pneumonia in immunocompromised patients require structured clinical and radiological correlation, including early completion of CT, FBC and LBA studies.

* Proyect of Degreed

** Universidad Industrial de Santander, Faculty of Health, School of Medicine, Director: Dra. Elsa Marina Rojas Garrido

INTRODUCCIÓN

La infección pulmonar en el paciente inmunosuprimido constituye un problema significativo, teniendo en cuenta que su impacto en morbilidad y mortalidad en este tipo de pacientes es relevante. Existen publicaciones que resaltan una predisposición de infecciones por Micobacterias hasta 20-40 veces más comparadas con pacientes inmunocompetentes.¹ Asimismo estos procesos infecciosos representan una mortalidad que oscila entre un 11,6 al 23%.^{2,3}

Las referencias bibliográficas en torno a este tema enfatizan en la necesidad de disponer de algoritmos definidos para el estudio de la entidad, en la medida en que un abordaje sistemático optimiza recursos diagnósticos y posibilita un mayor rendimiento de las pruebas microbiológicas. El diagnóstico específico de neumonía en pacientes con infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) continúa siendo un problema relevante. Dado que la neumonía por *Mycobacterium tuberculosis* y la neumonía bacteriana son las causas más frecuentes en países de África y la neumonía por *Pneumocystis jirovecii* y Tuberculosis en el sureste de Asia, en estas regiones se han diseñado algoritmos de diagnóstico que involucran hallazgos radiológicos dentro del plan terapéutico empírico, sugiriendo asimismo las pruebas diagnósticas más sensibles acorde a la causa sospechada. Por ejemplo, en el caso de opacidades localizadas se indica terapia empírica para neumonía bacteriana realizando estudios bacteriológicos de esputo y Fibrobroncoscopia 48 a 72 horas después en casos de respuesta inadecuada, pero en los casos donde es más probable una infección por *Pneumocystis* con radiografía de tórax con infiltrados intersticiales difusos, adenopatías mediastinales se plantea de entrada estudios de lavado broncoalveolar ante su mayor rendimiento diagnóstico.³ A pesar de la

disponibilidad de procedimientos diagnósticos como el esputo inducido y la Fibrobroncoscopia (FBC), y la realización de tinciones especiales, un porcentaje significativo de pacientes con sintomatología respiratoria se queda sin identificación microbiológica por factores como el uso previo de antibióticos, el tiempo de procesamiento de las muestras lo cual altera el rendimiento de dichas pruebas y la poca disponibilidad de herramientas para identificación de virus. Asimismo la experiencia del médico tratante en el cuidado de pacientes con VIH/SIDA y el conocimiento integral de sus infecciones oportunistas influye ya que se ha demostrado que aquellos profesionales de la salud encargados de la atención de los pacientes inmunocomprometidos por VIH con mayor experiencia, tienen más tendencia a solicitar estudios diagnósticos como la FBC en pacientes con infiltrados en la Radiografía de Tórax no diagnósticos, antes de considerar una terapia empírica.⁴

Resulta entonces de gran importancia la definición de perfiles epidemiológicos locales y regionales con el objeto de describir los microorganismos más prevalentes en esta población y permitir realizar comparaciones en algunas variables que pueden diferir en relación con características sociales, económicas y clínicas.

El Hospital Universitario de Santander siendo un centro de referencia para el oriente colombiano, carece de estudios sobre la etiología de la infección pulmonar de los pacientes que cursan con una condición de inmunosupresión, por lo cual se hace necesaria la presente investigación que busca caracterizar clínica y microbiológicamente este grupo particular de pacientes, aportando herramientas para la construcción de estrategias de tratamiento empírico eficaces y contextualizadas.

1. MARCO TEÓRICO

1.1 Epidemiología

Las condiciones de inmunosupresión han presentado un incremento en las décadas recientes, fundamentalmente debido a la mayor disponibilidad de tratamientos de quimioterapia ablativos en pacientes con cáncer, al aumento en la supervivencia de los pacientes con enfermedades del colágeno, los cuales se encuentran recibiendo esteroides o terapia biológica, así como el aumento en la incidencia de infección por Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH/SIDA). En ese sentido, y considerando que la neumonía permanece en este grupo poblacional como la complicación infecciosa documentada con mayor frecuencia, es deseable lograr la identificación de la causa de forma precisa en aras de iniciar terapia dirigida, reducir la transmisión y prevenir complicaciones.⁵

Si bien el espectro de la enfermedad pulmonar en el paciente VIH ha cambiado, fundamentalmente con la introducción de la Terapia Antiretroviral Altamente Activa (TARAE) y la profilaxis antimicrobiana, diversos estudios han demostrado que la distribución de los agentes etiológicos permanece esencialmente la misma, a excepción de algunas variaciones en lo que concierne a infecciones por *Micobacterium tuberculosis*. Los gérmenes más frecuentemente descritos en todas las series son bacterias piógenas, *Mycobacterium tuberculosis* y *Pneumocystis jirovecii* (PCP). Las variaciones observadas entre estudios se pueden explicar por cambios epidemiológicos a lo largo del desarrollo de dichas series, el tipo de investigación, la población estudiada, y la disponibilidad y agresividad de los procedimientos diagnósticos. Estos factores dificultan la comparación de los

resultados y deben ser considerados a la hora de la interpretación de sus resultados.

De la mayoría de estudios prospectivos dirigidos a la identificación de la etiología de infección pulmonar, el rendimiento diagnóstico se aproxima en el mejor de los casos a un 67%, siendo *Pneumocystis jirovecii* el patógeno más frecuente encontrado con un 36%, seguido de bacterias en 34.5% (*Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus Influenza*), y *Mycobacterium tuberculosis* en 6.2%, según Rimland y cols (2002).⁶ En otras publicaciones cabe resaltar que la prevalencia de Tuberculosis Pulmonar llega a ser más alta, dependiendo del comportamiento epidemiológico de la población general, sobretodo en países en desarrollo como zonas del África subsahariana, representando del 26-75% de la infección pulmonar en pacientes hospitalizados con VIH.⁷

En Latinoamérica, se ha estimado la etiología de acuerdo a la respuesta al manejo empírico. Existe un estudio de Vega, A (2002)⁸, en México, que describió las características clínicas de ingreso e infecciones oportunistas de una serie de casos de pacientes hospitalizados por SIDA C3, donde se identificó en 171 casos, que el 40% correspondía a neumonía no tuberculosa, con identificación de gérmenes oportunistas en el 44.5% de esos pacientes, siendo el más frecuente *Pneumocystis jirovecii* con el 19.3% y Tuberculosis pulmonar (TB) 10.7%. En Colombia, la información sobre la incidencia de PCP y TB pulmonar es limitada. Un estudio realizado en Medellín en 101 pacientes inmunocomprometidos con sospecha de neumonía entre los años 2000 y 2001, demostró la presencia de *P. jirovecii* en 17% de todos los casos y 20% entre los pacientes con infección por

VIH, y una prevalencia del 30% de infección por micobacterias en ese grupo de pacientes.⁹

En los registros del servicio de Infectología del Hospital Universitario de Santander en el año 2007 se encontró compromiso pulmonar en los pacientes hospitalizados con VIH en una frecuencia del 36%, de los cuales el 23% correspondieron a infección por Tuberculosis. Sin embargo, estos datos no han sido analizados o publicados previamente.¹⁰

1.2 Abordaje diagnóstico

Basado en datos de rendimiento diagnóstico de los diferentes procedimientos es necesario estructurar un algoritmo de pruebas diagnósticas. Las pruebas iniciales incluyen estudio microscópico y cultivos de esputo, a pesar de datos controversiales sobre su sensibilidad y especificidad, permanece como un método rápido, barato y sencillo en la guía de la terapia antibiótica inicial. La sensibilidad del Gram de esputo para infecciones por *Streptococcus pneumoniae* es del 62% con una especificidad del 85%,¹¹ la cual es un poco menor para *Haemophilus Influenza* en el cual únicamente alcanza un 40-80%.¹² Estos datos infortunadamente se ven aún más limitados dado que únicamente un 60% de los pacientes con neumonía producen esputo, por otro lado es esperable que hasta 37-50% de los cultivos de esputo resulten negativos, así como un 32% de los cultivos resulten contaminados por gérmenes de orofaringe.¹³ En contra parte, los cultivos de Lavado Broncoalveolar (LBA) han demostrado un rendimiento diagnóstico entre el 89-98% para infección por *Pneumocystis Jirovecii* y una sensibilidad del 85% para *Mycobacterium tuberculosis* aún en la presencia de

cultivos de esputo negativos, como los casos de Tuberculosis miliar, donde la positividad del cultivo de esputo no supera el 25%.¹⁴

La realización de hemocultivos ha sido objeto de cuestionamientos en su costoefectividad. En pacientes inmunosuprimidos se encuentran tasas de bacteriemias del 6-16%, resaltando que la presencia de hemocultivos positivos es una hallazgo altamente específico.^{15, 16}

1.3 Diagnóstico de Infección por *Pneumocystis jirovecii*

El empleo de análisis genómico de *Pneumocystis jirovecii* ha logrado mayores avances en el entendimiento de la biología del hongo en los años recientes, y la amplificación de DNA (PCR) se ha convertido en una valiosa herramienta diagnóstica en ausencia de cultivo. Previamente el diagnóstico de neumonía por *Pneumocystis jirovecii* en pacientes inmunosuprimidos estaba determinado básicamente por coloraciones como Giemsa, Grocott-Gromori ó inmunofluorescencia directa en muestras obtenidas mediante LBA o Esputo Inducido.¹⁷

Sin embargo, es de considerar que en su reproducibilidad y rendimiento existen limitaciones relacionadas con la calidad de la muestra, la carga del organismo y la experticia del laboratorio, contribuyendo de manera significativa a la variabilidad en cuanto a sensibilidad y especificidad en los diferentes estudios.

La Fibrobroncoscopia más lavado broncoalveolar permanece como el procedimiento diagnóstico preferido, con una sensibilidad entre 89-98%, comparada con datos de 58.8% de sensibilidad con muestras obtenidas de esputo

inducido o lavado orofaríngeo.¹⁸ Básicamente con tinciones convencionales que permiten observar:

- Trofozoitos (forma trófica): Giemsa
- Quistes: Plata metenamina de Grocott-Gromori, Azul de Toluidina O, Calcoflúor

La mayoría de estudios contemporáneos emplean el Azul de Toluidina O (TOB) dado que es una técnica más fácil que la tinción de Grocott, requiere menos reactivos y posee una mejor sensibilidad que el Giemsa. En un reciente estudio en Etiopía, donde se comparó la tinción de TOB contra IFD y PCR en 131 pacientes con VIH, se encontró una sensibilidad del 71% con especificidad del 100% en LBA, con una prevalencia de PCP (Neumonía por *Pneumocystis Jirovecii*) del 42.7%.²

Desde el año de 2002 se ha desarrollado de manera secuencial una técnica de PCR en tiempo real para el diagnóstico de PCP¹⁹, con una especificidad del 96%, con resultados obtenidos hasta menos de 3 horas, aunque han comparado como estándar de referencia el diagnóstico clínico (infiltrados intersticiales difusos, disnea, $paO_2 < 70\text{mmHg}$, respuesta a tratamiento empírico). Es una herramienta valiosa, con un aspecto a considerar y es el inconveniente de la incapacidad en diferenciar eventualmente un portador asintomático y neumonía por dicho patógeno, conllevando a falsos positivos (2-21%), lo cual se ha tratado de disminuir al asumir como punto de corte mínimo 10.000 copias de DNA. En conclusión, es una técnica novedosa, que continua en estandarización para aumentar la certeza diagnóstica en el paciente inmunosuprimido, y que sin duda alguna desplazará poco a poco las tinciones convencionales.

1.4 Diagnóstico de infección por Histoplasma

El diagnóstico de infección por Histoplasma a nivel pulmonar o diseminada puede emplear coloraciones para hongos, cultivo, detección de antígenos o pruebas serológicas. Los hallazgos histopatológicos incluyen granulomas, infiltrados linfocitarios y células mononucleares. La histopatología tiene una sensibilidad más baja que los cultivos o la detección de antígenos, considerando además que está influenciada por la experiencia del patólogo. La sensibilidad de los cultivos de lavado broncoalveolar se encuentra entre el 60-85%, en tanto que la detección de antígeno de la glicoproteína del Histoplasma capsulatum es del 75% con especificidad del 98% en muestras de lavado broncoalveolar y orina, y discretamente menor en sangre.²⁰ Por último, se puede emplear como herramienta la prueba serológica, sin embargo su mayor limitación es el tiempo de 4 – 8 semanas que puede demorar la producción de anticuerpos. Existen dos pruebas de este grupo que han sido validadas, a saber la fijación del complemento y el test de inmunodifusión con una sensibilidad cercana al 90% para pacientes sintomáticos con infección pulmonar aguda.²¹

1.5 Diagnóstico de infección por Citomegalovirus

La infección por Citomegalovirus (CMV) puede resultar en una amplia variedad de manifestaciones clínicas, las cuales incluyen retinitis, neumonía, encefalomiелitis y compromiso gastrointestinal. Las pruebas serológicas (ELISA, aglutinación en latex, fijación del complemento) como tal únicamente proveen evidencia de infección reciente y deben incluir cambios en los títulos basales, lo cual limita su utilidad en el diagnóstico de una infección aguda, además que proporciona un diagnóstico probable. Las pruebas de antigenemia de CMV permite una rápida detección de sus proteínas (pp65) en los leucocitos periféricos, correlacionándose

adecuadamente con la viremia. Es un método ampliamente empleado tanto en pacientes VIH como en trasplantados.²²

Para considerar neumonía por CMV en un paciente VIH se debe anotar que esta infección generalmente se encuentra en pacientes con enfermedad avanzada, con recuentos CD4 generalmente debajo de 50, cursando con inmunodeficiencia severa, y generalmente no es un patógeno encontrado como agente aislado. En la práctica clínica la posibilidad de infección se puede determinar en la medida que se disponga de un cultivo positivo de lavado broncoalveolar (LBA), evidencia de antígenos o cambios citopáticos típicos en una muestra de citología del mismo líquido obtenido en LBA o una biopsia pulmonar transbronquial demostrando neumonitis (método más específico) o efectos citopáticos consistentes con CMV.

23

Se han diseñado criterios clínicos particularmente en Neumocistosis con el objeto de brindar un acercamiento diagnóstico, sin embargo, múltiples series han reevaluado el valor predictivo de diferentes exámenes y parámetros radiológicos ante una etiología en particular. Tanto la LDH sérica como la PaO₂ carecen de una adecuada especificidad como para que sean mandatorias ante una eventual decisión terapéutica.² Por otro lado, los patrones radiológicos pueden ser variables en la infección por un único germen, ya que es influenciada por la respuesta inmune del paciente, el uso de profilaxis y los antecedentes patológicos.

2. JUSTIFICACIÓN

La sobrevivencia de los pacientes inmunosuprimidos que desarrollan neumonía puede mejorar en la medida que se identifique oportunamente la infección y se encuentre con mayor precisión el agente etiológico. En este propósito es fundamental el contar con imágenes diagnósticas sensibles (específicamente una tomografía axial computarizada (TAC) de tórax temprana) y pruebas microbiológicas específicas, fácilmente asequibles y de rápida evaluación.

En este sentido, y considerando la carencia de perfiles epidemiológicos regionales confiables y la ausencia de protocolos para búsqueda sistematizada como plan diagnóstico etiológico en nuestro medio, que permita caracterizar las neumonías en el paciente inmunosuprimido en cuanto a su presentación clínica y su causa, se justifica la presente investigación. Se pretenden sentar las bases para resolver parcialmente la incertidumbre que existe a nivel regional sobre el tipo de neumonías que afecta este grupo particular de pacientes, lo cual eventualmente puede tener un impacto en aspectos claves como morbilidad y mortalidad. Así mismo, se espera que con la caracterización etiológica se logre disminuir el uso inapropiado de antimicrobianos que deriva en aumento de costos por estancia hospitalaria, por toxicidad y por contribuir al incremento de resistencia.

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo General

Caracterizar clínica y microbiológicamente el compromiso infeccioso pulmonar en pacientes inmunosuprimidos que ingresan al servicio de Medicina Interna del HUS entre los años 2008 y 2010

3.2 Objetivos Específicos

- Describir las variables sociodemográficas de los pacientes inmunosuprimidos [VIH (+) y (-)] con sintomatología respiratoria que se atienden en el servicio de Medicina Interna del HUS
- Correlacionar los patrones de presentación clínica y radiológica con respecto a germen específico
- Valorar la pertinencia del tratamiento empírico en relación al diagnóstico clínico según resultado microbiológico definitivo
- Evaluar complicaciones y mortalidad intrahospitalaria de los pacientes inmunosuprimidos con infección pulmonar por los gérmenes descritos

- Describir desenlace en referencia a complicaciones y mortalidad a 6 meses de seguimiento

4. METODOLOGÍA

4.1 Materiales y métodos.

Tipo de Estudio: Estudio descriptivo, prospectivo, de serie de casos.

Duración: Junio de 2008 a Junio de 2010

Criterios de inclusión: pacientes mayores de 12 años, que cumplan cualquier condición de inmunosupresión: secundaria a infección por VIH, con recuentos CD4<200 ó condiciones definitorias de SIDA, pacientes con neoplasias hematolinfoides, trasplantados de órgano sólido, pacientes con cáncer de órgano sólido quienes presenten neutropenia <1000 o hayan recibido Quimioterapia en el último mes; pacientes que reciban dosis de esteroides equivalentes a >10mg/día de prednisolona por más de 15 días previos ó quienes hayan recibido terapias biológicas (anticuerpos monoclonales, rituximab); que se encuentren hospitalizados en el servicio de Medicina Interna (6º piso o Urgencias) del HUS con uno o más de los siguientes síntomas: tos seca o con expectoración, disnea, dolor pleurítico, hemoptisis y fiebre $\geq 37.8^{\circ}$, hallazgos auscultatorios anormales o infiltrados pulmonares nuevos en la radiografía de tórax.

Criterio de exclusión: no firme consentimiento informado, identificación de causa no infecciosa de compromiso pulmonar.

Búsqueda Protocolizada (Descripción)

A todo paciente que cumpla los criterios de inclusión en el estudio se le revisó los exámenes solicitados en su ingreso a urgencias, se confirmó la solicitud mínima de 2 hemocultivos, Gram y cultivo de esputo, 3 baciloscopias de esputo, idealmente, antes del inicio de terapia antibiótica empírica, para disminuir alteración en el rendimiento de los cultivos. En aquellos pacientes que no tenían la capacidad de expectorar se les solicitó estudio con esputo inducido. Posteriormente, según criterio del médico tratante, todo paciente que no presentaba evolución clínica favorable (definido por resolución de fiebre, síntomas sistémicos, dificultad respiratoria y mejoría en parámetros ventilatorios) luego de 3 días de tratamiento y en quien no se había documentado germen en estudios iniciales, se les solicitó TAC de tórax de alta resolución y se solicitó valoración por el Servicio de Neumología para evaluación de indicación de Fibrobroncoscopia.

Se diligenció formato de recolección de datos que incluyó variables sociodemográficas, causa de inmunosupresión, exámenes de laboratorio. Se registró la lectura por radiólogo de la radiografía de tórax o TAC y se clasificó según los criterios definidos por la sociedad Fleischner en 2008 para efectos del análisis.

Las muestras obtenidas fueron enviadas al laboratorio clínico del HUS para cultivo de gérmenes comunes, hongos y micobacterias, Gram, KOH y Z.N. Posteriormente los resultados se registraron en el formulario de recolección.

A los pacientes a quienes por protocolo se les realizó fibrobroncoscopia para lavado broncoalveolar, se les tomó una muestra aparte (alrededor 15-20cc) se embolsó y envió al laboratorio de microbiología del Grupo Investigador de Problemas en Enfermedades Infecciosas (GRIPE) de la Universidad de Antioquia en Medellín. Allí se realizó estudio con tinción de Azul O de Toluidina (TBO), Wright, ZN, Inmunofluorescencia directa y PCR según estudio protocolizado. Los resultados de los estudios fueron obtenidos en un lapso de 48 horas y se anexaron a la historia clínica del paciente para implicaciones terapéuticas.

Aquellos pacientes que fallecen antes de los resultados microbiológicos o en los cuales no había una etiología definida se solicitó necropsia médico científica y se registró los hallazgos específicos.

4.2 Definiciones operativas

Con el objeto de definir diagnóstico específico, se evaluó el cumplimiento de los siguientes criterios para cada uno de los gérmenes, a saber:

Diagnóstico probable de infección por P. Jirovecii: historia de disnea de esfuerzo o tos no productiva de reciente aparición (en los últimos 3 meses), con evidencia en radiografía de Tórax de infiltrados intersticiales bilaterales, pO₂ < 70 mmHg, aumento en gradiente alveolo-arterial, no evidencia de neumonía bacteriana. Respuesta clínica favorable al manejo empírico con Trimetoprim Sulfametoxazol.

Neumonía definida por Pneumocystis jirovecii (PCP): neumonía intersticial en la que se demuestra la presencia de P. jirovecii (las coloraciones (TBO) y/o la inmunofluorescencia con anticuerpos monoclonales (DFA) son positivas ó PCR

Tuberculosis Pulmonar: diagnóstico microbiológico con coloración ZN positiva o cultivo positivo de las muestras de LBA o esputo. Histopatología con granulomas caseificantes y ZN positivo para BAAR.

Neumonía Bacteriana:

Definida: identificación de microorganismo en muestra de tejido, cultivo cuantitativo por encima del corte en esputo, LBA o Hemocultivos.

Probable: respuesta favorable a manejo antibiótico en paciente con infiltrado lobar en radiografía o TAC de tórax.

Micosis pulmonar:

Probable: cultivo positivo en esputo o LBA en paciente con cuadro clínico compatible con infiltrados pulmonares nuevos.

Definida: cultivo en sangre ó tinción de PAS en estudio histopatológico de muestra de tejido pulmonar.

Etiología no definida:

No documentación microbiológica

No respuesta con terapia específica

Cura con tratamientos combinados

Muerte antes de toma de cultivos predeterminados (LBA) y resultados preliminares negativos

Necropsia médico científica sin hallazgos específicos

4.3 Consideraciones éticas

El estudio es netamente descriptivo, no representa procedimientos o intervenciones adicionales a los ordenados por el médico tratante como parte del plan diagnóstico y terapéutico del paciente. Por tanto, se considera como una INVESTIGACIÓN SIN RIESGO, según Resolución 8430 de 1993.

Se preserva la identidad del paciente para el análisis de los datos, la información obtenida sólo será conocida por el médico tratante y su paciente. Se diligencia consentimiento informado escrito. El presente trabajo se encuentra aprobado por el comité de ética de la Facultad de Salud de la UIS y el Hospital Universitario. Inscrito en la DIFE con el código **4009057**.

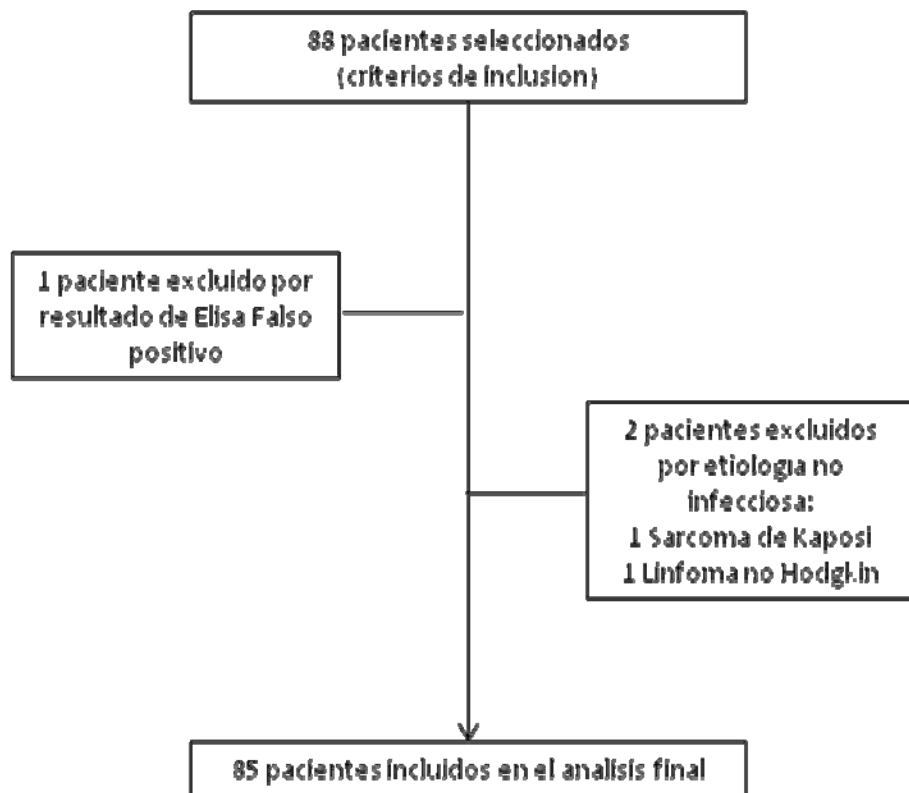
4.4 Análisis estadístico

La información fue registrada en una base de datos y analizada usando el programa estadístico SPSS 11.5. Se describieron la distribución de las variables clínicas y paraclínicas utilizando proporciones para variables cualitativas, medias, mediana con su respectiva desviación estándar para variables continuas o rango intercuartil. Se calculó la frecuencia de las variables relacionadas con signos, síntomas, datos de laboratorio y hallazgos radiológicos y se realizó una comparación de acuerdo al diagnóstico etiológico, empleando Chi-cuadrado para variables cualitativas y T de Student ó Wilcoxon rank-sum para variables continuas según su distribución.

5. RESULTADOS

Durante el período de recolección de datos se seleccionaron un total de 88 pacientes que cumplían los criterios de inclusión, sin embargo, 3 casos se excluyeron del estudio por identificación de etiología no infecciosa y un resultado falso positivo de Elisa VIH (Ver figura 1)

Figura 1. Flujograma de pacientes seleccionados para el estudio de neumonía en inmunosuprimidos



Se recolectaron un total de 85 pacientes que cumplían los criterios de inclusión, la mayor parte del género masculino (68,2%), procedentes principalmente del área metropolitana de Bucaramanga.

En cuanto a las condiciones de inmunosupresión, se encontró una frecuencia de Infección por VIH/SIDA en un 77,6%. En el porcentaje restante, la mayor parte la representa los procesos hematolinfoides, específicamente Leucemia Aguda y Mieloma Múltiple, además 6 pacientes con neoplasia de órgano sólido. El 57,3% de los pacientes requirieron Fibrobroncoscopia y lavado broncoalveolar según el protocolo diseñado para el estudio de infección pulmonar.

Tabla 1. Características generales de la cohorte de inmunosuprimidos

Característica	Valor (n=85 ptes)
Edad (media)	36,4 años (14-78)
Hombres (%)	68,2
Procedencia (%)	
Bucaramanga	54,1
Barrancabermeja	7,1
Girón	7,1
Floridablanca	5,9
Piedecuesta	2,4
Causa de Inmunosupresión n(%)	
VIH (+)	66 (77,6)
Leucemia Aguda	7 (8,2)
Cáncer Órgano Sólido	6 (7,1)
Mieloma	2 (2,4)
Autoinmune	2 (2,4)
Linfoma	1 (1,2)
Trasplantado	1 (1,2)

Se tomaron datos de química sanguínea y gases arteriales, incluyendo datos de albúmina sérica, LDH, creatinina, hemoglobina, recuento de plaquetas, entre otros, los cuales se presentan en la tabla 2.

Tabla 2. Resultados de ayudas diagnósticas al ingreso en los pacientes del estudio.

Característica	Mediana (RIQ) n= 85 pacientes
Albúmina	2,54 (1,9-3,47)
LDH	639 (439-1254)
Leucocitos	6100 (3650-8050)
PCR	116 (24-384)
VSG	49,5 (40-62)
Sodio	135 (131 – 139)
Potasio	3,8 (3,35 – 4,41)
BUN	14 (8 – 20)
Creatinina	0,86 (0,64 – 1,12)
ASAT	46 (23 – 118)
ALAT	32 (18 – 72)
Bilirrubina total	0,48 (0,34 – 0,99)
Plaquetas	218.000 (135.000 – 303.500)
Hemoglobina	9,2 (7,8 – 11,1)

Se describieron las características de los infiltrados en la radiografía de tórax y tomografía según lectura del equipo de radiología de la institución acorde a los parámetros de la sociedad Fleischner 2008.²⁴ Se encontraron radiografías normales en un 14,5%. El patrón de infiltrados más frecuente en este tipo de pacientes fue el de infiltrado alveolar (consolidación) 34,9%, seguido de los infiltrados micronodulares 16,9% y reticulares e intersticiales 13,3 y 12% respectivamente. Se destacó la presencia de derrame pleural unilateral en el 17,9% de los casos. En la tomografía de tórax por el contrario los infiltrados más frecuentes identificados fueron los retículo-nodulares en un 31,9% y patrón en vidrio deslustrado en 16,7%. Asimismo, se logró la demostración de cavitaciones en un 8,3% de las tomografías realizadas. Estos hallazgos se localizaron con

mayor frecuencia en ambos campos pulmonares (bilaterales) en un 44,6% y seguidamente en el lóbulo inferior derecho 26,5%.

A los pacientes según el protocolo se les realizaron 2 ó 3 hemocultivos seriados, y se indicó Gram, ZN y cultivo de esputo. El 8,9% de los pacientes presentaron hemocultivos positivos.

La baciloscopia fue positiva en 13,8% de las muestras, mientras que el Gram no fue interpretable en todos los pacientes puesto que el 18,6% de las muestras se consideraron inadecuadas, y en 10% de los casos reportaron blastoconidias tipo candida. Asimismo, el cultivo de esputo, que fue positivo en el 42,5% de las muestras, se consideró que brindó poca utilidad clínica en la medida en que el mayor porcentaje de esos cultivos (80%) fue positivo para *Candida* spp, sin reunir criterios para una verdadera infección micótica invasiva.

Tabla 3. Rendimiento de estudios diagnósticos en la cohorte (estudios directos, cultivos).

Estudio	Rendimiento	Relación de casos	Observaciones
Esputo	28,75%	11 BK (+) 5 Gram CGP 7 Gram CGN Total: 23/80	Se excluyen los resultados de levaduras tipo <i>Cándida</i> al considerarse colonización
Lavado Broncoalveolar	53,3%	5 <i>P. Jirovecii</i> 8 <i>Histoplasma</i> 13 <i>Mycobacterium</i> Total: 26/49	TOB (+ en 4 casos) ¹ Plata metenamina (+ en 1 caso) ZN (+ 4 casos con BK -)
Hemocultivos	8,9%	Total: 7/79	1 aislamiento de <i>Histoplasma</i> 6 aislamiento de Bacterias

¹ Grupo Investigador de Problemas en Enfermedades Infecciosas (GRIFE), U. de A. Línea de investigación: Neumonías de difícil diagnóstico. "Diagnóstico por PCR en tiempo real y diversidad genética de *Pneumocystis jirovecii* en Lavado Broncoalveolar y Lavado Orofaringeo de pacientes inmunocomprometidos, sintomáticos respiratorios. Valle de Aburrá 2000-2009".

Los resultados microbiológicos se recopilaban del laboratorio clínico para las muestras que fueron enviadas a cultivo (esputo, LBA, mielocultivo, hemocultivos) y con el objeto de definir la etiología de la infección pulmonar se realizó un análisis de cada caso aplicando las definiciones previamente establecidas en el protocolo con ayuda igualmente de las biopsias realizadas. Aquellos pacientes que fallecieron y a quienes se les realizó necropsia también se tuvieron en cuenta los resultados histopatológicos.

Los pacientes que tuvieron aislamiento de *Candida spp* no tuvieron clínica de candidiasis diseminada y en su mayoría presentaron aislamiento de patógenos bacterianos o tuberculosis.

Tabla 4. Resultados de estudios microbiológicos.

Microorganismo	Frecuencia	Porcentaje
Identificación microbiológica	44	51,8%
<i>Pneumocystis jirovecii</i>	6	7,1%
<i>Mycobacterium spp.</i>	18	21,2%
<i>Histoplasma spp.</i>	8	9,4%
<i>Criptococcus spp.</i>	2	2,4%
<i>Aspergillus spp.</i>	1	1,2%
<i>K. pneumoniae</i>	2	2,4%
<i>Acinetobacter baumannii</i>	2	2,4%
<i>S. pneumoniae</i>	1	1,2%
<i>S. aureus</i>	2	2,4%
<i>Stenotroph. maltophila</i>	1	1,2%
<i>Enterobacter spp.</i>	1	1,2%
No identificado	41	48,2%
Total	67	100%

Luego del análisis de los casos se presenta la clasificación de la neumonía en los pacientes inmunosuprimidos estudiados (ver tabla 5). Se realiza una diferenciación de los tipos de neumonía agrupando los criterios clínicos, la respuesta a tratamiento empírico y los resultados de estudios de patología.

A pesar de no tener la identificación microbiológica por las pruebas descritas en un 48,2%, al aplicar los criterios clínicos el porcentaje de neumonía de etiología no definida baja a un 14,1% de los casos, puesto que en algunos de estos pacientes el diagnóstico se realizó por histopatología o por patrón radiológico y respuesta a manejo empírico único, como en el caso de casos probables por *Pneumocystis jirovecii*.

Tabla 5. Clasificación de neumonía en los pacientes inmunosuprimidos estudiados.

Diagnóstico definitivo	Frecuencia (n=85)
Neumonía por <i>P. Jirovecii</i>	22,4% (19)
Definida	N=6
Probable	n=13
Neumonía Bacteriana	24,7% (21)
Definida	n=5
Probable	n=16
TB pulmonar	23,5% (20)
Histoplasmosis	9,4% (8)
Criptococosis	2,4% (2)
Citomegalovirus	2,4% (2)
Aspergillosis	1,2%(1)
Etiología No definida	14,1% (12)

Se realizó una clasificación igualmente teniendo en cuenta la causa de inmunosupresión, tomando 2 grupos entre pacientes VIH positivos y negativos para realizar una comparación de las distintas cohortes estudiadas a nivel mundial. Se presentó un caso de infección por micobacterias en paciente con cáncer gástrico, lo cual invita a considerar este microorganismo en el diagnóstico diferencial de neumonía en estos pacientes inmunosuprimidos y realizar los estudios pertinentes.

Tabla 6. Tipo de neumonía en pacientes VIH (+) y VIH (-)

Tipo de neumonía	Causa de inmunosupresión	
	VIH (+) n = 66 (%)	VIH (-) n = 19 (%)
Tuberculosis	19 (28,8%)	1 (5,3%)
P. Jirovecii definida	6 (9,1%)	0
P. Jirovecii probable	13 (19,7%)	0
Bacteriana definida	2 (3,1%)	3 (15,8%)
Bacteriana probable	8 (12,12%)	8 (42,1%)
Histoplasmosis	8 (12,12%)	0
Criptococosis	2 (3%)	0
Citomegalovirus	2 (3%)	0
Aspergillosis	0	1 (5,3%)
No definida	6 (9,1%)	6 (31,6%)

Se presentó una mortalidad del 18,2% intrahospitalaria en la cohorte, en el seguimiento a 6 meses el 10% de los pacientes fueron hospitalizados nuevamente por clínica de infección pulmonar (la gran mayoría sin etiología definida) con una mortalidad del 21,2%.

5.1 Comparación de estudios de laboratorio

La mediana más alta de LDH se presentó en aquellos pacientes que tuvieron histoplasmosis diseminada, con aislamientos en cultivo de esputo, hemocultivos y mielocultivo (histoplasmosis definida). Asimismo la saturación más baja se presentó en pacientes con micosis pulmonar, todos los pacientes con neumocistosis definida presentaron en promedio SpO2 del 88% y mediana de 90%, un paciente con aspergillosis y 2 pacientes con criptococosis presentaron SpO2 al ingreso de 78 y 82% respectivamente. La única diferencia observada en estos pacientes fue el mayor porcentaje de patrón en vidrio deslustrado en la TAC

de tórax observada en neumocistosis, hallazgo que no presentaron los otros pacientes. En cuanto a la paO₂ se observan valores muy similares entre los distintos gérmenes, a pesar de que los pacientes con neumonía por *Pneumocystis jirovecii* presentaron paO₂ en promedio menor de 60mmHg, esto se observó igualmente en pacientes con neumonía bacteriana, ilustrando más que todo la severidad en el compromiso pulmonar, más que orientar hacia un germen específico.

Tabla 7. Comparación de algunas variables de laboratorio acorde al tipo de neumonía en inmunosuprimidos. (Los datos son expresados en mediana)

Variable	P. Jirovecii probable	P. Jirovecii Definida	TB pulmonar	Histoplasma	Bacteriana	No definida
SpO ₂	90	92	92	96	94	95
Leucocitos	5300	7450	6700	3400	6500	7500
Plaquetas	243.000	290.000	294.000	90.500	200.000	192.000
ASAT	44	27	40	109	32	46
LDH	939	594	593	2560	1500	655
BUN	18	8	12	17	15	19
Albúmina	2,54	1,83	2,17	2,2	2,12	3,28
PaO ₂	76,3	59,8	70	79,6	61,3	69,7
Hemoglobina	9,8	11,5	9,1	9,0	9,6	9,1

No existen diferencias en datos habitualmente resaltados en el contexto de infección bacteriana, como lo constituye el recuento de leucocitos. Así como los pacientes con histoplasmosis ingresaron con una mediana marcadamente elevada de LDH, también es llamativo el menor recuento de plaquetas y leucopenia con el que se identificaron.

Esta cohorte de pacientes presentó niveles bajos de albúmina sérica en general, y en la tabla comparativa cabe resaltar valores menores de 2g/dl en los pacientes con neumocistosis confirmada.

5.2 Pruebas de significancia estadística para LDH y recuento de Plaquetas

Dada la relevancia clínica que en el contexto general se le da al valor de LDH sérica para considerar pacientes con infección probable por *Pneumocystis Jirovecii* aún con las distintas referencias bibliográficas que resaltan que como marcador etiológico carece de especificidad, y considerando los resultados de la comparación en esta cohorte, se realizó una prueba de significancia estadística (T test) de las medias de pacientes con infección confirmada por P. Jirovecii, Histoplasmosis y Tuberculosis.

Estadísticos de grupo

	Diagnóstico Definitivo	N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
LDH	Neumonía definida por P.Jirovecii	6	593,00	178,879	73,027
	Histoplasmosis definida	8	3990,25	4426,538	1565,018

Prueba de muestras independientes

Tabla 8. LDH comparativa entre P. Jirovecii e Histoplasmosis

Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		Prueba T para la igualdad de medias				
F	Sig.	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Error típ. de la diferencia	95% Intervalo de confianza para la diferencia	
					Inferior	Superior
3,857	,073	,088	-3397,25	1826,918	-7377,763	583,263

Estadísticos de grupo

	Diagnóstico Definitivo	N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
LDH	TB pulmonar	18	725,28	514,890	121,361
	Histoplasmosis definida	8	3990,25	4426,538	1565,018

Prueba de muestras independientes

Tabla 9. LDH comparativa entre P. Jirovecii e Histoplasmosis

Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		Prueba T para la igualdad de medias				
F	Sig.	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Error típ. de la diferencia	95% Intervalo de confianza para la diferencia	
					Inferior	Superior
10,684	,003	,004	-3264,97	1032,366	-5395,670	-1134,274

Al comparar las medias de LDH entre los distintos microorganismos no se encontró diferencias estadísticamente significativas. Se hizo una comparación a través de T test de los promedios de LDH en las patología de mayor interés en las cuales se podría considerar la LDH, y teniendo en cuenta los resultados del estudio. Al analizar la LDH sérica entre *P. Jirovecii* e Histoplasma no hay significancia estadística ($p = 0.088$), mientras que si se analizan los promedios de LDH entre Tuberculosis (TB) e Histoplasmosis si se encuentra un valor de p significativo ($0,004$). Este resultado es interesante dada la gran similitud clínica y radiológica entre los pacientes con TB e Histoplasmosis diseminada, donde podría constituir el valor de LDH un fuerte predictor de infección por este hongo. Se hace necesario entonces diseñar estudios analíticos posteriores dirigidos a esta hipótesis.

Por otra parte, al realizar una prueba de t de student para las medias de plaquetas en los pacientes con neumonía por Tuberculosis y los pacientes con

Histoplasmosis definida, se encuentra una diferencia estadísticamente significativa con p 0,004 (media 341666 vs 98066 plaq/ml)

Estadísticos de grupo

	Diagnóstico Definitivo	N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
Plaquetas	TB pulmonar	9	341666,67	164403,467	54801,156
	Histoplasmosis definida	6	98066,67	28615,148	11682,085

Prueba de muestras independientes

Tabla 10. Comparación de recuento de plaquetas entre TB e Histoplasma

Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		Prueba T para la igualdad de medias				
F	Sig.	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Error típ. de la diferencia	95% Intervalo de confianza para la diferencia	
					Inferior	Superior
4,968	,044	,004	243600,00	68612,957	95370,718	391829,282
		,002	243600,00	56032,471	116210,603	370989,397

5.3 Tratamiento antibiótico en relación con diagnóstico de neumonía

En cumplimiento del objetivo de evaluar la pertinencia del tratamiento antibiótico empírico según las características clínicas y el resultado microbiológico, se describió la clase de antimicrobiano formulado al ingreso del paciente al servicio de urgencias y la clasificación de la neumonía una vez obtenidos los resultados de laboratorio. Esta prescripción evaluada fue hecha por el médico de medicina interna (Residente o especialista) que realizaba la valoración inicial del paciente.

Tabla 11. Relación de antibiótico prescrito con clasificación de neumonía.

Esquema AB	P. Jirovecii	TB pulmonar	Neumonía bacteriana	Histoplasmosis	No definida
TMP/SMX	77,8%	33,3%	5,5%	50%	10%
B-lactámico	16,7%	27,8%	61,2%	0	50%
Combinado (B-lact./TMP)	5,5%	5,5%	0	0	30%
Anti-TB	0	27,7%	5,5%	25%	10%
Otra	0	0	27,8%	25%	0

Es de resaltar la gran concordancia de la prescripción de Trimetoprim con el diagnóstico final de infección por *Pneumocystis Jirovecii*, sea probable o definida lo cual permite concluir que el tratamiento empírico se efectuó de una manera adecuada. En otro sentido, se describe un 27,7% de los pacientes con diagnóstico final de Tuberculosis que recibieron como tratamiento empírico el esquema antituberculoso mientras que en más del 60% de los casos se implementaron esquemas diferentes que probablemente se pudiesen haber reservado, lo cual debería invitar al abordaje diagnóstico exhaustivo ante la sospecha de esta infección.

6. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

El presente estudio reúne una cohorte importante de pacientes inmunosuprimidos con compromiso infeccioso pulmonar, los cuales presentan características similares a otras cohortes publicadas, con un mayor porcentaje de clasificación de la neumonía comparado con la literatura internacional. Comparado con el estudio publicado por Vélez L y cols. (2007)²⁵ que documenta germen en el 65% de los pacientes, en el presente estudio se logró identificar microorganismo causal en un 51,8% de los casos, aunque confrontando con los datos de patología y los criterios clínicos se establece diagnóstico etiológico en 85,9% de los pacientes. Se debe anotar que algunos aislamientos microbiológicos (especialmente en esputo) correspondieron a *Candida spp* que no representaron patología como tal y que se consideraron colonización o contaminación de los cultivos. La causa de neumonía más frecuente en esta población fue la neumonía bacteriana, con una frecuencia prácticamente similar a Tuberculosis pulmonar, siendo la tercera causa la neumonía por *Pneumocystis Jirovecii* (22,4%). En el estudio previamente mencionado del Dr. Vélez se encontró un porcentaje de 26,7% de Tuberculosis, y en segundo lugar *P. jirovecii* en un 17.8% de los casos.

Tabla 12. Tipo de neumonía del estudio en comparación con otras cohortes.

Tipo de neumonía	Vélez L (2007) ⁶		Cadena M, Rojas E (2010)	
	VIH (+) n = 80 (%)	Total n = 101 (%)	VIH (+) n = 66 (%)	Total n = 85 (%)
Micobacterias	30%	26,7%	28,8%	23,5%
P. Jirovecii	21,2%	17,8%	28,8%	22,4%
Bacteriana	13,7%	18,8%	15,22%	24,7%
Histoplasmosis	6,2%	5,9%	12,12%	9,4%
Criptococosis	3,7%	1%	3%	2,4%
Citomegalovirus	0	1%	3%	2,4%
Aspergillosis	0	4,9%	0	1,2%
No definida	28,7%	23,8%	9,1%	14,1%

En el Departamento de Patología del Hospital Universitario de Santander existen datos no publicados de necropsias realizadas en pacientes inmunosuprimidos por infección por VIH en el período de enero de 2004 a junio de 2010, con un total de 78 casos quienes presentaron infección pulmonar. Esta información se recopiló para efectuar una comparación con los diagnósticos de población similar viva incluida en esta cohorte, previa autorización del departamento de Patología del Hospital Universitario de Santander.

Tabla 13. Datos comparativos con estudio de necropsias en el departamento de Patología del HUS.

Tipo de neumonía	VIH (+) n = 66 (%)	Necropsias VIH (+) n = 78 2004-2010 (%)
Tuberculosis	28,8%	34,6%
P. Jirovecii	28,8%	20,5%
Bacteriana	15,22%	7,7%
Histoplasmosis	12,12%	20,5%
Criptococosis	3%	10,3%
Citomegalovirus	3%	6,4%

En la medida en que se retarde el diagnóstico y tratamiento adecuado de un determinado microorganismo causante de una infección pulmonar mayor será el riesgo de muerte intrahospitalaria, es por tal razón que resulta imprescindible resaltar estos resultados de patología, ya que en cierta medida ilustra algunos casos de Histoplasmosis que no se lograron diagnosticar en vida, por ejemplo, y por lo tanto se encuentran en un gran porcentaje en ese grupo de necropsias. En ese sentido, recobra más importancia aún algunas características que han sido llamativas en la comparación de los distintos tipos de neumonía, como lo son la LDH más elevada y los recuentos de leucocitos más bajos y trombocitopenia al ingreso en los pacientes con aislamiento posterior de dicho hongo.

Respecto al rendimiento diagnóstico de los distintos procedimientos realizados se debe señalar que el porcentaje de positividad de los estudios de lavado broncoalveolar (53,3%) fue similar al observado en otros estudios, donde se ha descrito un rendimiento general del 51,6 – 56,2%, pero más alto en el contexto de enfermedades infecciosas, donde llega a ser del 75,9 - 81%^{25, 26}. Ranó A y cols (2001)²⁷ en una cohorte de 200 pacientes inmunosuprimidos por enfermedades diferentes a infección por VIH entre 1998 y 2000 describió una positividad en los estudios realizados con lavado broncoalveolar (LBA) en un 51% y cultivo de esputo positivo en 31% de los casos, hallazgos que están muy relacionados con lo encontrado en la presente cohorte, igualmente una porcentaje de Hemocultivos positivos en el 16% mientras que el porcentaje de positividad de los Hemocultivos en este estudio fue de un 8,9%; lo cual concuerda con lo que tradicionalmente se ha descrito del rendimiento de este examen en pacientes inmunosuprimidos, con tasas de bacteriemias que oscilan entre 4-18% de los casos. En ese sentido existe mucha controversia sobre qué tanto pueden contribuir al manejo la realización de varios procedimientos, en la medida en que en menos del 5% de los casos, un resultado de un hemocultivo positivo contribuye a la modificación de la

terapia, comparado con un 38 - 46% de los casos en los que la realización temprana de LBA y Fibrobroncoscopia puede modificar la terapia empírica^{27, 28}. Todo ello reflejando la necesidad de hacer un cuestionamiento sobre la utilidad clínica y costo-efectividad de varios de estos procedimientos.

En trabajos de grado anteriores realizados en el departamento de medicina interna de la Universidad Industrial de Santander se encontró el desarrollado por Barreto GA, Naranjo F en 2007 titulado FIBROBRONCOSCOPIA EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE SANTANDER, datos no publicados, en el cual se concluye entre otras cosas que existe una baja sensibilidad de la baciloscopia de esputo procesada en el laboratorio clínico del HUS comparada con la tinción de ZN y cultivo de Micobacterias de muestras de lavado broncoalveolar en el departamento de patología, lo cual puede contribuir en cierta medida al mayor rendimiento diagnóstico descrito en los estudios de LBA de esta cohorte, donde por ejemplo se resalta que hubo 4 casos de BK negativo en esputo con tinción positiva en citología del LBA, proporcionando cerca de un 21% más de rendimiento diagnóstico la realización de la Fibrobroncoscopia. Vray M y cols (2008)³ desarrollaron un estudio prospectivo para el diagnóstico de infección pulmonar en pacientes VIH con BK de esputo inicial negativo, fue llevado a cabo en Asia y África durante septiembre de 2002 a diciembre de 2005, se incluyeron en total 462 pacientes procedentes de Camboya, Vietnam, Senegal y África central. Dentro de los hallazgos de ese estudio, se describe la contribución de la Fibrobroncoscopia y lavado broncoalveolar al diagnóstico de Tuberculosis pulmonar, refiriendo que de los 67 pacientes con diagnóstico de TB, 21 (31%) presentaron examen directo positivo de la muestra de LBA teniendo la baciloscopia de esputo inicial negativa.

Respecto a los estudios radiológicos vale la pena anotar que la Radiografía de Tórax ha permitido siempre un abordaje inicial al paciente, mediante la identificación de nuevos infiltrados o la detección de algunas complicaciones (cavitación, derrame pleural, p.ej.). Se ha cuestionado la sensibilidad adecuada de este examen, resaltando su limitación sobretodo en la detección de infección temprana en pacientes inmunosuprimidos²⁹. Logan PM (1995) y cols³⁰ describió inicialmente la gran utilidad de la radiografía de tórax en la aproximación diagnóstica para neumonía por *P. Jirovecii* en pacientes con VIH, anotando una gran concordancia entre la identificación de sus infiltrados intersticiales característicos con el diagnóstico microbiológico final (90%), sin embargo, él mismo señala la gran limitación en la interpretación de la radiografía en el contexto de inmunosuprimidos por otra causa, donde su rendimiento no alcanzaba el 36%. En el presente estudio se identificó un porcentaje de 14,5% de radiografías de tórax normales, lo cual en cierta medida es consecuencia de estas observaciones. Los estudios de menor prevalencia de radiografías normales anotan un 8,8% en pacientes inmunosuprimidos³¹ por lo que se ha indicado como examen complementario la tomografía de tórax, dado que brinda una información más completa y permite determinar algunos infiltrados característicos como el patrón en vidrio deslustrado (16,7% en esta cohorte), la presencia de cavitaciones (8,3%), patrón micro nodular o en árbol de gemación.

En cuanto a los otros paraclínicos llama la atención la carencia de especificidad de la LDH sérica en la orientación diagnóstica de neumonía en inmunosuprimidos, dato que consistentemente se ha referido^{6, 32}. Particularmente en este estudio se encontraron los valores más altos de LDH (por encima de 1500) en pacientes que finalmente presentaban Histoplasmosis diseminada, lo cual previamente ha sido descrito por Corcoran G y cols (1997)³³ quien describió un grupo de 15 pacientes

con VIH/SIDA e Histoplasmosis diseminada confirmada por cultivos contra 30 pacientes que ingresaron a urgencias por fiebre e infiltrados pulmonares ocasionados por otros oportunistas en un Hospital de tercer nivel al sur de Texas, encontrando un promedio de LDH en los pacientes con Histoplasmosis de 1356 UI/L (con un rango de 145 – 5410 UI/L). Los niveles de ingreso de LDH sérica fueron >600 en 11/15 (73%) pacientes con Histoplasma vs 3 (10%) de los controles ($p < 0.001$).

Se plantea una inquietud interesante, puesto que se sabe que la elevación de la LDH en procesos infecciosos a nivel respiratorio ilustra más que todo compromiso severo del parénquima pulmonar, pero ante valores tan altos en el contexto de un paciente con inmunosupresión, particularmente VIH/SIDA, y más aún con infiltrado miliar en la RX de Tórax, se debe considerar este diagnóstico; igualmente se recalca que al comparar las medias de LDH entre histoplasmosis y tuberculosis existe diferencia estadísticamente significativa entre estas dos entidades ($p 0,004$) en esta cohorte. Fortaleciendo este planteamiento, se debe mencionar igualmente que 2 de estos pacientes (25% de los casos) recibieron incluso tratamiento anti tuberculoso ya que se pensó prioritariamente en esta patología como causa de infiltrado miliar.

Cabe resaltar además que el patrón de vidrio deslustrado es el hallazgo radiológico característico de los pacientes con neumonía por *Pneumocystis jirovecii*. En este sentido, en el estudio de Rimland y cols. (2002) se encontró una diferencia estadísticamente significativa a favor de neumoquistosis de los infiltrados bilaterales intersticiales (86-89% vs 16% $p 0.0001$) comparado con neumonía bacteriana.⁶ De todas maneras, es necesario recordar que otros microorganismos como CMV y Mycoplasma pueden tener comportamiento radiológico similar.

Respecto a la pertinencia del tratamiento empírico prescrito para la neumonía de los pacientes de esta cohorte se encontró que aproximadamente un 30% de los pacientes con diagnóstico final de TB recibieron un beta lactámico de entrada. Es probable que si se indicara el tratamiento empírico de una manera racional, integrando las características clínicas y radiológicas en estos casos, se podrían reducir costos en estancia hospitalaria y disminuir el impacto en resistencia bacteriana de un antibiótico inadecuado, lo cual es mayor al costo de una Fibrobroncoscopia temprana que permitiera la identificación del microorganismo.

La mortalidad intrahospitalaria de esta cohorte fue del 18,2%, cifra que es similar a otras cohortes en países en vía de desarrollo. Radhi S (2008)² describe en el estado de California una mortalidad intrahospitalaria del 11,6% para pacientes con infección por *Pneumocystis Jirovecii*, y tan alta como del 29% en aquellos que requirieron unidad de cuidado intensivo. Se ha descrito mortalidad más general a pacientes inmunosuprimidos con neumonía a 21 días del ingreso de 19% en Senegal, 23% en Camboya, 4% en Vietnam y 16% en África central³.

CONCLUSIONES

- Aplicando definiciones clínicas y relacionándolas con aspectos radiológicos y terapéuticos se pudo definir un diagnóstico en un 85,9% de los casos
 - Se logró la identificación microbiológica en el 51,8% de los casos con estudio protocolizado
- La causa más frecuente de infección pulmonar en esta cohorte de pacientes inmunosuprimidos es la Neumonía bacteriana (24,7%) y TB pulmonar (23,5%), seguida de la infección por *P. Jirovecii* (22,4%)
- La mayoría de cultivos de esputo y directo para hongos (KOH) resultaron en aislamiento de *Candida* spp. Esto poco contribuye al estudio etiológico (colonización).
- El estudio de Lavado broncoalveolar presentó el mejor rendimiento diagnóstico al contribuir a la identificación etiológica en un 53,3% de los casos. La tasa de bacteriemia del 8,9% fue similar a lo descrito en la literatura mundial: 4-18%
- El hallazgo radiológico característico de los pacientes con neumonía por *Pneumocystis jirovecii* también en esta población es el patrón de vidrio deslustrado.
- Llamativamente los 8 pacientes con Histoplasmosis en el estudio presentan valores marcadamente elevados de LDH (>1500) lo cual difiere notoriamente del resto de microorganismos. Existe diferencia estadísticamente significativa

entre el promedio de LDH sérica al ingreso en los pacientes con Histoplasmosis y los pacientes con TB pulmonar (p0.004)

- La mortalidad intrahospitalaria de la cohorte fue del 18,2%

El abordaje diagnóstico de neumonía en los pacientes inmunosuprimidos requiere de una correlación estructurada clínica y radiológica para la instauración de una antibioticoterapia empírica adecuada, puesto que ello conlleva a disminuir exposición a efectos adversos de antibióticos e incremento en resistencia antimicrobiana. Ese abordaje debe involucrar la realización temprana de TAC de tórax, FBC y estudios de LBA ya que impacta significativamente en el rendimiento diagnóstico etiológico. El porcentaje de positividad de los Hemocultivos es bajo y los resultados del cultivo de esputo tienen poca utilidad clínica, ante el mayor número de aislamientos de *Candida* spp en esta cohorte de pacientes. Sin embargo, no se debe despreciar el aporte del Gram de esputo puesto que su facilidad de realización y bajo costo pueden ser útiles como orientación inicial.

El presente estudio es netamente descriptivo y constituye un paso inicial en el objeto de abordar de una manera protocolizada las infecciones pulmonares en pacientes inmunosuprimidos, tiene limitaciones en tamaño de muestra el cual no fue calculado para poder realizar análisis de posibles factores predictores de neumonía por agentes específicos y los resultados únicamente se aplican para esta cohorte y pacientes que cumplan condiciones similares. Es necesario diseñar estudios analíticos posteriores con el propósito de definir factores predictores de neumonía por agentes específicos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kamboj M; Sepkowitz KA. The risk of tuberculosis in patients with cancer. Clin Infect Dis. 2006 Jun 1;42(11):1592-5
2. Radhi S, Travis A, Ukwu M, Saleh S, Morris A. Outcome of HIV-associated Pneumocystis pneumonia in hospitalized patients from 2000 through 2003. BMC Infectious Diseases 2008, 8:118
3. Vray M, Germani Y, Chan S et al. Clinical features and etiology of pneumonia in acid-fast bacillus sputum smear-negative HIV-infected patients hospitalized in Asia and Africa. AIDS 2008, 22:1323–1332.
4. Bach PB, Calhoun EA, Bennett CL. The relation between physician experience and patterns of care for patients with AIDS-related Pneumocystis carinii pneumonia: results from a survey of 1,500 physicians in the United States. Chest 1999 Jun;115(6):1563-9
5. Fishman, JA. Common pu Fishman, JA. Common pulmonary infections in immunocompromised patients. In: UpToDate, Basow, DS (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2008
6. Rimland D, Navin TR, Lennox JL, et al.: Prospective study of etiologic agents of community- acquired pneumonia in patients with HIV infection. AIDS 2002, 16:85–95
7. Daley CL, Mugusi F, Chen LL, et al. Pulmonary complications of HIV infection in Dar es Salaam, Tanzania. Role of bronchoscopy and bronchoalveolar lavage. Am J Respir Crit Care Med 1996 154:105±110
8. Vega A, Hidalgo L. Síndromes clínicos como motivo principal de ingreso en pacientes hospitalizados SIDA C3. Resumen B-14. Infectio 2004; 8:102

9. Vélez LA, Correa LT, Maya MA y col. Utilidad del manejo protocolizado de las muestras de Lavado Broncoalveolar en el estudio diagnóstico de neumatías en pacientes inmunocomprometidos. Resumen G-11. *Infectio* 2002; 6:118
10. Vega, A. Grupo de Atención integral para pacientes con VIH/SIDA. Hospital Universitario de Santander.
11. Rein MF, Gwaltney JM, O'Brien WM, et al. Accuracy of the Gram's stain in identifying pneumococci in sputum. *JAMA*. 1978;239:2671–2673
12. Fine MJ, Orloff JJ, Rihs JD, et al. Evaluation of housestaff physicians' preparation and interpretation of sputum Gram stains for community-acquired pneumonia. *J Gen Intern Med*. 1991;6:189–198
13. Anevlavis S, Petroglou N, Tzavaras A, Maltezos E, Pneumatikos I et al. A prospective study of the diagnostic utility of sputum Gram stain in pneumonia. *Journal of Infection* (2009) 59, 83-89
14. Broaddus C, Dake MD, Stulburg MS, et al. Bronchoalveolar lavage and transbronchial biopsy for the diagnosis of pulmonary infections in the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Intern Med*. 1986;102:747–752
15. Luna, CM. Pneumonia Blood Cultures in Community-Acquired. *Chest* 2003;123:977-978
16. Cham G, Yan Bee Hoon H, Seow E. Predicting Positive Blood Cultures in Patients presenting with Pneumonia at an Emergency Department in Singapore. *Ann Acad Med Singapore* 2009;38:508-14
17. Aderaye G, Woldeamanuel D, Lebbad A, Worku B, Lindquist F. Evaluation of Toluidine Blue O Staining for the Diagnosis of *Pneumocystis jirovecii* in Expectored Sputum Sample and Bronchoalveolar Lavage from HIV-infected Patients in a Tertiary Care Referral Center in Ethiopia. *Infection* 2008; 36: 237–243.

18. Bazzo M, da Silva R, Borges A. Induced Sputum versus Bronchoalveolar Lavage in the Diagnosis of Pneumocystis jiroveci Pneumonia in Human Immunodeficiency Virus-Positive Patients. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases BJID* 2007;11(6):549-553.
19. Cartwright CP, Nelson NA, Gill VJ. Development and evaluation of a rapid and simple procedure for detection of Pneumocystis carinii by PCR. *J Clin Microbiol* 1994; 32:1634–1638.
20. Fotjasek W, Wheat J. Diagnosis of histoplasmosis by antigen detection during an outbreak in Indianapolis, Ind. *Arch Pathol Lab Med* 1994 Dec;118(12):1205-8
21. Wheat J, French ML, Northon JA, Smith CD. The diagnostic laboratory tests for histoplasmosis: analysis of experience in a large urban outbreak. *Ann Intern Med* 1982 Nov;97(5):680-5
22. van den Berg AP; van der Bij W; van Son WJ; Anema J; van der Giessen M; Schirm J; Tegzess AM; The TH. Cytomegalovirus antigenemia as a useful marker of symptomatic cytomegalovirus infection after renal transplantation--a report of 130 consecutive patients. *Transplantation* 1989 Dec;48(6):991-5
23. Hayner cE, Baughman RP, Linnemann CC Jr, Dohn MN. The relationship between cytomegalovirus retrieved by bronchoalveolar lavage and mortality in patients with HIV. *Chest* 1995 Mar;107(3):735-40
24. Hansell D, Bankier A, MacMahon H, McLoud T, Muller N, Remy J. Fleischner Society: Glossary of Terms for Thoracic Imaging. *Radiology* 2008; 246 (3): 697-722.
25. Vélez L, Correa LT, Maya M, Mejía P y cols. Diagnostic accuracy of bronchoalveolar lavage samples in immunosuppressed patients with suspected pneumonia: Analysis of a protocol. *Respiratory Medicine* (2007) 101, 2160–2167

26. Prasoon J, Sunder S, Meli Y et al. Role of Flexible Bronchoscopy in Immunocompromised Patients With Lung Infiltrates. *Chest* 2004; 125:712–722.
27. Rañó A, Agustí C, Jimenez P et al. Pulmonary infiltrates in non-HIV immunocompromised patients: a diagnostic approach using non-invasive and bronchoscopic procedures. *Thorax* 2001;56:379-387.
28. Xaubet A, Torres A, Marco F, et al. Pulmonary infiltrates in immunocompromised patients. *Chest* 1989;95:130–5.
29. Franquet T. Respiratory infection in the AIDS and immunocompromised patient. *Eur Radiol* (2004) 14:E21–E33.
30. Logan PM, Primack SL, Staples C, Miller RR, Müller NL. Acute lung disease in the immunocompromised host: diagnostic accuracy of the chest radiograph. *Chest* 1995. 108:1283–1287
31. Bazzo M, da Silva R, Borges A. Induced sputum versus Bronchoalveolar Lavage in the diagnosis of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in Human Immunodeficiency Virus positive patients. *The Brazilian Journal of Infectious Disease BJID* 2007; 11(6):549-553.
32. Quist J, Hill AR. Serum lactate dehydrogenase (LDH) in *Pneumocystis carinii* pneumonia, tuberculosis, and bacterial pneumonia. *Chest* 1995; 108:415–418.
33. Corcoran GR; Al-Abdely H; Flanders CD; Geimer J; Patterson TF. Markedly elevated serum lactate dehydrogenase levels are a clue to the diagnosis of disseminated histoplasmosis in patients with AIDS. *Clin Infect Dis* 1997 May;24(5):942-4.
34. Fishman JA; Rubin RH. Infection in organ-transplant recipients. *N Engl J Med* 1998 Jun 11;338(24):1741-51.

35. Tellez -I, Barragón M y cols. Pneumocystis jiroveci Pneumonia in Patients With AIDS in the Inner City: A Persistent and Deadly Opportunistic Infection. *Am J Med Sci* 2008;335(3):192–197.
36. Bedos JP, Dumoulin JL, Gachot B, Veber B, Wolff M, Regnier B, Chevret S: Pneumocystis carinii pneumonia requiring intensive care management: survival and prognostic study in 110 patients with human immunodeficiency virus. *Crit Care Med* 1999, 27:1109-1115.
37. Selwyn P et al. Clinical predictors of Pneumocystis carinii pneumonia, bacterial pneumonia and tuberculosis in HIV-infected patients. *AIDS* 1998, 12:885–893.
38. Centers for Disease Control. Revision of the CDC surveillance case definition for acquired immunodeficiency syndrome. *MMWR* 1987, 36 (suppl 1S):13S.
39. Estrada S, González MA, Giraldo AM, y col. Etiología de la neumopatía en pacientes con SIDA. *Acta Médica Colombiana* 1993; 18:164-71
40. Flori P, Belleste B, Duran F et al. Comparison between real-time PCR, conventional PCR and different staining techniques for diagnosing Pneumocystis jiroveci pneumonia from bronchoalveolar lavage specimens. *Journal of Medical Microbiology* 2004, 53, 603–607
41. Krajicek B, Limper A, Thomas Ch. Advances in the biology, pathogenesis and identification of Pneumocystis pneumonia. *Current Opinion in Pulmonary Medicine* 2008,14:228–234.
42. Cruciani M, Marcati P, Malena M, Bosco O, Serpelloni G, Mengoli C. Meta-analysis of diagnostic procedures for Pneumocystis carinii pneumonia in HIV-1-infected patients. *Eur Respir J* 2002; 20: 982–989.
43. Palella FJ Jr, Delaney KM, Moorman AC, Loveless MO, Fuhrer J, Satten GA, Aschman DJ, Holmberg SD: Declining morbidity and mortality

among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. *N Engl J Med* 1998, 338:853-860.

44. Afessa B, Green B: Clinical course, prognostic factors, and outcome prediction for HIV patients in the ICU. The PIP (Pulmonary complications, ICU support, and prognostic factors in hospitalized patients with HIV) study. *Chest* 2000,118:138-145.
45. Fisk DT, Meshnick S, Kasanjian PH. Pneumocystis carinii Pneumonia in patients in the developing world who have acquired immunodeficiency syndrome. *Clin Infect Dis* 2003;36:70–8.
46. Parada JP, Deloria-Knoll M, Chmiel JS. Relationship between health insurance and medical care for patients hospitalized with human immunodeficiency virus-related Pneumocystis carinii pneumonia, 1995–1997: Medicaid, bronchoscopy, survival. *Clin Infect Dis* 2003;37:1549–55.
47. Del Rio C, Franco-Paredes C, Barragan M. Pneumocystis pneumonia. *N Engl J Med* 2004;351:1262–3.
48. Morris A, Jens D, Masur H, et al. Current epidemiology of Pneumocystis pneumonia. *Emerg Infect Dis* 2004;10: 1713–20.
49. Larsen, H. H., Masur, H., Kovacs, J. A. & 7 other authors. Development and evaluation of a quantitative, touch-down, real-time PCR assay for diagnosing Pneumocystis carinii pneumonia. *J Clin Microbiol* 2002 (40), 490–494.
50. Maskell, N. A., Waine, D. J., Lindley, A., Pepperell, J. C., Wakefield, A. E., Miller, R. F. & Davies, R. J. Asymptomatic carriage of Pneumocystis jiroveci in subjects undergoing bronchoscopy: a prospective study. *Thorax* 2003, 594–597.

ANEXO 1. Formato de Consentimiento Informado

CONSENTIMIENTO INFORMADO

“Infección Pulmonar en pacientes Inmunosuprimidos Sintomáticos Respiratorios mediante Búsqueda Protocolizada en el Hospital Universitario de Santander 2008-2010”

Investigador Principal: Dr. Miguel Oswaldo Cadena Sanabria (Residente de Medicina Interna)

Directora del Proyecto: Dra. Elsa Marina Rojas Garrido (Médica Internista – Infectóloga)

Fecha: _____ / _____ / _____ Nombre Paciente: _____

Descripción:

El presente estudio consiste en una investigación que busca identificar qué bacterias u hongos son los causantes de la enfermedad en el pulmón, a través de la recolección de los resultados y del análisis de unas muestras del esputo (flema) y de toma de exámenes de sangre que habitualmente se realizan a personas con una neumonía (infección del pulmón) y que tienen las defensas bajas, es decir que no se realizará ningún procedimiento que no lo haya ordenado el médico encargado del tratamiento, en su preocupación por brindar una mejor asistencia.

Esta investigación es llevada a cabo por médicos del área de Medicina Interna de la Universidad Industrial de Santander quienes pretenden incluir la información de todos los pacientes que tienen una enfermedad infecciosa pulmonar similar durante el período de 2008-2010. Ellos tienen acceso a la historia clínica para anotar los resultados de los exámenes de sangre que hayan sido tomados, conocen el nombre del paciente y tendrán su número de teléfono y/o celular para

llamar luego de que salga del hospital con el objeto de averiguar cómo ha seguido a los 6 meses después de haber estado hospitalizado, momento en el cual terminará la participación en el estudio. Nadie más sabrá esos datos, se guardará reserva de la información personal.

Es posible que se le tomen fotografías a los rayos X del pulmón que se hayan practicado para tener un registro del tipo de neumonía que presentó y de posibles complicaciones desencadenadas por esa infección. Estas imágenes no tendrán su nombre y no serán publicadas en ningún medio de comunicación ó periódico.

¿Tiene alguna ventaja participar en este estudio?

Los resultados de los exámenes se colocarán en la historia clínica y serán informados al médico para que cambie el tratamiento (los antibióticos) en el caso de que esa droga no ataque la bacteria encontrada. Si los resultados de los exámenes no logran identificar alguna bacteria u hongo, también será informado el médico.

¿Existe algún riesgo para su salud por esta investigación?

Para nada, este estudio consiste únicamente en recoger información de los exámenes. Todo lo que se hace para el tratamiento de su infección pulmonar es ordenado por el médico tratante, no por las personas del estudio. No está siendo sometido a procedimientos o pruebas de más.

¿Qué pasará con los resultados de los exámenes?

El registro de los resultados será únicamente del conocimiento del médico tratante y de los encargados del presente estudio. Serán almacenados en una base de datos de un computador donde no aparecerá el nombre o cédula, para hacer análisis estadísticos y poder describir más adelante la distribución de los microorganismos (bacterias, hongos) en todas las personas incluidas en esta investigación.

Esa información será útil para que los médicos que se encargan del tratamiento de las infecciones pulmonares en pacientes que tienen bajas las defensas conozcan cuáles son las bacterias más frecuentes en este hospital y puedan iniciar un tratamiento adecuado.

La información será reservada y en ningún momento será divulgada con fines adicionales a las discusiones científicas.

Debe conocer que al aceptar ser incluido en este estudio no está en obligación de pagar ningún examen y que puede solicitar ser retirado en el momento en que desee. Si tiene alguna duda puede comunicarse con el Dr. Miguel Cadena al teléfono 312 421 82 68 para que él le aclare cualquier inquietud.

Constancia:

Entendiendo la información anteriormente leída y habiéndose aclarado las dudas presentadas. **Acepta** Si _____ No _____ participar en el estudio, en constancia firma:

Nombre:

Informante

Cédula:

Testigo
Nombre: Parentesco:

ANEXO 2. Instrumento de Recolección de Datos

FORMULARIO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

“Infección Pulmonar en pacientes Inmunosuprimidos Sintomáticos Respiratorios mediante Búsqueda Protocolizada en el Hospital Universitario de Santander 2008-2010”

Investigador Principal: Dr. Miguel Oswaldo Cadena Sanabria (Residente de Medicina Interna)

Directora del Proyecto: Dra. Elsa Marina Rojas Garrido (MD Internista – Infectóloga)

Fecha: _____ / _____ / _____ Nombre Paciente: _____

1. Identificación

1.1. Nombres y apellidos: _____

1.2. Dirección y lugar de residencia: _____

1.3. Municipio: _____ Teléfono: _____

1.4. Historia Clínica: _____ Sexo: _____ Edad: _____

1.5. Seguridad Social: _____ Ocupación: _____

1.6. Estrato Socioeconómico: _____ Fecha de ingreso del paciente: _____

2. Antecedentes:

2.1. Entidad Inmunosupresora: _____

2.2. VIH: Si _____ No _____

2.2.1. Antecedente de PCP Si _____ No _____

2.2.2. Antecedente de infección pulmonar por otro oportunista Si _____ No _____

2.2.3. Tratamiento antirretroviral Si _____ No _____

2.2.4. Profilaxis con TMP/SMX, Fluconazol, Azitromicina Si _____Cuál (es)

2.2.5. Tiempo de diagnóstico del VIH _____Años

2.2.6. Infecciones adicionales definitorias de SIDA Si _____ No ____
Cual?_____

2.2.7. Recuento de CD4, Carga Viral Si _____ No __Valor: _____

3. Enfermedad Actual

3.1. Tose a. No b. Seca c. Productiva

3.2. Fiebre a. Subjetiva b. Cuantificada $>37.8^{\circ}$ Si _____ No _____

3.3. Disnea Si _____ No _____

3.4. Dolor Torácico Si _____ No _____

3.5. Hemoptisis Si _____ No _____

4. Examen Físico

4.1. Temperatura _____Pulso _____TA _____ FR __SatO2 _____

4.2. Sibilancias Si _____ No _____

4.3. Cianosis Si _____ No _____

4.4. Roncus Si _____ No _____

4.5. Adenopatías Si _____ No _____

4.6. Crépitos Si _____ No _____

4.7. Matidez Si _____ No _____

4.8. Hipoventilación Si _____ No _____

4.9. Hepatoesplenomegalia Si _____ No _____

5. Exámenes de Laboratorio

5.1. Hemoglobina _____Hematocrito _____ Leucocitos _____

5.2. Neutrófilos _____ Linfocitos _____ Plaquetas_____

5.3. VSG _____PCR _____ Glucemia _____ASAT _____

- 5.4. ALAT _____ Bilirrubinas _____ LDH _____ Creatinina _____
- 5.5. BUN _____ Albúmina _____ Sodio _____ Potasio _____
- 5.6. pH _____ pO2 _____ pCO2 _____ FIO2 _____ D a-AO2 _____
- 5.7. CD4 _____ Carga Viral _____
- 5.8. Gram de esputo: _____
- 5.9. Hemocultivos: _____
- 5.10. Baciloscopias: _____
- _____

6. Estudios Radiológicos

6.1. Rx de Tórax Normal? Si _____ No _____

6.1.1. Tipo de Infiltrados

6.1.1.1. Alveolares _____

6.1.1.2. Intersticiales _____

6.1.1.3. Mixtos _____

6.1.2. Derrame Pleural Si _____ No _____

6.1.3. Neumotórax Si _____ No _____

6.1.4. Localización hallazgos _____

6.2. TAC – AR de Tórax _____

7. Impresiones Diagnósticas

7.1. Neumonía Bacteriana Si _____ No _____

7.2. Infección Probable por P. Jirovecii Si _____ No _____

7.2.1. Severa Si _____ No _____

7.2.2. Tuberculosis Si _____ No _____ Pulmonar _____ Miliar _____

—

7.3. Micosis invasiva Si _____ No _____

7.4. Otros: _____

8. Tratamientos Formulados

8.1. Antibiótico _____

8.1.1. Dosis y posología _____

8.1.2. Duración _____ Días

8.2. Esteroides Si _____ No _____

8.3. Antiretrovirales Si _____ No _____ Esquema: _____

9. Resultado de Estudios Microbiológicos

9.1. Neumocistis Jirovecii Si _____ No _____

9.1.1. TOB _____

9.1.2. PCR tiempo real _____

9.2. Micobacterium Tuberculosis Si _____ No _____

9.3. Histoplasma Si _____ No _____

9.4. Aspergillus Si _____ No _____

9.5. Criptococcus Si _____ No _____

9.6. Micobacterias no tuberculosas Si _____ No _____

9.7. Bacteriana Si _____ No _____

9.7.1. Gram positivo _____

9.7.2. Gram negativo _____

9.8. No definida _____

10. Evolución y Seguimiento

10.1. Complicaciones Intrahospitalarias Si _____ No _____

10.1.1. Derrame Pleural _____

10.1.2. SDRA _____

- 10.1.3. Insuficiencia Renal Aguda _____
- 10.1.4. CID _____
- 10.1.5. Encefalopatía _____
- 10.1.6. FOM _____
- 10.1.7. Neumotórax espontáneo _____
- 10.1.8. Necesidad de Ingreso a UCI _____
 - 10.1.8.1. Necesidad de Ventilación mecánica Si _____ No _____
 - 10.1.8.2. Shock septic Si _____ No _____
- 10.2. Condición al Egreso
 - 10.2.1. Muerte intrahospitalaria Si _____ No _____
 - 10.2.1.1. Causa básica demuerte _____

 - 10.2.1.2. Necropsia Si _____ No _____
 - 10.2.2. Seguimiento a 6 meses
 - 10.2.2.1. Rehospitalización Si _____ No _____
 - 10.2.2.2. Muerte Si _____ No _____

Observaciones: _____

ANEXO 3. Búsqueda Protocolizada y desarrollo del estudio de infección pulmonar

