TROVARE
Repositorio Institucional
Instituto Universitario y Hospital Italiano de Buenos Aires

Bonella, María Belén

Factores asociados a neumonía por Pneumocystis jirovecii en pacientes inmunodeprimidos no-VIH

Maestría en Investigación Clínica

Tesis 2021

Cita sugerida: *Bonella MB. Factores asociados a neumonía por Pneumocystis jirovecii en pacientes inmunodeprimidos no-VIH [tesis de maestría] [Internet]. [Buenos Aires]: Instituto Universitario Hospital Italiano de Buenos Aires; 2021 [citado AAAA MM DD]. 81 p. Disponible en: http://trovare.hospitalitaliano.org.ar/descargas/tesisytr/20210721154623/tesis-bonella-maria.pdf*

Este documento integra la colección Tesis y trabajos finales de Trovare Repositorio Institucional del Instituto Universitario Hospital Italiano de Buenos Aires y del Hospital Italiano de Buenos Aires. Su utilización debe ser acompañada por la cita bibliográfica con reconocimiento de la fuente.

Para más información visite el sitio http://trovare.hospitalitaliano.org.ar/

HOSPITAL ITALIANO de Buenos Aires

CC BY NC ND

Esta obra está bajo licencia 2.5 de Creative Commons Argentina
Acceda a la licencia completa:
http://creativecommong.org/licenses/legal.htm

Factores asociados a neumonía por Pneumocystis Jirovecii en pacientes inmunodeprimidos No-VIH

Maestría de Investigación Clínica

Instituto Universitario Hospital Italiano

Hospital Italiano de Buenos Aires. Cohorte 2017

Maestranda: María Belén Bonella[1, 2]

Directora: Astrid Smud[3]

Director/Tutor: Diego Hernan Giunta[1, 2, 4, 5]

1. Servicio de Clínica Médica. Departamento de Medicina. HIBA

2. Maestría de Investigación Clínica. Instituto Universitario Hospital Italiano de BUenos AIres

3. Sección Infectología. Servicio de Clínica Médica. Departamento de Medicina. HIBA

4. Área de Investigación en Medicina Interna. Servicio de Clínica Médica. Departamento de Medicina. HIBA

5. Área de Investigación no Patrocinada. Departamento de Investigación. HIBA

Índice de contenidos

Dedicatoria **3**

Agradecimientos **3**

1. Resumen **4**

2. Introducción **8**

3. Pregunta y Objetivos **9**

3.1. Pregunta **9**

3.2. Objetivos **9**

3.2.1. Objetivo principal 9

3.2.2. Objetivos secundarios 9

4. Materiales y métodos **10**

4.1. Diseño 10

4.2. Ámbito 10

4.3. Población 11

3.4. Variables y definiciones 11

3.4.1. Variable de resultado 11

3.4.2. Variables de exposición 12

3.5. Consideraciones estadísticas 12

3.5.1. Muestreo y cálculo muestral 12

3.5.2. Análisis Estadístico 13

3.6. Consideraciones éticas 14

4. Resultados **15**

4.1. Descripción de casos y controles 15

4.2. Incidencia acumulada de internaciones por neumonía por PCP 15

4.3. Factores asociados a neumonía por PCP en pacientes inmunosuprimidos 16

4.4. Generación de modelos predictivos de NMN por PCP 16

4.5. Validación del modelo predictivo de neumonía por PCP 16

4.6. Modelo predictivo con LDH 17

4.7. Internación y Evolución 18

5. Discusión **19**

5.1. Factores asociados a neumonía por PCP 19

5.2. Modelos predictivos de neumonía por PCP 21

5.4. Evolución durante la internación por neumonía 23

5.5. Debilidades y fortalezas 23

5.6. Conclusión 24

6. Tablas y figuras **25**

7. Bibliografía **43**

Anexo 1. Resultados adicionales **46**

Anexo 2. Protocolo aprobado por el CEPI: Factores asociados a neumonía por Pneumocystis Jirovecii en pacientes inmunodeprimidos No-VIH **50**

Anexo 3. Operacionalización de variables factores asociados a neumonía por Pneumocystis Jirovecii en pacientes inmunodeprimidos No-VIH **60**

Anexo 4. Manual de procedimientos **69**

Anexo 5. Detalle de selección de casos y controles **75**

Anexo 6. Características de pacientes con trasplante de órgano sólido **76**

Dedicatoria

A mi familia que me ha acompañado e incentivado durante toda mi carrera…

A todas aquellas personas que me han enseñado e inspirado a lo largo de estos años permitiendo que este desafío sea posible...

Agradecimientos

“Nuestra recompensa se encuentra en el esfuerzo y no en el resultado. Un esfuerzo total es una victoria completa” Mahatma gandhi

Esta tesis representa un largo camino de aprendizaje que hubiera sido imposible transitarlo sola. Implica muchas cosas, pero sobre todo mucho esfuerzo y trabajo de quienes de una manera u otra me acompañaron a lo largo de estos años.

En primer lugar quiero agradecer a mi familia quienes me han enseñado que con esfuerzo, dedicación y amor todo se logra…

Al área de investigación en medicina interna en donde durante muchos años encontré un lugar de aprendizaje continuo e inspiración diaria…

A todas las personas que a lo largo de estos años me han enseñado y continúan inspirándome todos los días. En especial a Diego que ha sido, es y será mi modelo de maestro...

También quiero agradecer a quienes han hecho en el día a día que este camino en la maestría sea posible. Agradecer al servicio de clínica médica que me ha permitido poder embarcarme en este proyecto académico y en especial a Lali y Fer que han hecho un esfuerzo enorme en el trabajo diario para que pueda cumplir con este objetivo...

1. Resumen

Introducción

La neumonía por Pneumocystis Jirovecii (PCP) es una infección oportunista con elevada morbimortalidad en pacientes inmunodeprimidos. Esta infección ha sido ampliamente estudiada en pacientes con diagnóstico de VIH (virus de la inmunodeficiencia humana), sin embargo se sabe que la misma puede presentarse en pacientes inmunodeprimidos no VIH. El aumento del uso de inmunosupresores y quimioterapia por largos períodos de tiempo ha llevado al aumento de la incidencia de PCP en pacientes inmunodeprimidos. El objetivo de este trabajo es evaluar los factores asociados a tener neumonía por PCP en pacientes inmunodeprimidos NO VIH al ingreso hospitalario.

Material y métodos

Se realizó un estudio de casos y controles anidado en una cohorte retrospectiva observacional en pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de neumonía (en guardia o internación) que se internaron entre Enero de 2001 a Septiembre de 2017 en el Hospital Italiano de Buenos Aires. El objetivo primario fue evaluar los factores asociados a tener neumonía por PCP en pacientes inmunodeprimidos NO VIH al ingreso hospitalario. Uno de los objetivos secundarios fue generar y validar un modelo predictivo de riesgo de neumonía por PCP en pacientes adultos inmunodeprimidos no VIH con neumonía.

Resultados

Se identificaron 2938 pacientes de una cohorte de inmunodeprimidos del HIBA en el periodo de estudio. Se incluyeron 146 casos de neumonía por PCP en inmunodeprimidos no VIH y 181 controles con neumonía no PCP en inmunodeprimidos no VIH. Los factores identificados con más chances de neumonía por PCP fueron: disnea (OR 8,16 IC95% 4,39 - 15,16), enfermedad oncohematológica (OR 2,76 IC95% 1,55 - 4,92), uso de corticoides (OR 2,21 IC95% 1,33 - 3,68) y edad en años (OR 1,01 IC95% 1,00 - 1,01). Los factores con menos chances de neumonía por PCP fueron: profilaxis farmacológica para PCP (OR 0,17 IC95% 0,05 - 0,55), fiebre (OR 0,26 IC95% 0,13 - 0,51), trasplante de órgano sólido (OR 0,42, IC95% 0,22 - 0,78) y consumo de alcohol (OR 0,78 IC95% 0,72 - 0,86).

Se generaron 21 modelos predictivos de neumonía por PCP en inmunodeprimidos no VIH. Se seleccionó el modelo con menor AIC y mayor área bajo la curva. En base a los resultados de la validacion por bootstrapping, la discriminación y la calibración son altas.

Discusión

La neumonía por PCP en pacientes inmunodeprimidos no VIH es un problema creciente de los últimos tiempos probablemente por el aumento de los trasplantes, tratamientos inmunosupresores y nuevos agentes quimioterápicos. Es posible identificar los factores que aumentan o disminuyen las chances de tener neumonía por PCP en este grupo de pacientes con el objetivo de implementar de forma temprana el tratamiento apropiado. Esto sería de utilidad clínica ya que los resultados de los test diagnósticos de PCP no suelen estar dentro de las primeras horas del arribo del paciente al hospital.

No se han estudiado en profundidad modelos predictivos para el abordaje de la neumonía por PCP en inmunodeprimidos no VIH. Si bien el modelo generado no ha sido validado de forma externa. La buena validación interna del modelo permite que el mismo pueda ser utilizado de forma interna en nuestro centro permitiendo detectar a los pacientes con más probabilidad de tener neumonía por PCP y tratarlos de forma temprana.

Palabras claves: Pneumocistis jirovecii, Pneumocistis neumonía, Inmunocomprometido, Trasplante de órgano, enfermedad oncohematológica, tumores sólidos.

Abstract

Background

Pneumocystis Jirovecii pneumonia (PCP) is an opportunistic infection with high morbidity and mortality in immunosuppressed patients. This infection has been widely studied in HIV (human immunodeficiency virus) patients. However this infection can occur in non-HIV immunosuppressed patients. The increased use of immunosuppressants and chemotherapy for long periods of time has led to an increase in the incidence of PCP in immunosuppressed patients. The aim is to evaluate PCP pneumonia associated factors in immunosuppressed Non-HIV patients at hospital admission.

Material and Methods

A nested case-control study in a retrospective observational cohort of patients older than 18 years with pneumonia diagnosis admitted from January 2001 to September 2017 at the Hospital Italiano de Buenos Aires. The primary objective was to evaluate PCP pneumonia associated factors in immunosuppressed Non-HIV patients at hospital admission. One of the secondary objectives was to generate and validate a PCP pneumonia predictive model in non-HIV immunosuppressed adults at hospital admission.

Results

In the study period, 2938 immunosuppressed patients were identified in the cohort. 146 cases and 181 controls were included. We estimated the PCP pneumonia associated factors: dyspnea (OR 8.16 95% CI 4.39 - 15.16), onco hematological disease (OR 2.76 95% CI 1.55 - 4.92), corticosteroids use (OR 2.21 95% CI 1.33 - 3.68) and age in years (OR 1.01 95% CI 1.00 - 1.01). The PCP pneumonia protector factors were PCP pharmacological prophylaxis (OR 0.17 95% CI 0.05 - 0.55), fever (OR 0.26 95% CI 0.13 - 0.51), solid organ transplantation (OR 0.42, CI95% 0.22 - 0.78) and alcohol use disorder (OR 0.78 CI95% 0.72 - 0.86).

21 PCP pneumonia predictive models in non HIV-immunosuppressed patients were generated. The model with the lowest AIC and the largest area under the curve was selected. Based on the results of bootstrapping validation, discrimination and calibration were high.

Discussion

Nowadays, PCP pneumonia in non-HIV immunosuppressed is a growing problem due to the increase in organ and marrow transplants, immunosuppressive treatments and new chemotherapeutic agents. It is possible to identify factors related to PCP pneumonia with the

aim of implementing the appropriate treatment early. This would be clinical utility because PCP diagnosis tests are not usually within the first few hours of the hospital admission.

PCP pneumonia predictive models in non-HIV immunosuppressed have not been studied in depth. Although the generated model has not been externally validated. The model's internal validation is good and allows it to be used internally in our center to detect patients with a greater probability of having PCP pneumonia and treat them early.

Key words: Pneumocystis jirovecii, Pneumocystis pneumonia, Immunocompromised, Transplantation, haematological malignancy, solid-organ tumors

2. Introducción

La neumonía por Pneumocystis Jirovecii (PCP) es una infección oportunista con elevada morbimortalidad en pacientes inmunodeprimidos [1]. Esta infección ha sido ampliamente estudiada en pacientes con diagnóstico de VIH (virus de la inmunodeficiencia humana), sin embargo se sabe que la misma puede presentarse en pacientes inmunodeprimidos no VIH. Es este último grupo, la incidencia de esta enfermedad se encuentra en ascenso probablemente como resultado de nuevos tratamientos: incremento del uso de drogas inmunosupresoras para el tratamiento de enfermedades oncológicas, enfermedades autoinmunes y trasplante de órganos/células hematopoyéticas [2,3]. Múltiples estudios han demostrado que los pacientes inmunodeprimidos no VIH con diagnóstico de neumonía por PCP presentan mayor mortalidad que los pacientes VIH positivos [4]. Algunos autores creen que esta tasa de mortalidad se debe a la baja sospecha clínica que desencadena un retraso entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico [5].

La neumonía por PCP es una enfermedad oportunista causada por un organismo fúngico. Este organismo tiene tropismo por los alvéolos y los macrófagos alveolares que son la primera línea de defensa a nivel pulmonar para control de microorganismos y prevención de infecciones. De esta manera, los macrófagos alveolares destruyen los trofozoitos y los quistes evitando la infección por este hongo. Otra función importante de los macrófagos alveolares es la activación de los CD4 y CD8 que participan en la respuesta inmune adaptativa. De esta manera, la interacción entre PCP y el sistema inmune tiene distintos niveles de acción que si se afectan permiten la infección por este microorganismo. En los pacientes VIH, el mecanismo por el que el PCP puede producir la infección es claro pero en el grupo de pacientes inmunodeprimido los factores ambientales y del huésped que influyen en el desarrollo de esta infección no están completamente estudiados [6].

Los principales factores de riesgo en pacientes inmunodeprimidos no VIH son el uso de glucocorticoides y defectos en la inmunidad celular [7]. Las enfermedades asociadas al desarrollo de neumonía por PCP son: enfermedades oncohematológicas, reumatológicas y oncológicas [8]. Dentro de los fármacos que aumentan el riesgo de neumonía por PCP se encuentran los glucocorticoides. La indicación de profilaxis farmacológica para PCP se sugiere en pacientes que reciben dosis de corticoides equivalente a Prednisona mayor o igual a 20 mg/día por más de 21 días que también tienen otra causa de inmunosupresión asociada [9]. Sin embargo, hay estudios con dosis menores de glucocorticoides y menor tiempo de tratamiento que reportan que podrían ser factores de riesgo para PCP [8]. Otra población en riesgo de desarrollo de neumonía por PCP son los pacientes receptores de trasplante de células hematopoyéticas y pacientes con trasplante de órgano sólido [10,11].

El aumento del uso de inmunosupresores y quimioterapia por largos períodos de tiempo ha llevado al aumento de la incidencia de PCP en pacientes inmunodeprimidos. El objetivo de este trabajo es evaluar los factores asociados a tener neumonía por PCP en pacientes inmunodeprimidos NO VIH al ingreso hospitalario. Esto permitiría detectar los paciente en riesgo de tener neumonía de esta etiología pudiéndose iniciar el tratamiento de forma temprana en este grupo de pacientes con el objetivo de intentar disminuir la mortalidad elevada asociada al retraso en el diagnóstico.

3. Pregunta y Objetivos

3.1. Pregunta

¿Cuáles son los factores asociados a tener neumonía por PCP al ingreso hospitalario en pacientes adultos inmunodeprimidos no VIH que se internan por neumonía?

3.2. Objetivos

3.2.1. Objetivo principal

Identificar factores asociados a tener neumonía por PCP al ingreso hospitalario en pacientes adultos inmunodeprimidos no VIH que se internan por neumonía.

3.2.2. Objetivos secundarios

1. Estimar la incidencia de PCP en pacientes inmunodeprimidos no VIH internados por neumonía.
2. Describir el tiempo transcurrido entre el ingreso hospitalario y la solicitud de estudios para confirmar PCP o el diagnóstico de neumonía por PCP.
3. Describir las enfermedades de base, comorbilidades y tratamientos recibidos previo al desarrollo de neumonía por PCP.
4. Generar y validar un modelo predictivo de riesgo de neumonía por PCP en pacientes adultos inmunodeprimidos no VIH con neumonía.
5. Comparar la mortalidad y estadía hospitalaria entre neumonía por PCP y neumonía por gérmenes comunes en pacientes inmunodeprimidos no VIH.

4. Materiales y métodos

4.1. Diseño

Para el objetivo primario y los objetivos secundarios de 2 a 5, se realizó un estudio de casos y controles anidado en una cohorte retrospectiva observacional. Esta cohorte retrospectiva incluyó pacientes inmunodeprimidos no VIH que se internaron por neumonía entre Enero de 2001 a Septiembre de 2017. Los pacientes se incluyeron desde la fecha de diagnóstico de primera neumonía (en guardia o internación) hasta el alta hospitalaria o muerte. Para el objetivo secundario 1, se utilizó la misma cohorte retrospectiva observacional.

Se consideró caso al paciente inmunosuprimido con diagnóstico de neumonía por PCP y control al paciente inmunodeprimido con diagnóstico de neumonía no PCP, de acuerdo al rescate de germen en algún momento de la internación. Los casos de neumonía por PCP en pacientes inmunodeprimidos no VIH son muy poco frecuentes y el número es fijo, por lo cual se incluyeron todos los casos consecutivos. Debido a que los potenciales controles se encontraban en exceso, se incluyo al menos 1 control por cada caso seleccionados al azar de la cohorte inicial matcheados por sexo y edad en una ventana de +/- 3 años.

4.2. Ámbito

Este estudio se realizó en el Hospital Italiano de Buenos Aires (HIBA). El HIBA es un hospital de tercer nivel de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Cada año atiende aproximadamente 2.950.000 consultas y cuenta con una capacidad de 785 camas de internación, de las cuales 200 corresponden a cuidados intensivos. Adicionalmente cuenta con más de 40 especialidades médicas y un equipamiento completo para diagnóstico y tratamiento. Este centro dispone de una unidad de trasplante de órganos sólidos, una Unidad de trasplante de médula ósea y es centro de derivación en oncología, hematología y reumatología, entre otras especialidades. Todas estas características convierten a este hospital en un centro de derivación a nivel nacional contando con una gran población de pacientes inmunodeprimidos.

Desde hace más de diez años el HIBA cuenta con una historia clínica electrónica orientada a problemas, siendo la misma un reservorio único de información centralizada de los pacientes. Los problemas, la medicación, los procedimientos, estudios e información administrativa se encuentra almacenada y codificada con vocabulario controlado. La calidad de este registro ha sido evaluada por una reconocida organización internacional (HIMSS) con una clasificación de 7 sobre 7 demostrando que el sistema de información satisface los mayores estándares de calidad a nivel mundial. Así mismo, en el año 2015 este centro ha sido acreditado en calidad y seguridad de atención de pacientes por la Joint Commission International.

4.3. Población

Se incluyeron pacientes 1. Adultos mayores de 18 años; 2. Internados por neumonía o aquellos que se diagnostica neumonía durante la internación en el período de Enero de 2001 hasta septiembre de 2017; 3. Inmunodeprimidos no VIH. Se definió neumonía como el proceso inflamatorio-infeccioso pulmonar a nivel de la vía aérea inferior [12]. Se confirmará el diagnóstico con clínica compatible con neumonía, imagen de tórax y evolución compatible. Se definió como paciente inmunodeprimido a los pacientes cuyos mecanismos inmunológicos son deficientes como resultado de una enfermedad, drogas inmunosupresoras o radioterapia [7]. Esta inmunodepresión debe encontrarse presente en los últimos 6 meses antes del diagnóstico de neumonía.

Se excluyeron los pacientes VIH positivos, independiente del desarrollo de SIDA o con etiología no infecciosa que justifique el cuadro respiratorio según opinión del equipo tratante.

Se recuperaron los pacientes elegibles como casos utilizando vocabulario controlado de los problemas asociados a los pacientes en el reservorio de información de la Historia clínica electrónica utilizando las bases de laboratorio y problemas/epicrisis. Para la identificación de los casos, se solicitó al área de Gestión de la Información para la Investigación del Departamento de Investigación los pacientes 1. Identificados con sinónimos del término “Neumonía en inmunodeprimido” por PCP o sospecha de Neumonía por PCP en los problemas ambulatorios o en los campos de la epicrisis; y/o 2. Con criterios de laboratorio compatibles con neumonía por PCP (LDH elevada, rescate de PCP en muestra respiratoria); y/o 3. que recibieron durante la internación Trimetoprima-Sulfametoxazol por más de 24 hs, según conste en la bases de farmacia. Se aplicó el mismo procedimiento para la identificación de los potenciales controles matcheados usando los mismos criterios, con excepción de los relacionados al rescate de PCP. Todos las historias clínicas electrónicas de los pacientes incluibles fueron evaluadas por el investigador principal para aplicar los criterios de inclusión y exclusión. El detalle de todos los procedimientos del estudio junto con información adicional se presentan en el manual de operaciones disponible en el anexo 3.

3.4. Variables y definiciones

Toda la información del estudio se obtuvo por revisión sistemática de historias clínicas electrónicas de los pacientes incluidos. La recuperación de la información la realizó un médico especialista en medicina interna con un formulario electrónico estructurado utilizando Google Forms [13], de manera anónima. La descripción detallada de cada variable y su definición se presenta en la operacionalización de variables en el Anexo 3.

3.4.1. Variable de resultado

La variable de resultado fue la neumonía por PCP que define los casos y los controles. Se define como positiva si se realizó rescate de PCP o alta sospecha de PCP sin rescate

(clínica y laboratorio compatible, sospecha alta de grupo médico tratante o tratamiento empírico completo para PCP).

3.4.2. Variables de exposición

En cada paciente se evaluaron las características clínicas, de laboratorio y de las imágenes realizadas al ingreso hospitalario. Se evaluaron características demográficas, antecedentes de profilaxis y neumonía por PCP así como las comorbilidades y las enfermedades de base que generan inmunosupresión. Se dividieron las potenciales causas de inmunosupresión en: enfermedades autoinmunes, enfermedades oncológicas, enfermedades oncohematológicas, trasplante de órgano sólido o de médula ósea. Se evaluaron los distintos fármacos utilizados por cada paciente con especial foco en las drogas inmunosupresoras, uso de quimioterapia y corticoides, incluyendo dosis y duración.

Se evaluaron las características de cada internación por neumonía. Teniendo en cuenta el tiempo al diagnóstico de neumonía por PCP, el requerimiento de internación en unidad cerrada, los días de internación y la muerte dentro de los 30 días del evento neumonía.

Se midieron como potenciales factores de riesgo o protectores las siguientes variables que se dividen en: factores de alto riesgo, factores de moderado riesgo y otras características que se describen brevemente a continuación.

Los factores considerados como de alto riesgo para PCP fueron: Leucemia Linfoblástica aguda, Trasplante alogénico de médula ósea, Corticoides en altas dosis durante el tratamiento y durante el descenso de los mismos, Anticuerpos monoclonales contra linfocitos T e Infección previa por PCP. Los factores considerados como de moderado riesgo para PCP fueron: Edad, Comorbilidades, Otras enfermedades oncohematológicas (a considerar tipo y estadío), Trasplante autólogo de médula ósea, Cirugía, Radiación, Quimioterapia de alta intensidad, Linfopenia con depleción de linfocitos T CD4+ prolongada, antes o después del inicio de la quimioterapia (recuento de CD4+ < 200 cel/uL).

3.5. Consideraciones estadísticas

3.5.1. Muestreo y cálculo muestral

Se utilizó un muestreo aleatorio consecutivo, con inclusión de todos los pacientes en el periodo del estudio. Para construir un modelo predictivo de neumonía por PCP en pacientes inmunodeprimidos no VIH, con aproximadamente 4 variables se requiere aproximadamente 10 casos de neumonía por PCP (eventos) por variable incluida en el modelo predictivo [14,15]. Debido a que las neumonías por PCP no VIH (controles) son fijas y de menos cantidad que las neumonías no PCP en inmunodeprimidos no VIH, se incluyó la totalidad de las neumonías por PCP no VIH. De acuerdo a esta regla del pulgar, con 140 casos de neumonía por PCP, es posible construir un modelo con 14 parámetros estimados.

3.5.2. Análisis Estadístico

La variables cuantitativas se reportan como media y desvío estándar y mediana e intervalo intercuartil (IIQ) según distribución observada, y las variables categóricas se reportan con frecuencia absoluta y relativa.

Para el objetivo secundario 4 de Generación y validación de un modelo predictivo de riesgo de neumonía por PCP en pacientes adultos inmunodeprimido no VIH con neumonía, se utilizaron todos los casos y todos sus controles apareados debido a la baja cantidad de casos.

Para identificar variables asociadas a neumonía por PCP se utilizaron modelos de regresión logística simple de efectos mixtos con ordenada al origen aleatoria, utilizando neumonía por PCP como variable de resultado y los clusters de casos y sus controles matcheados. Se presentarán los OR crudos con sus intervalos de confianza del 95% y los p valores del test de Wald para cada una de las variables explicativas. Se compararon las características entre casos y controles utilizando los mismos modelos de regresión.

Se utilizaron modelos de regresión logística múltiple de efectos mixtos con ordenada al origen aleatoria, para generar modelos predictivos multivariados. Se incluyó en los modelos las variables clínicas consideradas *a priori* asociadas al evento, así como también aquellas variables asociadas a PCP en el análisis bivariado. Se excluyeron las variables con alto porcentaje de datos perdidos.

Se compararon los diferentes modelos predictivos candidatos con el área bajo la curva ROC (Receiver Operating Characteristic o Característica Operativa del Receptor) y el criterio de información de Akaike. El área bajo la curva ROC se calculó para los valores predichos por cada modelo predictivo. Se seleccionó el modelo predictivo con mayor área bajo la curva y menor criterio de información de Akaike, con mayor cantidad de parámetros significativos y que incluye mayor cantidad de observaciones.

Se validó el modelo predictivo seleccionado utilizando 2 estrategias: 1. Utilizando la misma muestra que se utilizó para generar el modelo (Validez aparente); 2. Remuestreo o Bootstrapping. Con ambas estrategias de validación, se validó el modelo siguiendo la metodología propuesta por Steyerberg y Vergouwe [16].

En la validacion aparente, se estimó la calibración y discriminación aparente del modelo. Para evaluar la calibración del modelo predictivo de neumonía por PCP en inmunodeprimidos no VIH, se compararon los valores predichos por el modelo con los observados. Se separaron las observaciones por la probabilidad predicha por el modelo en decilos. Se presentaron las probabilidades observadas y las estimadas por el modelo predictivo para cada decilo. Para evaluar la discriminación aparente del modelo predictivo, se utilizó el área bajo la curva ROC estimada o estadístico C con sus IC 95%.

Debido al potencial riesgo de sobreajuste, se realizó una validación interna utilizando bootstrapping con 200 repeticiones. Se estimó el optimismo del modelo y el factor de ajuste o corrección (shrinkage factor - pendiente de la curva de calibración) [16–18]. El sobreajuste de los modelos predictivos genera optimismo en las predicciones. El optimismo del modelo

implica que la validez aparente del modelo es mejor que la performance con nuevas observaciones. Se presentan los estimadores optimismo, calibración (ordenada al origen y pendiente o shrinkage factor) y discriminación (are abajo la curva ROC), estos ultimos dos ajustados por optimismo [19]. Para la validación por bootstrapping se utilizó el comando de STATA generado por usuario bsvalidation [18]. A su vez, se evaluó la fiabilidad de la selección de las variables incluidas en el modelo. Se clasificaron los predictores de acuerdo a si superan o no el 50% en 100 muestras de bootstrapping [20].

Utilizando los valores predichos por el modelo seleccionado, se estimó la sensibilidad (S), especificidad (E), valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN) con sus respectivos IC95% para diferentes valores de corte de la probabilidad predicha por el modelo. Se seleccionó el menor punto de corte con mayor valor predictivo negativo, ya que se planea utilizar el modelo para identificar los pacientes que tienen alta probabilidad de no tener PCP.

Adicionalmente se realizó un análisis post hoc exploratorio de las diferencias entre pacientes trasplantados y no trasplantados. Se presentan los OR crudos de trasplante para neumonía por PCP. Se presenta el OR ajustado por potenciales confundidores. Si bien esto no fue el objetivo de esta tesis, en este análisis exploratorio adicional, seleccionamos los potenciales confundidores de acuerdo a las variables desbalanceadas y todas aquellas variables que a juicio del equipo de investigadores son confundidores de esta asociación. Se agregó este análisis y sus resultados en el Anexo 6 como material adicional.

Se consideraron como estadísticamente significativas las p menores a 0,05. El análisis estadístico se realizó utilizando el software STATA versión 14.0.

3.6. Consideraciones éticas

El estudio se llevó a cabo de acuerdo con la normativa nacional e internacional vigente: Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial, Disposición 6677/10 de ANMAT, y las Normas de Buenas Prácticas Clínicas ICH E6. Todos los datos del estudio fueron tratados con máxima confidencialidad de manera anónima, con acceso restringido sólo para el personal autorizado a los fines del estudio de acuerdo con la normativa legal vigente Ley Nacional de Protección de Datos Personales 25.326 (Ley de Habeas data). El protocolo fue evaluado y aprobado por el comité de ética de protocolos de investigación institucional del Hospital Italiano de Buenos Aires (CEPI).

4. Resultados

Durante el período de estudio, se identificaron 2938 pacientes de una cohorte de inmunodeprimidos del HIBA. En el anexo 5 se desarrolla la estrategia de detección de casos y controles. De esa cohorte, se evaluaron 1972 potenciales casos de neumonía por PCP en el HIBA, y se detectaron 146 casos. Un total de 1826 potenciales casos se excluyeron. En orden de frecuencia, los motivos de exclusión fueron: 1820 por no cumplir criterios de inmunosupresión no HIV y 6 por diagnóstico de HIV.

Del total de los 966 potenciales controles, se matchearon por edad y sexo, siendo seleccionados 215 controles e incluidos 181. Un total de 34 controles fueron excluídos siendo los motivos más frecuentes: 17 por diagnóstico de HIV, 5 no tenían diagnóstico de neumonía, 10 eran casos de neumonía por PCP, 1 tenía la historia clínica bloqueada y 1 era paciente pediátrico. El flujo de selección de casos y controles se muestra en la figura 1.

4.1. Descripción de casos y controles

Con respecto a las características de la población, el 85,61% (125) de los casos tenían diagnóstico confirmado por algún método de laboratorio. La mediana de edad en los casos fue 62,44 (DS 14,87) y en el grupo control fue de 59,33 (DS 15,82). En los casos el 50% (73) eran hombres y 48,62% (48) en el grupo control. La comorbilidad más frecuente en los casos fueron enfermedad renal crónica 16,44% (24), diabetes tipo 2 9,59% (14) y enfermedad pulmonar obstructiva crónica 4,79% (7) mientras que las comorbilidades más frecuentes en los controles fueron: enfermedad renal crónica 16,02% (29), diabetes tipo 2 11,6% (21) y enfermedad pulmonar obstructiva crónica 9,39% (17).

La causa de inmunosupresión más frecuente en los casos fue enfermedad oncológica 42,47% (62), enfermedad oncohematológica 30,82% (45) y enfermedad autoinmune 14,38% (21). En el grupo de los pacientes control, las causas de inmunosupresión más frecuentes fueron: enfermedad oncológica 44,75% (81), enfermedad oncohematológica 13,81% (25) y enfermedad autoinmune 4,42% (8). En la tabla 1 se muestran las características basales de los casos y los controles.

La mediana de tiempo entre el primer contacto hospitalario hasta el diagnóstico de PCP fue de 1 día (IIQ 0-5). Las características clínicas, laboratorio y estudios por imágenes de ambos grupos se muestran en la tabla 2.

4.2. Incidencia acumulada de internaciones por neumonía por PCP

La incidencia acumulada de internaciones por neumonía por PCP en pacientes inmunodeprimidos no VIH fue de 35,1 (146/415573) casos de neumonía por PCP cada 100.000 internaciones (IC95% 29,7 - 41,3). Se estimó la incidencia específica por sexo, edad y estratos se presenta en la tabla 3.

4.3. Factores asociados a neumonía por PCP en pacientes inmunosuprimidos

En la tabla 4 se presentan las variables evaluadas y sus OR para neumonía por PCP con sus intervalos de confianza de 95% y sus p valores. 20 variables evaluadas en el análisis bivariado se asociaron significativamente a neumonía por PCP con excepción de sexo, antecedente de enfermedad pulmonar, enfermedad oncologica, enfermedad autoinmune, tratamiento con quimioterapia y radioterapia.

Los factores más importantes que aumentaron el riesgo de neumonía por PCP fueron: disnea (OR 8,16 IC95% 4,39 - 15,16), enfermedad oncohematológica (OR 2,76 IC95% 1,55 - 4,92), uso de corticoides (OR 2,21 IC95% 1,33 - 3,68) y edad en años (OR 1,01 IC95% 1,00 - 1,01).

Los factores protectores más importantes para neumonía por PCP fueron: profilaxis farmacológica para PCP (OR 0,17 IC95% 0,05 - 0,55), fiebre (OR 0,26 IC95% 0,13 - 0,51), trasplante de órgano sólido (OR 0,42, IC95% 0,22 - 0,78), consumo de alcohol (OR 0,78 IC95% 0,72 - 0,86).

4.4. Generación de modelos predictivos de NMN por PCP

Se generaron 21 modelos predictivos de neumonía por PCP alternativos. Se excluyeron los modelos 2, 10 y 20 por importante pérdida de observaciones. En la tabla 5 se presenta el criterio de información de Akaike y el área bajo la curva ROC con sus intervalos de confianza de 95% para cada uno de los modelos principales generados. En la tabla s1 de los resultados adicionales, se presentan todos los modelos evaluados.

Se seleccionó el modelo 19 por las variables incluidas, el menor criterio de información con mayor área bajo la curva, con mayor cantidad de observaciones y mayor cantidad de coeficientes significativos incluidos en el modelo. El modelo seleccionado, incluye 21 coeficientes estimados, correspondientes a 12 variables y 1 términos de interacción. Fueron estadísticamente significativos 10/20. Los OR estimados y los p valores del modelo predictivo 19 se presentan en la tabla 6.

La lista completa de las interacciones evaluadas se presenta en la tabla s2 de los resultados adicionales.

4.5. Validación del modelo predictivo de neumonía por PCP

La estimacion de la discriminación aparente con el área bajo la curva del modelo fue de 0,919 (IC95% 0,890 - 0,948) figura 3. La estimación de la calibración aparente con la comparación entre los valores observados y predichos por el modelo 19 se presenta en la tabla 7 y la figura 2.

La estimación de la calibración por bootstrapping tuvo una pendiente de calibración de 0,816 (IC95% 0,553 - 1,018) y una ordenada al origen 0,018 (IC95% -0,335 - 0,398). La estimacion de la discriminación justada por optimismo por bottstrapping con el área bajo la

curva del modelo fue de 0,893 (IC95% 0,865 - 0,925) figura 4. El optimismo para el área bajo la curva ROC fue muy bajo 0,026. En base a los resultados de la validacion por bootstrapping, la discriminación y la calibración son altas.

Con respecto a la fiabilidad en 100 muestras de bootstrapping, se seleccionaron las mismas variables explicativas con frecuencia mayores a 50%: disnea, enfermedad oncohematológica y uso de corticoides 100%, semiología 96% (entre 23 y 96% de acuerdo con la categoría), tomografía 94% (entre 0% y 94% de acuerdo con la categoría), fiebre y profilaxis PCP 86%, radiografía de tórax 84% (entre 22% y 84% de acuerdo con la categoría), término de interacción entre uso de corticoides y enfermedad oncohematológica 76%, EPOC 72%, y trasplante de órgano sólido 63%. Tos (36%) y edad (12%) fueron los únicos dos predictores con frecuencia menor a 50%.

Se generó el modelo reducido sin tos ni edad y se presenta en la tabla 5 como modelo 21. En el modelo 21 ningún coeficiente es estadísticamente significativo y su performance es similar al modelo 19. De acuerdo a la opinión de los investigadores, se decidió dejar los predictores en el modelo predictivo final 19.

En la tabla 8 se presenta la performance diagnóstica del modelo 19 con los distintos valores de corte del modelo predicho para detectar neumonía por PCP en inmunodeprimidos no VIH. Se presenta la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo con sus intervalos de confianza de 95%. Se seleccionó el menor punto de corte (0,3) con mayor valor predictivo negativo (90,5% IC95% 84,5- 94,7), ya que se planea utilizar el modelo para identificar los pacientes que tienen alta probabilidad de no tener PCP.

4.6. Modelo predictivo con LDH

Debido a la importancia de la LDH en la identificación de las infecciones por PCP, se realizó un modelo predictivo idéntico al seleccionado en los pasos previos, pero con el agregado de LDH. El modelo con LDH se presenta como modelo 20 en la Tabla 5. Incluye 22 coeficientes estimados, correspondientes a 13 variables y 1 términos de interacción. El Criterio de información de Akaike fue el más bajo 115,146, y el área bajo la curva ROC fue más alta 0,956 (IC95% 0,927- 0,985). Sin embargo, ningún coeficiente fue estadísticamente significativo (0/21). Adicionalmente, debido a que 56,6% no tenían mediciones de LDH, la cantidad de observaciones en este modelo se redujo significativamente a 140, limitando de manera muy significativa la validez externa del modelo.

La estimación de la calibración por bootstrapping tuvo una pendiente de calibración de 0,320 (IC95% 0,000 - 0,863) y una ordenada al origen -0,004 (IC95% -0,753 - 0,683). La estimacion de la discriminación justada por optimismo por bottstrapping con el área bajo la curva del modelo fue de 0,916 (IC95% 0,853 - 0,959). El optimismo para el área bajo la curva ROC fue 0,043.

Con respecto a la fiabilidad en 100 muestras de bootstrapping, se seleccionaron las mismas variables explicativas con frecuencia mayores a 50%: disnea 89%, tomografía 79% (entre 0% y 79% de acuerdo con la categoría), EPOC 71%, enfermedad oncohematológica 69%,

profilaxis PCP 67%, radiografía de tórax 60% (entre 32% y 60% de acuerdo con la categoría), tos 56%, y uso de corticoides 54%. Los predictores que se seleccionaron con una frecuencia menor a 50% fueron: Fiebre 41%, término de interacción entre uso de corticoides y enfermedad oncohematológica 38%, LDH 35%, semiología 35% (entre 20 y 35% de acuerdo con la categoría), trasplante de órgano sólido 22%, y edad 20%.

Durante la validación por bootstrapping de este modelo, no se logró convergencia en 78/200 muestras por bootstrapping, lo cual parece reflejar problemas intrínsecos del modelo y el menor tamaño muestral debido a los datos perdidos en LDH. Un comportamiento similar se observó en las 100 muestras por bootstrapping para evaluar la fiabilidad de los predictores.

4.7. Internación y Evolución

Las características de la internación y evolución de los casos y los controles se muestran en la tabla 9. La mediana de días de internación en el grupo de casos fue de 11 días (RIQ 6 - 18 días) mientras que en el grupo control fue de 7 días (RIQ 4 - 11 días). En el grupo de casos el 58,90% (86) requirieron pase a unidad de cuidados intensivos durante la estadía hospitalaria a diferencia del grupo control quienes en el 25,41% (46) requirieron pase a unidad cerrada. La mortalidad a los 30 días del diagnóstico de neumonía en el grupo casos fue de 47,26% (69) mientras que en el grupo control fue de 17,68% (32).

Se evaluó la asociación entre neumonía por PCP y mortalidad a los 30 días. Estimamos que los pacientes con neumonía por PCP tienen 4,59 veces más chances de morir dentro de los 30 días en comparación con los pacientes inmunodeprimidos con neumonía por gérmenes comunes (OR 4,59 IC95% 2,52-8,36, p<0,001).

En lo que respecta a la estadía hospitalaria, los pacientes con neumonía por PCP tuvieron 6,68 (IC95% 2,35-11,02, p 0,003) dias mas de internación hospitalaria en comparación con los pacientes inmunodeprimidos no VIH internados por neumonía por otros gérmenes.

5. Discusión

La neumonía por PCP en pacientes inmunodeprimidos no VIH es un problema creciente de los últimos tiempos probablemente por el aumento de los trasplantes, tratamientos inmunosupresores y nuevos agentes quimioterápicos [21,22]. Si bien esta infección ha sido bien estudiada en pacientes con VIH, en los últimos años, ha aumentado el interés en el estudio de esta infección en pacientes inmunodeprimidos no VIH debido a que se cree que existen algunas diferencias en la forma de presentación y evolución de la enfermedad en este grupo de pacientes [11]. Incluso se ha reportado que en los pacientes con PCP no VIH la infección por PCP es rápidamente progresiva, genera dificultad en el diagnóstico y causa falla respiratoria severa con mal pronóstico [23].

A lo largo de esta tesis presentamos la descripción de casos y controles, la incidencia de neumonía por PCP y los factores asociados a neumonía por PCP en pacientes inmunodeprimidos. Se desarrollaron y generaron modelos predictivos de neumonía por PCP en pacientes inmunodeprimidos. Por último se describe la internación y la evolución. A continuación presentaremos la discusión de los resultados más relevantes y posteriormente la conclusión final de la tesis.

Nuestra población fue similar a la cohorte realizada por Matsumura y col con una mediana de edad de 64 años (Rango 19-82) y una proporción de hombres del 62% (51) [22]. En nuestro estudio, la causa más frecuente de inmunosupresión fue la enfermedad oncológica seguida de la enfermedad oncohematológica. Este hallazgo probablemente se deba a que nuestro centro es un hospital de tercer nivel con particular derivación de pacientes con enfermedades oncológicas y oncohematológicas de todo el país. Sin embargo, en el estudio de Matsumura y col. la causa más frecuente de inmunosupresión fue la enfermedad reumatológica [22] mientras que en un estudio realizado por Yale y col. la causa más frecuente fue la enfermedad oncohematológica seguida del trasplante de órgano sólido [8]. Los hallazgos clínicos, de laboratorio y de imágenes en nuestro estudio fueron similares a los reportados en el estudio de Matsumura y col. [22].

5.1. Factores asociados a neumonía por PCP

Nuestro estudio tuvo como objetivo primario evaluar la probabilidad de tener neumonía por PCP ante el ingreso hospitalario de un paciente inmunosuprimido no VIH con neumonía. La importancia de esto reside en la posibilidad de detectar de forma temprana los pacientes con mayor chance de tener neumonía por PCP con el objetivo de diagnosticar PCP de forma temprana e iniciar tratamiento empírico lo antes posible. Esto sería de utilidad clínica ya que los resultados de los test diagnósticos de PCP no suelen estar dentro de las primeras horas del arribo del paciente al hospital sumado a que muchas veces los test de PCP se solicitan de forma tardía. Como hemos mencionado previamente, la mortalidad aumentada en los pacientes con neumonía por PCP inmunodeprimidos no VIH se debe probablemente al retraso en el diagnóstico por lo que detectar los factores con mayor o menor chance de neumonía por PCP en este grupo de pacientes puede ser de gran utilidad. Dentro de los factores que hemos estudiado. Encontramos que el factor con más chance de neumonía por PCP es la presencia de disnea. En un estudio realizado por Roux y cols. la

disnea se reportó que el 73% (234) de los pacientes con PCP en el grupo de inmunodeprimidos no VIH [3].

Dentro de los factores que podrían disminuir las chances de PCP encontramos que la utilización de profilaxis farmacológica para PCP es uno de los factores más relevantes. Si bien se han publicado guías sobre el uso de profilaxis para PCP en pacientes con cáncer sólido y enfermedades oncohematológicas [11] así como también para pacientes con trasplante de órgano sólido [24] no está estandarizado el uso de profilaxis para PCP en otras enfermedades. Una revisión sistemática publicada por la base de datos Cochrane demostró una reducción en la incidencia de infecciones por PCP del 85% (RR 0,15, IC 95% 0,04 to 0,62) con el uso de Trimetoprima-Sulfametoxazol como profilaxis en un grupo heterogéneo de inmunodeprimidos no VIH [4].

En nuestro estudio estimamos que los pacientes con fiebre al ingreso hospitalario tienen menos chances de que la causa de la neumonía sea por Pneumocystis jirovecii. Es ampliamente conocido que la fiebre es una manifestación de la liberación de citoquinas proinflamatorias y que en los pacientes inmunodeprimidos puede verse afectada especialmente en las infecciones por PCP [23,26]. Creemos que esta podría ser la causa por la que este grupo de pacientes tienen menos chances de hacer fiebre.

En nuestro estudio, estimamos que los pacientes con neumonía con trasplante de órgano sólido comparados con los pacientes inmunosuprimidos sin trasplante, tienen menor odds de tener neumonía por Pneumocystis Jirovecii que los pacientes inmunodeprimidos sin trasplante de órgano sólido con neumonía de otra etiología. Se ha reportado previamente que los pacientes con antecedente de trasplante de órgano comparados con la población general tenían más probabilidad de tener neumonía por Pneumocystis Jirovecii que no tenerla, sin embargo, con la reducción en la dosis de corticoides en los esquemas de tratamiento y en la adopción de medidas de profilaxis para Pneumocystis Jirovecii estas chances han disminuido [24]. Sin embargo, el riesgo es mayor en el primer año de trasplante debido a las chances de rechazo del órgano, la recurrente o crónica activación de la infección por citomegalovirus, los tratamientos prolongados con corticoides aunque a bajas dosis, la prolongada neutropenia y la probabilidad de colonización por PCP de los contenedores de los trasplantes [27]. Pese a esto, la existencia de guías para el uso de profilaxis farmacológica por al menos de 6 - 12 meses luego del trasplante probablemente sea uno de los motivos por el que se reduzca el riesgo de PCP en este grupo de pacientes siendo el uso de profilaxis un probable factor de confusión.

Realizamos un análisis post hoc para evaluar la presencia de confundidores que potencialmente explique que el trasplante de órgano sólido disminuye el odds de neumonía por Pneumocystis Jirovecii en los pacientes trasplantados de órgano sólido en comparación con los pacientes inmunodeprimidos no trasplantados de órgano sólido con neumonía de otra etiología. Encontramos que los pacientes con trasplante de órgano sólido en comparación con el resto de los pacientes inmunodeprimidos tienen 9 veces más chances de recibir recibir profilaxis para PCP (OR 9,06 IC95% 2,48 - 33,09 p 0,001) probablemente porque está estandarizado la utilización de la misma en este grupo de pacientes como mencionamos previamente. Por otro lado, al comparar con el grupo de inmunodeprimidos no trasplantados las drogas inmunosupresoras utilizadas presentan diferente riesgo de

desarrollo de PCP. En lo que respecta al uso de corticoides, si bien es una droga que encontramos que se utilizó frecuentemente en nuestra población de trasplantados se puede observar que la dosis es menor que en el grupo de inmunodeprimidos no trasplantados de órgano sólido. Sin embargo, todas estas diferencias entre los trasplantados de órgano sólido y los inmunodeprimidos no trasplantados explican la asociación entre trasplante de órgano sólido y neumonía por Pneumocystis Jirovecii con respecto a las neumonías de otra etiología ya que el OR ajustado por potenciales confundidores no fue estadísticamente significativo. Sin embargo, no podemos descartar que se deba a falta de poder del estudio ya que este análisis no fue un objetivo de este estudio.

Por último, encontramos como hallazgo que el consumo de alcohol disminuye la chance de que la neumonía sea por Pneumocystis jirovecii. En nuestro estudio utilizamos como comparador pacientes inmunodeprimidos no VIH con neumonía por gérmenes comunes por lo que creemos que este hallazgo se debe a que en las neumonías de origen bacteriano el consumo de alcohol aumenta las chances de infecciones por gérmenes comunes [28]. Es importante agregar que podría haber un subregistro del consumo de alcohol ya que es un dato que muchas veces no es registrado de forma apropiada en la historia clínica.

Si bien no hemos encontrado asociación entre las chances de tener neumonía por Pneumocystis jirovecii y LDH creemos que esto se podría deber a la ausencia de registro de LDH en la historia clínica electrónica.

Dentro de los factores asociados estimados, creemos que el uso de corticoides podría ser un factor de riesgo de neumonía por Pneumocystis jirovecii. Por otro lado, creemos que factores protectores de esta enfermedad podría ser el uso de profilaxis para PCP. Estos factores son importantes de tener en cuenta ya que potencialmente son modificables.

5.2. Modelos predictivos de neumonía por Pneumocystis jirovecii

Utilizando los diferentes factores evaluados, construimos modelos robustos predictivos de neumonía por Pneumocystis jirovecii en inmunodeprimidos no VIH con adecuada precisión y calibración. Nos propusimos generar un modelo que permita a los profesionales de la salud predecir dentro del grupo de pacientes inmunodeprimidos no VIH que ingresan al hospital por neumonía la probabilidad de presentar neumonía por Pneumocystis jirovecii. Este modelo permitiría detectar de forma temprana a los pacientes con más riesgo de neumonía por Pneumocystis jirovecii e iniciar tratamiento apropiado con el objetivo de intentar mejorar el pronóstico de esta enfermedad.

En nuestro modelo incorporamos características clínicas obtenidas de los repositorios de datos de los pacientes. La HCE del HIBA permite almacenar y recuperar datos de alta calidad debido a que se disminuye la probabilidad de perder información. En nuestro estudio pudimos revisar de forma manual y detallada toda la información registrada en la historia clínica de cada caso y control. Sin embargo, la principal dificultad relacionada con la incorporación de variables clínicas en los modelos predictivos continúa siendo el subregistro. Es decir, que puede suceder, por ejemplo, que los pacientes clasificados como “no consumo de alcohol” incluya a los no consumo de alcohol verdaderos y todos aquellos

no evaluados o con subregistro en la misma categoría.

Otro problema relacionado con la utilización de bases de datos secundarias es la pérdida de datos. Debido a la naturaleza retrospectiva de nuestro estudio nos encontramos con la dificultad al evaluar el valor de la LDH ya que no es una práctica común en las neumonías de otra etiología la solicitud de la misma.

Por esta razón, en los modelos generados con anterioridad, realizamos un profundo análisis de cada una de las variables que incluimos en el modelo con el objetivo de incorporar aquellas variables cuyos datos tengan la mayor calidad posible. En este caso, por ejemplo, los modelos que incorporan variables como uso de alcohol o saturación de oxígeno presentaban mejor performance. Sin embargo, creemos que la calidad del dato y/o el registro de las mismas puede ser bajo. Por un lado, en lo que respecta a la variable "consumo de alcohol", como nos hemos referido previamente, llama la atención que solamente esté registrado en la HCE que 4 pacientes consumen alcohol de un total de 327 mientras que en datos nacionales el registro de consumo de alcohol de la población ronda el 60%[29]. Si bien este grupo de pacientes evaluados podría por sus antecedentes médicos tener una menor prevalencia de consumo de alcohol, creemos que hay un subregistro de este dato. Por otro lado, en lo que respecta a la variable saturación de oxígeno si bien el dato estaba cargado en el 70% de los pacientes en la mayoría de los casos la calidad del dato no era alta ya que no estaba registrado con precisión el aporte de oxígeno administrado.

La elevación de la LDH en la neumonía por Pneumocystis jirovecii ha sido ampliamente estudiada [21,22,30]. Sin embargo, la elevación de esta enzima no es específica de la neumonía por Pneumocystis jirovecii y se puede elevar en muchas patologías incluso en enfermedades oncológicas y hematológicas [31]. Es por esto que se hace difícil la interpretación de este dato de laboratorio en los inmunodeprimidos no VIH y algunos estudios complementan la evaluación con otros marcadores como beta-d-glucano [22,23]. Sin embargo, debido a que la LDH aumenta las chances de que la etiología de la neumonía sea por Pneumocystis jirovecii decidimos generar un modelo predictivo que la incluya. El principal problema que nos encontramos al incorporar al modelo seleccionado el valor de LDH fue la pérdida del 51% de los datos del valor de LDH en los controles. Esto probablemente se deba a que no es una práctica habitual solicitar el dosaje de esta enzima en todas las neumonías en pacientes inmunodeprimidos. El modelo con LDH tiene mejor AIC y área bajo la curva con franca superposición de los intervalos de confianza. Sin embargo, en este modelo el número de observaciones se reduce drásticamente a 140 de 367 lo cual limita la validez externa. Desde el punto de vista técnico, incluir esta variable podría generar que solo sea aplicable el algoritmo al 42% de las neumonías por Pneumocystis jirovecii que tienen completa la información de LDH. Está dificultad de datos perdidos sumado al concepto de que la LDH no es un marcador específico de esta enfermedad decidimos no incluirlo en el modelo final aunque creemos que se podría evaluar el efecto de la LDH en futuros estudios prospectivos con la medición completa de la LDH.

En la construcción de los modelos tuvimos en consideración las variables relevantes desde el punto de vista clínico, revisión de la literatura y según opinión de los investigadores. Se utilizó una estrategia en la cual consideramos candidatos los modelos en los cuales muchas variables permanecieron estadísticamente significativas pero también se incorporaron aquellas variables que fueron consideradas de relevancia clínica aunque no fueran estadísticamente significativas en el modelo predictivo final.

Como parte de la construcción de los modelos, se generaron sólo las potenciales interacciones que tenían sentido a juicio de los investigadores (ver la lista completa de las interacciones evaluadas en la tabla s2 de los resultados adicionales). Se seleccionó únicamente la interacción enfermedad oncohematológica y uso de corticoides que permaneció significativas en los modelos finales.

La validación por bootstrapping del modelo sin LDH demostró adecuada calibración y precisión de los modelos para predecir neumonía por Pneumocystis jirovecii. Mientras que la validación del modelo incluyendo como variable a la LDH no se logró convergencia en 78/200 muestras por bootstrapping, lo cual parece reflejar problemas intrínsecos del modelo y el menor tamaño muestral debido a los datos perdidos en LDH.

5.3 Incidencia de neumonía por Pneumocystis jirovecii

La incidencia de internaciones por neumonía por Pneumocystis jirovecii en inmunodeprimidos no VIH varía entre 2 a 90 casos de internaciones de neumonía por Pneumocystis jirovecii cada 100.000 pacientes [32]. En nuestro estudio estimamos una incidencia total de 35,1 casos cada 100.000 pacientes internados siendo estos hallazgos estimados similar al estudio de Pierre Fillâtre y col [32].

5.4. Evolución durante la internación por neumonía

En lo que respecta a la internación y evolución de los pacientes. El tiempo entre la sospecha diagnóstica y el inicio de tratamiento específico para PCP fue de 1 día (RIQ 0 - 5) a diferencia del estudio realizado por McKinnell y col. quienes tuvieron una mediana de tiempo mayor (media 5,19 DS 0,95 días) [21]. En nuestro estudio encontramos una mortalidad de neumonía por Pneumocystis jirovecii del 47,26% (69) levemente más alta que la reportada en otros estudios (19 al 40%) [22]. Sin embargo, es importante destacar que el 78,57% (22) de los pacientes en nuestro estudio tuvo una coinfección bacteriana a lo largo de la evolución de la enfermedad. Esto último también se ha observado en otros estudios como el de Roux y col. [3].

5.5. Debilidades y fortalezas

Creemos que uno de los desafíos de este estudio radica en la heterogeneidad en la definición de inmunosupresión en la bibliografía. Si bien creemos que una definición amplia

del caso permite evitar subestimaciones del fenómeno esto podría afectar la validez externa de los resultados.

Si bien el estudio se ha realizado con la utilización de bases secundarias, la HCE del HIBA cuenta con altos estándares internacionales de calidad. Sin embargo, dada la naturaleza retrospectiva del estudio encontramos datos perdidos como es el caso de la LDH. Creemos que esta pérdida de algunos datos puede afectar a la validez externa de los resultados.

No se han estudiado modelos predictivos para el abordaje de la neumonía por Pneumocystis jirovecii en inmunodeprimidos no VIH. Si bien el modelo generado no ha sido validado de forma externa. La buena validación interna del modelo permite que el mismo pueda ser utilizado de forma interna en nuestro centro permitiendo detectar a los pacientes con más probabilidad de tener neumonía por Pneumocystis jirovecii y tratarlos de forma temprana.

5.6. Conclusión

La neumonía por Pneumocystis jirovecii en inmunodeprimidos no VIH es un fenómeno que ha aumentado en los últimos años. La baja sospecha clínica dada las dificultades en identificar a los potenciales casos de forma temprana puede potencialmente aumentar el pronóstico y la mortalidad. Sin embargo, creemos que es posible identificar factores asociados de forma válida y generar modelos que permitan identificar de forma temprana aquellos pacientes con mayor probabilidad de tener neumonía por Pneumocystis jirovecii.

A lo largo de esta tesis, se estudiaron los distintos factores asociados al desarrollo de neumonía por Pneumocystis jirovecii en inmunodeprimidos no VIH y se generaron y validaron distintos modelos predictivos de neumonía por Pneumocystis jirovecii. Creemos que esta información contribuye a la comprensión de la neumonía por Pneumocystis jirovecii en este grupo de pacientes en el HIBA. Sin embargo son necesarios más estudios para poder comprender de forma completa esta patología.

6. Tablas y figuras

Figura 1. Flujo de casos y controles

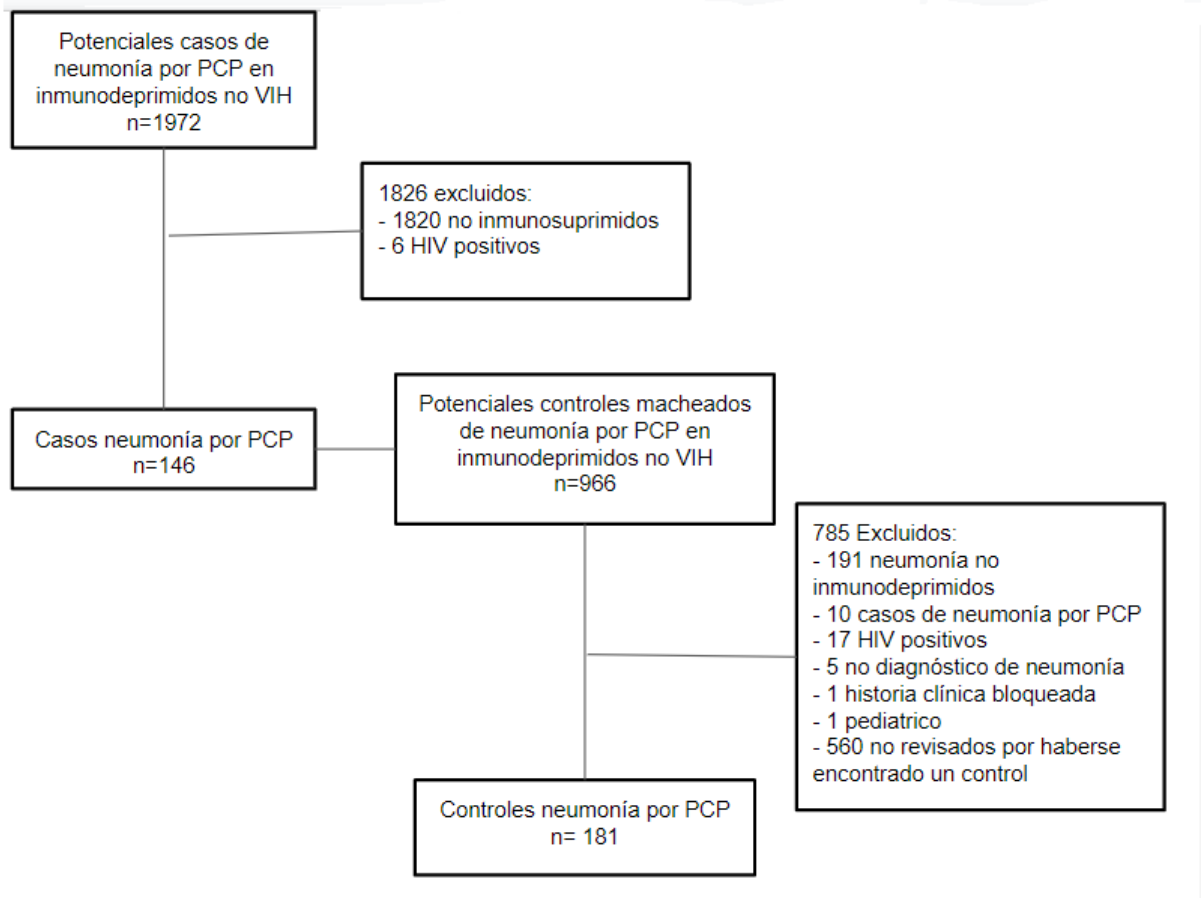

Tabla 1. Descripción de las características de los casos y los controles.

	Casos de neumonía por Pneumocystis jirovecii (146)	**Controles con neumonía SIN Pneumocystis jirovecii (181)**
Edad (años)	62,44 (DS 14,87)	59,33 (DS 15,82)
Sexo (masculino)	50% (73)	48,62% (48)
Tabaquismo	14,38% (21)	10,5 % (19)
Alcoholismo	2,74% (4)	0
BMI[1]	25,46 (DS 5,1)	25,6 (DS 5,24)
Diabetes tipo 1	1,37% (2)	4,97% (9)
Diabetes tipo 2	9,59% (14)	11,6 (21)
EPOC	4,79% (7)	9,39% (17)
Asma	0,68% (1)	0,55% (1)
Insuficiencia cardiaca	0,68% (1)	0,55% (1)
Enfermedad renal crónica	16,44% (24)	16,02% (29)
Enfermedad pulmonar	7,53% (11)	4,42% (8)
Enfermedades autoinmunes	14,38% (21)	4,42% (8)
Tipo de enfermedades autoinmunes: Vasculitis Polimiositis/Dermatomiositis Lupus Artritis psoriásica Otras	 10% (2) 10% (2) 5% (1) 10% (2) 65% (13)	 12,71% (23) 8,70% (2) 9,70% (2) 17,39% (4) 4,35% (1)
Trasplante de órgano sólido	12,33% (18)	24,86% (45)
Tipo de trasplante de órgano sólido: Pulmón Riñón Hígado Corazón	 0 77,78% (14) 16,67% (3) 5,56% (1)	 11,11% (5) 71,11% (32) 11,11% (5) 6,67%(3)
Rechazo de órgano sólido	5,56% (1)	6,67% (3)

Enfermedad oncohematológica	30,82% (42)	13,81% (26)
Tipo de enfermedad oncohematológica: Leucemia mieloide Aguda Leucemia Linfoblástica Aguda Linfoma Hodgkin Linfoma no hodgkin Mieloma múltiple Otras	 4,76% (2) 4,76% (2) 2,38% (1) 52,38% (22) 16,67% (7) 19,05% (8)	 7,69% (2) 3,85% (1) 3,85% (1) 15,38% (4) 46,15% (12) 23,08% (6)
Trasplante de médula	2,74 (4)	3,31 (6)
Trasplante de células alogénicas	50% (2)	50% (3)
Enfermedad de injerto contra huésped	50% (2)	33.33% (2)
Enfermedad oncológica	42,47% (62)	44,75% (81)
Tipo de enfermedad oncológica: Cáncer colorrectal Cáncer de pulmón Cáncer de Próstata Cáncer de riñón y vejiga Cáncer de mama Otros	 13,79% (8) 20,69% (12) 6,90% (4) 3,45% (2) 18,97% (11) 36,21% (21)	 5,13% (4) 52,56% (41) 2,56% (2) 10,26% (8) 6,41% (5) 23,08% (18)
Inmunodeficiencia primaria	0	1,66% (3)
Tratamientos		
Uso de corticoides	69,86% (102)	51,38% (93)
Dosis de corticoides (2)	25,9 (DS 21,31)	22,75 (DS 40)
Drogas inmunosupresoras	21,92% (32)	29.44% (53)
Tipo de drogas inmunosupresoras: Metotrexate Infliximab Otros	 10% (3) 0 90% (27)	 1,79% (1) 1,79% (1) 96,43% (54)
Quimioterapia	38,36% (56)	30,94% (56)
Tipo de quimioterapia: Temozolamida Ciclofosfamida Otros	 8,93% (5) 7,14% (4) 83,93% (47)	 1,79% (1) 8,93% (5) 89,29% (50)

Radioterapia	13,01% (19)	9,94% (18)
Sitio de radioterapia: Tórax Cerebro Otros	 26,32% (5) 47,37% (9) 26,32% (5)	 29.41% (5) 23.53% (4) 47.06% (8)
Profilaxis para PCP	2,74% (4)	13,81% (25)
Antecedente de PCP	0	0,55% (1)

1. IMC: Índice de masa corporal. 2. Equivalencia en mg de Prednisona

Tabla 2. Características clínicas, laboratorio e imágenes.

	Casos de PCP (146)	**Controles con neumonía SIN PCP (181)**
Fiebre	73,29% (107)	91,16% (165)
Tos	51,03% (74)	60,34% (108)
Disnea	86,99% (127)	45,30% (82)
Semiologia pulmonar Crepitante bilateral Crepitante unilateral Normal Otro	 42,47%(62) 12,33% (18) 34,93% (51) 10,27% (15)	 21,55% (39) 23,20% (42) 20,44% (37) 34,01% (63)
Saturación de oxígeno, porcentaje. mediana (IIQ)	91,5% (88 - 95%)	93% (89 - 96%)
Presión arterial de oxígeno, mmHg. mediana (IIQ)	75 (58 - 97)	70 (48 - 100)
Leucocitos, mm^3. mediana (IIQ)	6840 (4083 - 10670)	8900 (5160 - 13330)
Neutrófilos, mm^3. mediana (IIQ)	6025 (3304 - 9421)	7062 (3537 - 10650)
Linfocitos, mm^3. mediana (IIQ)	606 (323 - 996)	657 (329 - 1180)
Lactato deshidrogenasa, UI/l. mediana (IIQ)	346 (236 - 538)	236 (161 - 3017)
Proteína C reactiva ultrasensible, mg/l. mediana (IIQ)	76 (52 - 93,5)	138 (107,5 - 151)
Urea, mg/dl. mediana (IIQ)	44 (31 - 66)	45 (29 - 70)
Albúmina, g/dl. mediana (IIQ)	2,6 (2,3 - 3)	2,7 (2,3 - 3,1)
Radiografia de torax Normal Infiltrado bilateral Infiltrado unilateral Otros hallazgos Estudio no realizado	 7,53% (11) 60,96% (89) 10,96% (16) 4,79% (7) 15,75% (23)	 2,76% (5) 31,49% (57) 39,23% (71) 3,87% (7) 22,65% (41)
Tomografia de torax Infiltrado bilateral difuso Infiltrado unilateral Vidrio esmerilado Otro hallazgo Estudio no realizado	 47,95% (70) - 30,14% (44) 3,42% (5) 18,49% (27)	 20,44% (37) 0,55% (1) 37,02% (67) 2,76% (5) 39,23% (71)

Tabla 3. Incidencia de neumonía por Pneumocystis jirovecii en inmunodeprimidos no VIH.

	Casos (numerador)	**Internaciones (Denominador)**	**Incidencia acumulada cada 100.000 internaciones**	**IC 95%**
Incidencia cruda	146	415573	35,1	29,7 - 41,3
Incidencia acumulada especifica por sexo				
Incidencia en mujeres	73	237494	30,7	24,1 - 38,6
Incidencia en hombres	73	178078	41,0	32,1 - 51,5
Incidencia acumulada específica por grupo etario				
Incidencia mayores de 18 años a 30 años	4	57075	7,0	1,9 - 17,9
Incidencia mayores de mayores de 30 años a 64 años	72	190712	37,7	29,5 - 47,5
Incidencia 65 años o más	70	167786	41,7	32,5 - 52,7

Tabla 4. Factores asociados neumonía por Pneumocystis jirovecii. Se presentan los OR crudos de cada variable para neumonía por Pneumocystis jirovecii, sus intervalos de confianza de 95% y los p valores.

Características basales de los pacientes	OR crudos	Intervalos de confianza de 95%	p
Edad (1 unidad por cada aumento cada 10 años)	1,01	1,00 - 1,01	<0,001
Sexo (masculino)	1,04	0,83 - 1,30	0,694
Tabaquismo	1,42	0,72 - 2.82	0,31
Consumo de alcohol	0,78	0,72 - 0,86	<0,001
BMI (1 unidad por cada aumento de 1 punto de BMI)[1]	0,99	0,95 - 1,04	0,821
Diabetes tipo 2	0,80	0,38 - 1,68	0,560
Diabetes tipo 1	0,26	0,05 - 1.34	0,108
EPOC	0,48	0,19 - 1,23	0,127
Asma	1,23	0,07 - 20,14	0,882
Insuficiencia cardiaca	1,23	0,08 - 19.99	0,882
Enfermedad renal crónica	1,02	0,53 - 1,99	0,944
Profilaxis farmacológica PCP	0,17	0,05 - 0,55	0,003
Enfermedad pulmonar	1,75	0,66 - 4,64	0,259
Enfermedades autoinmunes	1,14	0,62 - 2,12	0,662
Tipo de enfermedad autoinmune Vasculitis Polimiositis/dermatomiositis Lupus Artritis psoriásica Otra	 Ref 1 0,24 2 0,92	 0,06 - 16,58 0,01 - 4,91 0,06 - 62,32 0,11 - 7,56	 1 0,362 0,693 0,945
Trasplante de órgano sólido	0,42	0,22 - 0,78	0,007
Enfermedad oncohematológica	2,76	1,55 - 4,92	<0,001
Tipo de enfermedad oncohematológica Leucemia mieloide aguda Leucemia linfoblástica aguda Linfoma Hodgkin	 Ref 2 1	 0,06 - 61,37 0,02 - 40,37	 0,692 1

Linfoma no Hodgkin Mieloma múltiple Otra	5.49 0,58 1,33	0,39 - 76,45 0,04 - 7,85 0,09 - 18,22	0,204 0,685 0,829
Trasplante de médula ósea	0,81	0,21 - 3,05	0,764
Enfermedad oncologica	0,92	0,58 - 1,46	0,731
Tipo de enfermedad oncológica Cáncer Colorrectal Cáncer de Pulmón Cancer de Prostata Vías urinarias Cáncer de mama Otros	 Ref 0,14 1 0,124 1,1 0,583	 0,03 - 0,60 0,12 - 8,08 0,01 - 0,92 0,22 - 5,48 0,14 - 2,43	 0,007 1 0,042 0,907 0,459
Tratamientos			
Uso de corticoides	2,21	1,33 - 3,68	0,002
Dosis de corticoides 2 (una unidad por cada aumento de 1 mg)	1	0,98 - 1,01	0,701
Drogas inmunosupresoras	0,66	0,38 - 1,14	0,140
Quimioterapia	0,66	0,38 - 1,14	0,140
Radioterapia	1,34	0,66 - 2,71	0,405
Características Clínicas, laboratorio y radiográficas			
Fiebre	0,26	0,13 - 0,51	<0,001
Tos	0,69	0,44 - 1,08	0,109
Disnea	8,16	4,39 - 15,16	<0,001
Semiología pulmonar Normal Infiltrado bilateral Infiltrado unilateral Otro	 1 (ref) 0,26 0,86 0,15	 0,13 - 0,55 0,38 - 1,95 0,07 - 0,31	 <0,001 0,727 <0,001
Saturación de oxígeno (en porcentaje)	0,99	0,99 - 0,99	0,014
Presión arterial de oxígeno (en mmhg)	0,99	0,99 - 0,99	0,014
leucocitos (En mm3, 1 unidad por cada aumento)	1	0,99 - 1	0,132
Neutrófilos (En mm3, 1 unidad por cada aumento)	0,99	0,99 - 1	0,174

Linfocitos (En mm3, 1 unidad por cada aumento)	0,99	0,99 - 1	0,583
LDH (UI/l, 1 UI/L por cada aumento de 1 unidad)	1	0,99 - 1,01	0,115
Urea (En mg/dl, 1 mg/dl por cada aumento de 1 unidad)	0,99	0,99 - 1,00	0,789
Albúmina (En g/dl, 1 g/dl por cada aumento de 1 unidad)	0,77	0,52 - 1,14	0,202
Radiografía de tórax			
Normal	Ref		
Infiltrado bilateral	0,72	0,20 - 2,5	0,608
Infiltrado unilateral	0,1	0,02 - 0,41	0,001
Otros hallazgos	0,45	0,1 - 2,01	0,3
Estudio no realizado	0,25	0,06 - 1	0,051
Tomografía de tórax			
Infiltrado bilateral difuso	Ref		
Infiltrado unilateral	-		
Vidrio esmerilado	0,34	0,19 - 0,61	<0,001
Otro hallazgo	0,52	0,14 - 1,95	0,339
Estudio no realizado	0,2	0,12 - 0,38	<0,001
Estudio anormal	0,55	0,25 - 1,2	0,136
Características de la internación			
Internación en Unidad cerrada	4,17	2,51 - 6,92	< 0,001
Intubación orotraqueal	4,32	2,26 - 8,25	<0,001
Tiempo en días de ARM (1 dia por cada aumento de 1 unidad)	0,95	0,86 - 1,04	0,288
Inotrópicos	3,08	1,59 - 6,00	< 0,001
Días de internación (1 dia por cada aumento de 1 unidad)	1,02	0,98 - 1,06	0,206
Muerte	4,30	2,54 - 7,28	<0,001

(ref) corresponde a la categoría de referencia. 1 corresponde al Índice de Masa corporal. 2 corresponde a Equivalencia en mg de Prednisona

Tabla 5. Comparación de modelos predictivos de neumonía por Pneumocystis jirovecii. En gris y negrita se remarca el modelo seleccionado en base a los criterios predefinidos.

Modelo	Variables incluidas	cantidad de observaciones (total=327)	Número de parámetros significativos / total	Criterio de información de Akaike	área bajo la curva ROC (IC95%)
Modelo 1. Regresión logística condicional. Variables significativas.	Alcohol, Profilaxis para PCP, Enfermedad oncohematológica, Trasplante de órgano sólido, Uso de corticoides, Fiebre, Disnea, Edad, Saturación de oxigeno, Semiologia, Tomografia, Radiografia	267	7/20	251,523	0,904 (0,87 - 0,94)
Modelo 2. Regresión logística condicional. Variables significativas y de relevancia clínica.	Alcohol, Profilaxis para PCP, Enfermedad oncohematológica, Trasplante de órgano sólido, Uso de corticoides, Fiebre, Disnea, Edad, Saturación de oxigeno, Semiologia, Tomografia, Radiografia, Sexo, Enfermedad oncologica, Dosis de corticoides, Uso inmunosupresores, Tos, Leucocitos	264	0/26	245,844	0,916 (0,88 - 0,95)
Modelo 6. Regresión logística condicional. Variables estudio anormal en lugar de radiografía y tomografía.	Profilaxis para PCP, Enfermedad oncohematológica, Trasplante de órgano sólido, Uso de corticoides, Fiebre, Disnea, Edad, Semiología, Estudio anormal	326	9/11	303,666	0,883 (0,85 - 0,92)
Modelo 12. Regresión logística condicional. Modelo 4 con edad categorizada en mayores y menores de 65 años.	Profilaxis para PCP, Enfermedad oncohematológica, Trasplante de órgano sólido, Uso de corticoides, Fiebre, Disnea, Edad mayor a 65 años, Semiología, Tomografia, Radiografia	323	7/19	285,631	0,907 (0,88 - 0,94)
Modelo 15. Regresión logística condicional. Modelo 4 con término de interacción corticoides y oncohemato	Profilaxis para PCP, Trasplante de órgano sólido, Fiebre, Disnea, Edad, Semiologia, Tomografia, Radiografia, Tos, Enfermedad oncohematológica, Uso de corticoides, Enfermedad oncohematológica*Uso de corticoides	323	8/20	281,158	0,916 (0,89 - 0,94)
Modelo 16. Regresión logística marginal Stepwise - backward	EPOC, Fiebre, Disnea, Tos, Edad, Saturación de oxígeno, Semiología, Radiografía, LDH	113	8/8	100,279	0,708 (0,00 - 0.99)
Modelo 17. Regresión logística marginal Stepwise - Forward	Profilaxis para PCP, EPOC, Diabetes tipo 1, Disnea, Semiología, Radiografia	181	6/6	158,403	0,835 (0,79 - 0,88)

Modelo (continuación)	Variables incluidas	cantidad de observaciones (total=327)	Número de parámetros significativos / total	Criterio de información de Akaike	área bajo la curva ROC (IC95%)
Modelo 19. Regresión logística condicional. Modelo 15 + EPOC	**Profilaxis para PCP, Trasplante de órgano sólido, EPOC, Fiebre, Disnea, Edad, Semiologia, Tomografia, Radiografia, Tos, Enfermedad oncohematológica, Uso de corticoides, Enfermedad oncohematológica*Uso de corticoides**	**323**	**10/20**	**277,571**	**0,919 (0,89 - 0,95)**
Modelo 20. Regresión logística condicional. Modelo 19 + LDH	Profilaxis para PCP, Trasplante de órgano sólido, EPOC, Fiebre, Disnea, Edad, Semiologia, Tomografia, Radiografia, Tos, LDH, Enfermedad oncohematológica, Uso de corticoides, Enfermedad oncohematológica*Uso de corticoides	140	0/21	115,146	0,956 (0,93 - 0,98)
Modelo 21. Regresión logística condicional. Modelo 19 sin edad y sin tos por fiabilidad menor a 50%	Profilaxis para PCP, Trasplante de órgano sólido, EPOC, Fiebre, Disnea, Semiología, Tomografia, Radiografia, Enfermedad oncohematológica, Uso de corticoides, Enfermedad oncohematológica*Uso de corticoides	325	0/18	275,318	0,918 (0,89 - 0,95)

Tabla 6. Modelo 19 predictivo de neumonía por Pneumocystis jirovecii.

Variables incluida en el modelo	OR	Intervalos de confianza de 95%	p
Edad (en años)	0,99	0,99 -1.00	0,3
Profilaxis PCP	0,11	0,01 - 0,75	0,024
Antecedente de EPOC	0,21	0,05 - 0,85	0,03
Trasplante de órgano sólido	0,35	0,13 - 0,92	0,034
Enfermedad oncohematológica	11,63	3,01 - 44,95	<0,001
Uso de corticoides	8,22	3,45 - 19,56	<0,001
Tos	0,66	0,35 - 1,26	0,216
Fiebre	0,23	0,07 - 0,69	0,009
Disnea	12,26	5,13 - 29,30	<0,001
Semiologia completa			
crepitante bilateral	1 (ref)		
crepitante unilateral	0,66	0,29 - 1,51	0,337
normal	1,66	0,63 - 4,37	0,302
Otro	0,19	0,07 - 0,49	0,001
Radiografia de torax			
Normal	1 (ref)		
Infiltrado bilateral	0,99	0,17 - 5,77	0,993
Infiltrado unilateral	0,15	0,02 - 1,18	0,072
Otro	0,71	0,08 - 6,06	0,755
No realizado	0,56	0,09 - 3,43	0,532
Tomografia de torax			
Infiltrado bilateral difuso	1 (ref)		
Infiltrado unilateral	Omite		
Vidrio esmerilado	0,84	0,36 - 1,95	0,698
Otro	4,46	0,81 - 24,52	0,085
No realizado	0,27	0,11 - 0,65	0,003
Interacción enfermedad oncohematológica - uso de corticoides	0,11	0,01 - 0,84	0,033

(ref) corresponde a la categoría de referencia.

Tabla 7. Calibración aparente. Calibración aparente del modelo 19 predictivo de neumonía por Pneumocystis jirovecii. Probabilidad de neumonía por Pneumocystis jirovecii observada y estimada por el modelo.

Percentilo	Cantidad de pacientes	Probabilidad observada	Probabilidad estimada por el modelo
1	33	0	0,6
2	32	0	2
3	33	3,03	6,8
4	32	,15,63	16,9
5	32	40,63	30,8
6	33	42,42	50,8
7	32	71,88	68,3
8	33	87,88	84,66
9	32	93,75	91,85
10	32	93,75	96,62
Total	324	44,75	44,85

Figura 2. Calibración aparente. Gráfico de calibración aparente del modelo 19 predictivo de neumonía por Pneumocystis jirovecii.

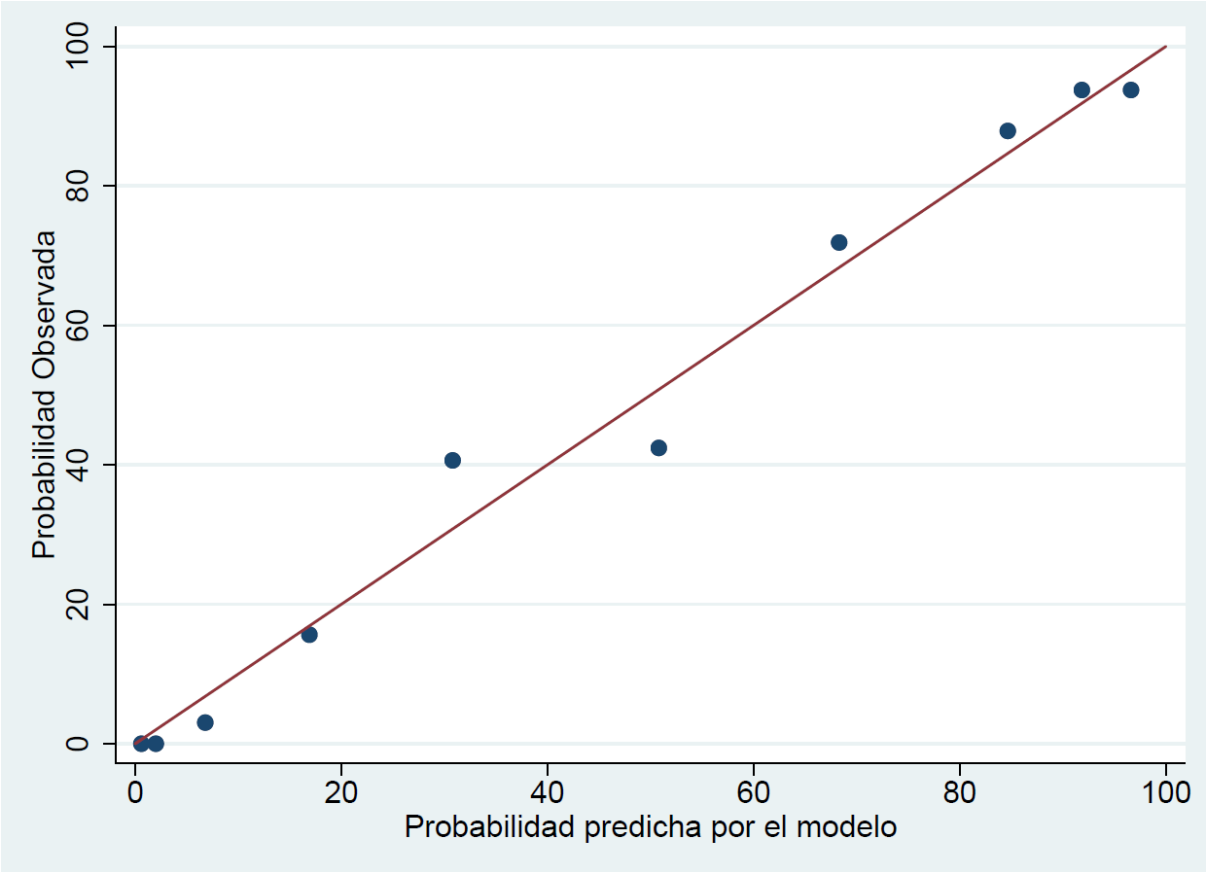

Figura 3. Discriminacion aparente. Curva ROC y área bajo la curva ROC del modelo 19 predictivo de neumonía por Pneumocystis jirovecii.

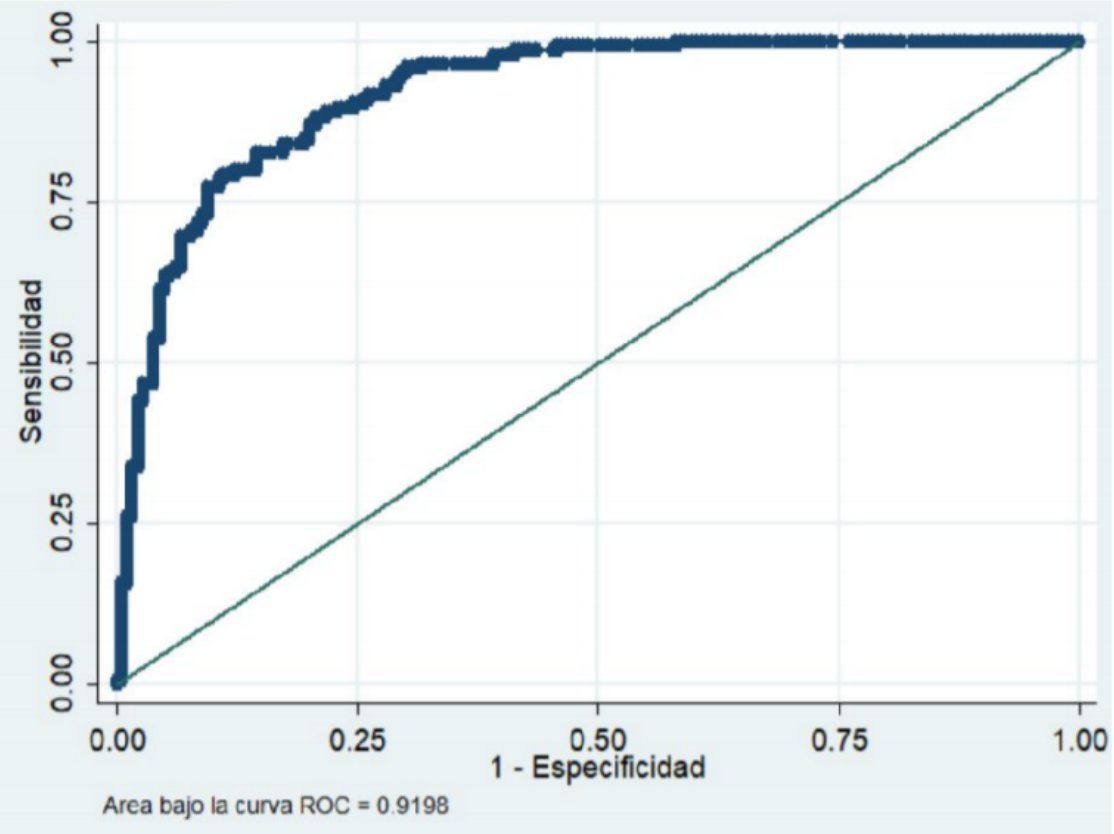

Figura 4. Calibración por bootstrapping. Gráfico de calibración ajustado por optimismo de modelos predictivos de neumonía por Pneumocystis jirovecii que evidencia buena calibración. Se generó utilizando 200 muestras de bootstrapping.

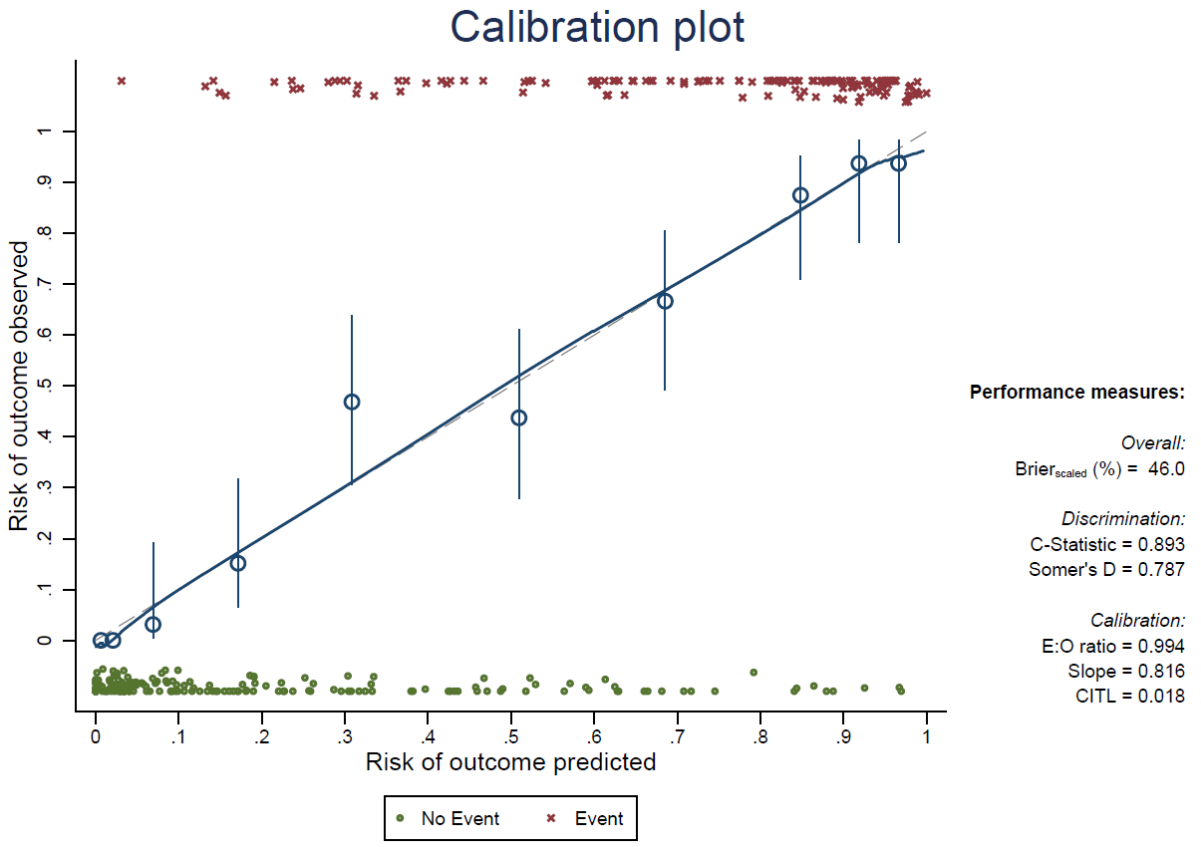

Tabla 8. Estimación de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de probabilidad predicha por el modelo 19. Se presenta cada estimador con sus intervalos de confianza de 95%. En esta tabla se muestran como cambia la performance diagnóstica del modelo predictivo de neumonía por Pneumocystis jirovecii con diferentes puntos de corte para los valores predichos por el modelo

	Total
Punto de corte 0,3	
Sensibilidad	90,3% (84,3% - 94,6%)
Especificidad	74,3% (67,2% - 80,5%)
Valor predictivo positivo	74% (66,9% - 80,3%)
Valor predictivo negativo	90,5% (84,5% - 94,7%)
Punto de corte 0,5	
Sensibilidad	82,8% (75,6 - 88,5)
Especificidad	85,5 (79,4 - 90,3)
Valor predictivo positivo	82,2 (75 - 88)
Valor predictivo negativo	86 (80 - 90,7)
Punto de corte 0,8	
Sensibilidad	58,6 (50,2 - 66,7)
Especificidad	95,5 (91,4 - 98,1)
Valor predictivo positivo	91,4 (83,8 - 96,2)
Valor predictivo negativo	74 (67,9 - 79,6)

Tabla 9. Características de la hospitalización y la evolución.

	Casos de PCP (146)	**Controles con neumonía SIN PCP (181)**
Días de hospitalización (mediana)	11 (6 - 18)	7 (4 - 11)
Internación en UCI	58,90% (86)	25,41% (46)
Intubación orotraqueal	33,79% (49)	10,50% (19)
Tiempo de requerimiento de intubación orotraqueal (En días, mediana)	4 (3 - 12.5)	8,5 (3 - 19)
Dispositivos no invasivos Ventilación no invasiva Cánula de alto flujo	 73,33% (22) 26,67% (8)	 100% (11) 0
Drogas inotropicas	26,71% (39)	10,50% (19)
Tratamiento con corticoides durante la neumonía	90,65% (126)	53,01% (88)
Coinfección en neumonía por PCP CMV Coinfección bacteriana Aspergilosis pulmonar Otro	 10,71% (3) 78,57% (22) 3,57% (1) 7,14% (2)	
Causa de infección no PCP Acinetobacter Flora polimicrobiana Pseudomona Influenza sin rescate Haemophilus Influenzae Otro		 1,68 % (3) 1,12% (2) 7,82% (14) 1,68% (3) 73,74% (132) 3,91% (7) 10,06% (18)
Mortalidad a 30 días	47,26% (69)	17,68% (32)

7. Bibliografía

1. Aboualigalehdari E, Zarei Mahmoudabadi A, Fatahinia M, Idani E. The prevalence of Pneumocystis jirovecii among patients with different chronic pulmonary disorders in Ahvaz, Iran. Iran J Microbiol. 2015;7: 333–337.

2. Thomas CF Jr, Limper AH. Pneumocystis pneumonia. N Engl J Med. 2004;350: 2487–2498.

3. Roux A, Canet E, Valade S, Gangneux-Robert F, Hamane S, Lafabrie A, et al. Pneumocystis jiroveciiPneumonia in Patients with or without AIDS, France. Emerg Infect Dis. 2014;20: 1490–1497.

4. Stern A, Green H, Paul M, Vidal L, Leibovici L. Prophylaxis for Pneumocystis pneumonia (PCP) in non-HIV immunocompromised patients. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2014.

5. Li M-C, Lee N-Y, Lee C-C, Lee H-C, Chang C-M, Ko W-C. Pneumocystis jiroveci pneumonia in immunocompromised patients: delayed diagnosis and poor outcomes in non-HIV-infected individuals. J Microbiol Immunol Infect. 2014;47: 42–47.

6. Kelly MN, Shellito JE. Current understanding of Pneumocystis immunology. Future Microbiol. 2010;5: 43–65.

7. Sepkowitz KA. Pneumocystis carinii Pneumonia Among Patients Without AIDS at a Cancer Hospital. JAMA. 1992;267: 832.

8. Yale SH, Limper AH. Pneumocystis carinii Pneumonia in Patients Without Acquired Immunodeficiency Syndrome: Associated Illnesses and Prior Corticosteroid Therapy. Mayo Clin Proc. 1996;71: 5–13.

9. Huang L, Morris A, Limper AH, Beck JM, ATS Pneumocystis Workshop Participants. An Official ATS Workshop Summary: Recent advances and future directions in pneumocystis pneumonia (PCP). Proc Am Thorac Soc. 2006;3: 655–664.

10. Radisic M, Lattes R, Chapman JF, del Carmen Rial M, Guardia O, Seu F, et al. Risk factors for Pneumocystis carinii pneumonia in kidney transplant recipients: a case-control study. Transpl Infect Dis. 2003;5: 84–93.

11. Cooley L, Dendle C, Wolf J, Teh BW, Chen SC, Boutlis C, et al. Consensus guidelines for diagnosis, prophylaxis and management of Pneumocystis jirovecii pneumonia in patients with haematological and solid malignancies, 2014. Intern Med J. 2014;44: 1350–1363.

12. Fraser RS, Colman N, Müller NL, Paré PD. Enfermedades infecciosas de los pulmones. Fundamentos de las enfermedades del tórax. 2006. pp. 222–336. doi:10.1016/b978-84-458-1603-5.50006-x

13. Google Forms - create and analyze surveys, for free. [cited 28 Dec 2020]. Available: https://docs.google.com/forms/u/0/?tgif=d

14. Katz MH. Multivariable Analysis: A Practical Guide for Clinicians and Public Health Researchers. Cambridge University Press; 2011.

15. Peduzzi P, Concato J, Kemper E, Holford TR, Feinstein AR. A simulation study of the number of events per variable in logistic regression analysis. Journal of Clinical Epidemiology. 1996. pp. 1373–1379. doi:10.1016/s0895-4356(96)00236-3

16. Steyerberg EW, Vergouwe Y. Towards better clinical prediction models: seven steps for development and an ABCD for validation. Eur Heart J. 2014;35: 1925–1931.

17. [No title]. [cited 9 Jun 2020]. Available: https://eprints.ucm.es/49486/1/TFM_Borja%20Fern%C3%A1ndez%20Felix.pdf

18. Félix BMF. Validación interna de modelos predictivos de regresión logística: Comando validation (Stata). 2018.

19. Steyerberg EW. Clinical Prediction Models: A Practical Approach to Development, Validation, and Updating. Springer Science & Business Media; 2010.

20. Brunelli A. A synopsis of resampling techniques. J Thorac Dis. 2014;6: 1879–1882.

21. McKinnell JA, Cannella AP, Kunz DF, Hook EW 3rd, Moser SA, Miller LG, et al. Pneumocystis pneumonia in hospitalized patients: a detailed examination of symptoms, management, and outcomes in human immunodeficiency virus (HIV)-infected and HIV-uninfected persons. Transpl Infect Dis. 2012;14: 510–518.

22. Matsumura Y, Shindo Y, Iinuma Y, Yamamoto M, Shirano M, Matsushima A, et al. Clinical characteristics of Pneumocystis pneumonia in non-HIV patients and prognostic factors including microbiological genotypes. BMC Infect Dis. 2011;11: 76.

23. Tasaka S. Recent Advances in the Diagnosis and Management of Pneumocystis Pneumonia. Tuberculosis and Respiratory Diseases. 2020. p. 132. doi:10.4046/trd.2020.0015

24. Martin SI, Fishman JA, AST Infectious Diseases Community of Practice. Pneumocystis pneumonia in solid organ transplantation. Am J Transplant. 2013;13 Suppl 4: 272–279.

25. Pizzo PA. Fever in Immunocompromised Patients. New England Journal of Medicine. 1999. pp. 893–900. doi:10.1056/nejm199909163411207

26. Tasaka S, Kobayashi S, Kamata H, Kimizuka Y, Fujiwara H, Funatsu Y, et al. Cytokine profiles of bronchoalveolar lavage fluid in patients with pneumocystis pneumonia. Microbiol Immunol. 2010;54: 425–433.

27. Martin SI, Fishman JA, the AST Infectious Diseases Community of Practice. Pneumocystis Pneumonia in Solid Organ Transplant Recipients. American Journal of Transplantation. 2009. pp. S227–S233. doi:10.1111/j.1600-6143.2009.02914.x

28. Simou E, Britton J, Leonardi-Bee J. Alcohol and the risk of pneumonia: a systematic review and meta-analysis. BMJ Open. 2018;8: e022344.

29. Datos y estadísticas. [cited 17 Jan 2021]. Available: https://www.buenosaires.gob.ar/desarrollohumanoyhabitat/adicciones/datos-y-estadisticas

30. Guo F, Chen Y, Yang S-L, Xia H, Li X-W, Tong Z-H. Pneumocystis pneumonia in HIV-infected and immunocompromised non-HIV infected patients: a retrospective study

of two centers in China. PLoS One. 2014;9: e101943.

31. Farhana A, Lappin SL. Biochemistry, Lactate Dehydrogenase. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020.

32. Fillatre P, Decaux O, Jouneau S, Revest M, Gacouin A, Robert-Gangneux F, et al. Incidence of Pneumocystis jiroveci pneumonia among groups at risk in HIV-negative patients. Am J Med. 2014;127: 1242.e11–7.

33. Website. [cited 10 Jan 2021]. Available: https://www.nhlbi.nih.gov/files/docs/guidelines/prctgd

34. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. Am J Clin Oncol. 1982;5: 649–655.

Anexo 1. Resultados adicionales

Tabla s1. Tabla completa que incluye todos los modelos predictivos evaluados y su comparación.

Modelo	Variables incluidas	cantidad de observaciones (total=327)	Número de parámetros significativos/total	Criterio de información de Akaike	área bajo la curva roc (IC95%)
Modelo 1. Regresión logística condicional con variables significativas.	xi:xtlogit a1_neumonia_PCP b5_alcohol d2_profilaxis_PCP e8_oncohemato e5_tx_organo_solido f1_corticoides h1_fiebre h2_disnea b1a_edadanos ha_sat_oxigenopor i.h4a_semiocompleta i.j2a_tomografia_comp i.j1a_radiografiacomp , re i(ID_cluster_corregido) or vce(robust)	267	7/19	251,523	0,904 (0,87 - 0,94)
Modelo 2. Regresión logística condicional con variables significativas y de relevancia clínica.	xi:xtlogit a1_neumonia_PCP b5_alcohol d2_profilaxis_PCP e8_oncohemato e5_tx_organo_solido f1_corticoides h1_fiebre h2_disnea b1a_edadanos ha_sat_oxigenopor i.h4a_semiocompleta i.j2a_tomografia_comp i.j1a_radiografiacomp b2_sexo e15_onco f2a_dosiscorticoide_comp f7_inmunosupresor h3_tos i1_leucocitos , re i(ID_cluster_corregido) or vce(robust)	264	0/26	245,844	0,916 (0,88 - 0,95)
Modelo 3. Regresión logística condicional con variables significativas excluyendo saturación de oxígeno.	xi:xtlogit a1_neumonia_PCP d2_profilaxis_PCP e8_oncohemato f1_corticoides h1_fiebre h2_disnea i.h4a_semiocompleta i.j2a_tomografia_comp, re i(ID_cluster_corregido) or vce(robust)	326	7/12	291,775	0,896 (0,86 - 0,93)
Módulo 4. Regresión logística condicional con variables significativas excluyendo consumo de alcohol y saturación de oxígeno. Incluyendo variable clínica ni estadísticamente significativa: tos.	xi:xtlogit a1_neumonia_PCP d2_profilaxis_PCP e8_oncohemato e5_tx_organo_solido f1_corticoides h1_fiebre h2_disnea b1a_edadanos i.h4a_semiocompleta i.j2a_tomografia_comp i.j1a_radiografiacomp h3_tos, re i(ID_cluster_corregido) or vce(robust)	323	7/12	285.464	0,907 (0,87 - 0,94)
Modelo 5. Regresión logística condicional con variables significativas sin enfermedad oncohematológica, trasplante de órgano sólido, saturación de oxígeno y consumo de alcohol.	xi:xtlogit a1_neumonia_PCP d2_profilaxis_PCP f1_corticoides h1_fiebre h2_disnea b1a_edadanos i.h4a_semiocompleta i.j2a_tomografia_comp i.j1a_radiografiacomp, re i(ID_cluster_corregido) or vce(robust)	326	6/9	301,135	0,894 (0,86 - 0,93)
Modelo 6 Regresión logística condicional utilizando la variable estudio anormal en cambio de variable radiografía y tomografía de tórax.	xi:xtlogit a1_neumonia_PCP d2_profilaxis_PCP e8_oncohemato e5_tx_organo_solido f1_corticoides h1_fiebre h2_disnea b1a_edadanos i.h4a_semiocompleta j3_estudioanormal , re i(ID_cluster_corregido) or vce(robust)	326	9/10	303,666	0,883 (0,85 - 0,92)
Modelo 7 Regresión logística condicional incorporando la variable	xi:xtlogit a1_neumonia_PCP d2_profilaxis_PCP e8_oncohemato e5_tx_organo_solido f1_corticoides h1_fiebre h2_disnea b1a_edadanos i.h4a_semiocompleta i.j2a_tomografia_comp i.j1a_radiografiacomp f7_inmunosupresor, re	325	7/11	286,662	0,907 (0,88 - 0,94)

inmunosupresión. Sin utilizar consumo de alcohol y saturación de oxígeno por pérdida de observaciones.	i(ID_cluster_corregido) or vce(robust)				
Modelo 8 Regresión logística condicional con estudio anormal e inmunosupresión y sin consumo de alcohol y saturación de oxígeno.	xi:xtlogit a1_neumonia_PCP d2_profilaxis_PCP e8_oncohemato e5_tx_organo_solido f1_corticoides h1_fiebre h2_disnea b1a_edadanos i.h4a_semiocompleta j3_estudioanormal f7_inmunosupresor, re i(ID_cluster_corregido) or vce(robust)	325	9/11	303,866	0,884 (0,85 - 0,92)
Modelo 9 Regresión logística condicional con variables significativas sin edad, consumo de alcohol y saturación de oxígeno	xi:xtlogit a1_neumonia_PCP d2_profilaxis_PCP e8_oncohemato e5_tx_organo_solido f1_corticoides h1_fiebre h2_disnea i.h4a_semiocompleta i.j2a_tomografia_comp i.j1a_radiografiacomp , re i(ID_cluster_corregido) or vce(robust)	327	7/9	285,197	0,906 (0,87 - 0,94)
Modelo 10 Regresión logística condicional utilizando tomografía con vidrio esmerilado	xi:xtlogit a1_neumonia_PCP b5_alcohol d2_profilaxis_PCP e8_oncohemato e5_tx_organo_solido f1_corticoides h1_fiebre h2_disnea b1a_edadanos i.h4a_semiocompleta j2b_tomografia_esmerilado i.j1a_radiografiacomp , re i(ID_cluster_corregido) or vce(robust)	229	6/12	215,226	0,899 (0,86 - 0,94)
Modelo 11. Modelo 4 + variable inmunosupresión	xi:xtlogit a1_neumonia_PCP d2_profilaxis_PCP e8_oncohemato e5_tx_organo_solido f1_corticoides h1_fiebre h2_disnea b1a_edadanos i.h4a_semiocompleta i.j2a_tomografia_comp i.j1a_radiografiacomp h3_tos f7_inmunosupresor , re i(ID_cluster_corregido) or vce(robust)	322	7 / 13	285,400	0,907 (0,88 - 0,94)
Modelo 12. Modelo 4 con edad categorizada en mayores y menores de 65 años	xi:xtlogit a1_neumonia_PCP d2_profilaxis_PCP e8_oncohemato e5_tx_organo_solido f1_corticoides h1_fiebre h2_disnea b1b_categoriaedad i.h4a_semiocompleta i.j2a_tomografia_comp i.j1a_radiografiacomp h3_tos, re i(ID_cluster_corregido) or vce(robust)	323	7/12	285,631	0,907 (0,88 - 0,94)
Modelo 13 Modelo 4 con edad en 3 categorías (menores de 35, entre 35 y 65 y más de 65)	xi:xtlogit a1_neumonia_PCP d2_profilaxis_PCP e8_oncohemato e5_tx_organo_solido f1_corticoides h1_fiebre h2_disnea i.b1c_edad_cat3 i.h4a_semiocompleta i.j2a_tomografia_comp i.j1a_radiografiacomp h3_tos, re i(ID_cluster_corregido) or vce(robust)	323	7/12	287,087	0,908 (0,88 - 0,94)
Modelo 14 Modelo 7 con edad en 3 categorías	xi:xtlogit a1_neumonia_PCP d2_profilaxis_PCP e8_oncohemato e5_tx_organo_solido f1_corticoides h1_fiebre h2_disnea i.b1c_edad_cat3 i.h4a_semiocompleta i.j2a_tomografia_comp i.j1a_radiografiacomp f7_inmunosupresor, re i(ID_cluster_corregido) or vce(robust)	325	6/12	288,496	0,908 (0,88 - 0,94)
Modelo 15 Modelo 4 con término de interacción corticoides y oncohemato	xi:xtlogit a1_neumonia_PCP d2_profilaxis_PCP e5_tx_organo_solido h1_fiebre h2_disnea b1a_edadanos i.h4a_semiocompleta i.j2a_tomografia_comp i.j1a_radiografiacomp h3_tos e8_oncohemato##f1_corticoides, re i(ID_cluster_corregido) or vce(robust)	323	8/10	281,158	0,916 (0,89 - 0,94)
Modelo 16 Modelo utilizando Stepwise - backward	xi:stepwise, pr(0.05) lr :logit a1_neumonia_PCP b5_alcohol d2_profilaxis_PCP e8_oncohemato e5_tx_organo_solido f1_corticoides h1_fiebre h2_disnea b1a_edadanos ha_sat_oxigenopor i.h4a_semiocompleta i.j1a_radiografiacomp b2_sexo e15_onco f2a_dosiscorticoide_comp f7_inmunosupresor h3_tos i1_leucocitos c1_diabetes1 c2_diabetes2 c3_epoc e3_enf_autoinmune e2_enf_1ar f10_radioterapia i3_linfocitos i4_ldh i6_urea i7_albumina b4_tabaquismo c4_asma c5_icc c6_insuf_2, or	304	7/29	310,456	0,901 (0,87 - 0,93)

Modelo 17 Modelo utilizando Stepwise - Forward	xi:stepwise, pe(0.05) lr :logit xi:xtlogit a1_neumonia_PCP b2_sexo b5_alcohol c6_insuf_2 d2_profilaxis_PCP e8_oncohemato e5_tx_organo_solido f7_inmunosupresor i.f10_radioterapia f1_corticoides f2_dosis_corticoides h1_fiebre h2_disnea h3_tos i3_linfocitos i.h4a_semiocompleta i.j1a_radiografiacomp j3_estudioanormal b1a_edadanos i1_leucocitos c1_diabetes1 c2_diabetes2 c3_epoc c4_asma c5_icc, or	185	5/23	182,006	0,925 (0,89 - 0,96)
Modelo 18 Modelo 15 + ICC	xi:xtlogit a1_neumonia_PCP d2_profilaxis_PCP e5_tx_organo_solido h1_fiebre h2_disnea b1a_edadanos i.h4a_semiocompleta i.j2a_tomografia_comp i.j1a_radiografiacomp h3_tos e8_oncohemato##f1_corticoides c5_icc , re i(ID_cluster_corregido) or vce(robust)	323	9/12	282,322	0,917 (0,89 - 0,95)
Modelo 19 **Modelo 15 + EPOC**	**xi:xtlogit a1_neumonia_PCP d2_profilaxis_PCP e5_tx_organo_solido h1_fiebre h2_disnea b1a_edadanos i.h4a_semiocompleta i.j2a_tomografia_comp i.j1a_radiografiacomp h3_tos e8_oncohemato##f1_corticoides c3_epoc , re i(ID_cluster_corregido) or vce(robust)**	**323**	**10/12**	**277,571**	**0,919 (0,89 - 0,95)**
Modelo 20 + LDH	xi:xtlogit a1_neumonia_PCP d2_profilaxis_PCP e5_tx_organo_solido h1_fiebre h2_disnea b1a_edadanos i.h4a_semiocompleta i.j2a_tomografia_comp i.j1a_radiografiacomp h3_tos e8_oncohemato##f1_corticoides c3_epoc i4_ldh , re i(ID_cluster_corregido) or vce(robust)	140	0/23	115,146	0,956 (0,93 - 0,98)
Modelo 21 Modelo 19 pero sin edad y tos por fiabilidad menor a 50%	xi:xtlogit a1_neumonia_pcp d2_profilaxis_pcp e5_tx_organo_solido h1_fiebre h2_disnea i.h4a_semiocompleta i.j2a_tomografia_comp i.j1a_radiografiacomp e8_oncohemato##f1_corticoides c3_epoc , re i(ID_cluster_corregido) or vce(robust)	325	0/18	275,318	0,918 (0,89 - 0,95)

Tabla s2. Interacciones evaluadas para su inclusión en los modelos predictivos.

Interacción	Resultado
Enfermedad oncohematológica y corticoides	**significativa (p 0,017)**
Trasplante de órgano sólido y corticoides	no significativa (p 0,289)
profilaxis PCP y corticoides	no significativa (p 0,141)
EPOC y corticoides	no significativa (p 0,401)

Anexo 2. Protocolo aprobado por el CEPI: Factores asociados a neumonía por Pneumocystis Jirovecii en pacientes inmunodeprimidos No-VIH

Introducción

La neumonía por Pneumocystis Jirovecii (PCP) es una infección oportunista con elevada morbimortalidad en pacientes inmunodeprimidos [1]. Esta infección ha sido ampliamente estudiada en pacientes con diagnóstico de VIH (virus de la inmunodeficiencia humana), sin embargo se sabe que la misma puede presentarse en pacientes inmunodeprimidos no VIH. Es este último grupo, la incidencia de esta enfermedad se encuentra en ascenso probablemente como resultado de nuevos tratamientos: incremento del uso de drogas inmunosupresoras para el tratamiento de enfermedades oncológicas, enfermedades autoinmunes y trasplante de órganos/células hematopoyéticas [2,3]. Múltiples estudios han demostrado que los pacientes inmunodeprimidos no VIH con diagnóstico de PCP presentan mayor mortalidad que los pacientes VIH positivos [4]. Algunos autores creen que esta tasa de mortalidad se debe a la baja sospecha clínica que desencadena un retraso entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico [5].

La neumonía por Pneumocystis jirovecii es una enfermedad oportunista causada por un organismo fúngico. Este organismo tiene tropismo por los alvéolos y los macrófagos alveolares que son la primera línea de defensa a nivel pulmonar para control de microorganismos y prevención de infecciones. De esta manera, los macrófagos alveolares destruyen los trofozoitos y los quistes evitando la infección por este hongo. Otra función importante de los macrófagos alveolares es la activación de los CD4 y CD8 que participan en la respuesta inmune adaptativa. De esta manera, la interacción entre PCP y el sistema inmune tiene distintos niveles de acción que si se afectan permiten la infección por este microorganismo. En los pacientes VIH, el mecanismo por el que el PCP puede producir la infección es claro pero en el grupo de pacientes inmunodeprimido los factores ambientales y del huésped que influyen en el desarrollo de esta infección no están completamente estudiados [6].

Los principales factores de riesgo en pacientes inmunodeprimidos no VIH son el uso de glucocorticoides y defectos en la inmunidad celular [7]. Las enfermedades asociadas al desarrollo de neumonía por Pneumocystis jirovecii son: enfermedades oncohematológicas, reumatológica y oncológicas [8]. Dentro de los fármacos que aumentan el riesgo de neumonía por Pneumocystis jirovecii se encuentran los glucocorticoides. La indicación de profilaxis farmacológica para PCP se sugiere en pacientes que reciben dosis de corticoides equivalente a Prednisona mayor o igual a 20 mg/día por más de un mes que también tienen otra causa de inmunodeprimido asociada [9]. Sin embargo, hay estudios con dosis menores de glucocorticoides y menor tiempo de tratamiento que reportan que podrían ser factores de riesgo para PCP [8]. Otra población en riesgo de desarrollo de neumonía por Pneumocystis jirovecii son los pacientes receptores de trasplante de células hematopoyéticas y pacientes con trasplante de órgano sólido [10,11].

El aumento del uso de inmunosupresores y quimioterapia por largos períodos de tiempo ha llevado al aumento de la incidencia de PCP en pacientes inmunodeprimidos. El objetivo de

este trabajo es evaluar los factores asociados a tener neumonía por Pneumocystis jirovecii en pacientes inmunodeprimidos NO VIH al ingreso hospitalario. Esto permitiría detectar los paciente en riesgo de tener neumonía de esta etiología pudiéndose iniciar el tratamiento de forma temprana en este grupo de pacientes con el objetivo de intentar disminuir la mortalidad elevada asociada al retraso en el diagnóstico.

Pregunta

¿Cuáles son los factores asociados a tener neumonía por Pneumocystis jirovecii al ingreso hospitalario en pacientes adultos inmunodeprimidos no VIH que se internan por neumonía?

Objetivos principal y secundarios

Objetivo principal

Identificar factores asociados a tener neumonía por Pneumocystis jirovecii al ingreso hospitalario en pacientes adultos inmunodeprimidos no VIH que se internan por neumonía.

Objetivos secundarios

1. Describir la incidencia de PCP en pacientes inmunodeprimidos no VIH internados por neumonía.
2. Describir el tiempo transcurrido entre el ingreso hospitalario y la solicitud de estudios para confirmar PCP o el diagnóstico de neumonía por Pneumocystis jirovecii.
3. Describir las enfermedades de base, comorbilidades y tratamientos recibidos previo al desarrollo de neumonía por Pneumocystis jirovecii.
4. Generar y validar un modelo predictivo de riesgo de neumonía por Pneumocystis jirovecii en pacientes adultos inmunodeprimidos no VIH con neumonía.
5. Evaluar la asociación entre neumonía por Pneumocystis jirovecii y neumonía por gérmenes comunes y mortalidad o estadía en pacientes inmunodeprimidos no VIH.

Materiales y métodos

Diseño

Para el objetivo primario y los objetivos secundarios de 2 a 5, se realizará un estudio de casos y controles anidado en una cohorte retrospectiva observacional. Esta cohorte se encuentra conformada por pacientes inmunodeprimidos no VIH e inicia de forma administrativa en Enero de 2001 con finalización en septiembre de 2017. Se considera caso al paciente inmunosuprimido con diagnóstico de neumonía por Pneumocystis jirovecii y control al paciente inmunodeprimido con diagnóstico de neumonía no Pneumocystis jirovecii.

Debido a que los casos de neumonía por Pneumocystis jirovecii en pacientes inmunodeprimidos no VIH son muy poco frecuentes y el número es fijo, se incluirá la totalidad de los casos detectados. La cantidad de controles excede al número de casos y por lo tanto se incorporará 5 controles por cada caso seleccionados al azar de la cohorte inicial. Se consideró 5 porque es el máximo número de desbalance que agrega poder al análisis.

Para los objetivos secundarios 1 se utilizará la cohorte retrospectiva observacional de pacientes internados por neumonía inmunodeprimidos no VIH. Los pacientes serán incluidos desde la fecha de diagnóstico de primer neumonía (en guardia o internación) hasta el alta hospitalaria o muerte. Se clasificaron los pacientes como neumonía por Pneumocystis jirovecii o no de acuerdo al rescate de germen en algún momento de la internación.

Para el objetivo secundario 4 (Generación y validación de un modelo predictivo de riesgo de neumonía por Pneumocystis jirovecii en pacientes adultos inmunodeprimidos no VIH con neumonía) se dividirán los casos y controles en dos grupos (2/3 serán utilizados para la generación y 1/3 para la cohorte de validación).

Se recuperarán los pacientes elegibles para el estudio utilizando vocabulario controlado de los problemas asociados a los pacientes en el reservorio de información de la Historia clínica electrónica (bases de laboratorio y problemas/epicrisis). Toda la información del estudio se obtendrá a través de revisión sistemática de historias clínicas electrónicas de los pacientes. Las revisiones las realizará un médico especialista en medicina interna con un formulario estructurado.

Ámbito

El hospital Italiano de Buenos Aires es un hospital de tercer nivel que cada año atiende 2.950.000 consultas y cuenta con una capacidad de camas de internación de 785, siendo 200 camas en cuidados intensivos. Así mismo cuenta con más de 40 especialidades médicas y un equipamiento completo para diagnóstico y tratamiento. Este centro dispone de una unidad de trasplante de órganos sólidos y es centro de derivación en hematología y

reumatología. Todas estas características convierten a este hospital en un centro derivación a nivel nacional contando con una gran población de pacientes inmunodeprimidos.

Desde hace más de diez años el hospital Italiano de Buenos Aires cuenta con la historia clínica electrónica, siendo la misma un reservorio único de información centralizada en la historia clínica electrónica orientada a problemas. Los problemas, la medicación, los procedimientos, estudios e información administrativa se encuentra almacenada y codificada con vocabulario controlado. La calidad de este registro ha sido evaluada por una reconocida organización internacional (HIMSS) con una clasificación de 7 sobre 7 demostrando que el sistema de información satisface los mayores estándares de calidad a nivel mundial. Así mismo, en el año 2015 este centro ha sido acreditado en calidad y seguridad de atención de pacientes por la Joint Commission International.

Población

Pacientes adultos mayores de 18 años inmunodeprimidos no VIH que se internan en el Hospital Italiano de Buenos Aires en el período de Enero de 2001 hasta septiembre de 2017 por neumonía.

Criterios de inclusión

1. Adultos mayores de 18 años
2. Pacientes internados por neumonía o aquellos que se diagnostica neumonía durante la internación. Se define como neumonía al proceso inflamatorio-infeccioso pulmonar a nivel de la vía aérea inferior. Se confirmará el diagnóstico con clínica compatible con neumonía, imagen de tórax y evolución compatible.
3. Inmunodeprimidos no VIH. Se interpreta como paciente inmunodeprimidos al pacientes cuyos mecanismos inmunológicos son deficientes como resultado de una enfermedad, de drogas inmunosupresoras o radioterapia. Esta inmunodepresión debe encontrarse presente en los últimos 6 meses antes del diagnóstico de neumonía.

Casos	**Controles**
Pacientes que cumplen criterio 1, 2 y 3 con rescate de PCP o alta sospecha de PCP sin rescate (clínica y laboratorio compatible, sospecha alta de grupo médico tratante o tratamiento empírico completo para PCP)	Pacientes que cumplen criterio 1, 2 y 3 con etiología de neumonía diferente a Pneumocystis jirovecii.

Criterios de exclusión

1. Pacientes VIH positivos, independiente del desarrollo de SIDA.
2. Etiología no infecciosa que justifique el cuadro respiratorio según opinión de equipo tratante.

Variables

Variable de respuesta: Neumonía por Pneumocystis jirovecii. Se define como positiva si clínica compatible con neumonía descrita por médico en HCE y/o imagen de tórax (radiografía o tomografía de tórax) compatible con neumonía con rescate de Pneumocystis jirovecii o alta sospecha de Pneumocystis jirovecii sin rescate (clínica y laboratorio compatible, sospecha alta de grupo médico tratante o tratamiento empírico completo para PCP). (Si/No, variable categórica dicotómica. Sí=1 No=0)

Variables de exposición: Se evaluarán como potenciales factores de riesgo o protectores las siguientes variables que se dividen en:

Alto riesgo: Leucemia Linfoblástica aguda, Trasplante alogénico de médula ósea, Corticoides en altas dosis durante el tratamiento y durante el descenso de los mismos, Anticuerpos monoclonales contra linfocitos T e Infección previa por PCP

Moderado riesgo: Edad, Comorbilidades, Otras enfermedades oncohematológicas (a considerar tipo y estadío), Trasplante autólogo de médula ósea, Cirugía, Radiación, Quimioterapia de alta intensidad, Linfopenia con depleción de linfocitos T CD4+ prolongada, antes o después del inicio de la quimioterapia (recuento de CD4+ < 200 cel/uL)

A. Características demográficas

A1. Edad (en años, variable cuantitativa discreta).

A2. Sexo (M/F, variable categórica dicotómica Sí=1 No=0)

B. Antecedentes

B1. Profilaxis para PCP. Se define como positiva si reporte en HCE que el paciente recibía previamente tratamiento profiláctico con Trimetoprima-Sulfametoxazol, Dapsona o Pentamidina en los últimos seis meses previo al diagnóstico de neumonía. (Sí/No, variable categórica dicotómica Sí=1 No=0)

B2. Antecedentes de PCP. Se define como positiva si reporte en HCE de antecedente de PCP (Si/No, variable categórica dicotómica Sí=1 No=0)

C. Comorbilidades

C1. Índice de comorbilidad de Charlson. Se calculará con los datos obtenidos de la HCE (Variable cuantitativa discreta)

C2. EPOC. Definida como positiva si reporte en HCE y/o es la causa por la que recibió los corticoides (Sí/No, variable categórica dicotómica Sí=1 No=0)

C3. Asma. Definida como positiva si reporte en HCE y/o es la causa por la que recibió los corticoides (Sí/No, variable categórica dicotómica Sí=1 No=0)

C4. Insuficiencia cardiaca. Definida como positiva si reporte en HCE de diagnóstico de insuficiencia cardiaca por médico clínico o cardiólogo en los últimos 6 meses. (Sí/No, variable categórica dicotómica Sí=1 No=0)

C5. Insuficiencia renal. Definida como positiva si reporte en HCE de diagnóstico de insuficiencia renal por médico clínico o nefrólogo en los últimos 6 meses. (Sí/No, variable categórica dicotómica Sí=1 No=0)

D. Enfermedad de base

D1. Enfermedades autoinmunes sistémicas. Definida como positiva si reporte en HCE. (Sí/No, variable categórica dicotómica Sí=1 No=0)

D2. Trasplante renal. Definida como positiva si reporte en HCE y es la causa por la que recibió los corticoides (Sí/No, variable categórica dicotómica Sí=1 No=0)

D3. Trasplante hepático. Definida como positiva si reporte en HCE y es la causa por la que recibió los corticoides (Sí/No, variable categórica dicotómica Sí=1 No=0)

D4. Trasplante de médula ósea. Definida como positiva si reporte en HCE y es la causa por la que recibió los corticoides (Sí/No, variable categórica dicotómica Sí=1 No=0).

D5. Si D4 positiva. Completar variable: Tipo de trasplante de médula ósea. (variable nominal)

D6. Trasplante cardíaco. Definida como positiva si reporte en HCE y es la causa por la que recibió los corticoides (Sí/No, variable categórica dicotómica Sí=1 No=0)

D7. Enfermedad oncológica. Definida como positiva si reporte en HCE y/o es la causa por la que recibió los corticoides (Sí/No, variable categórica dicotómica Sí=1 No=0)

D8. Enfermedades oncohematológicas. Definida como positiva si reporte en HCE y/o es la causa por la que recibió los corticoides (Sí/No, variable categórica dicotómica Sí=1 No=0)

D9. Si enfermedad oncohematológica positiva. Completar variable tipo de enfermedad oncohematológica (variable nominal)

D10. Si enfermedad oncohematológica positiva. Completar variable estadío de enfermedad oncohematológica (variable ordinal)

D11. Sí enfermedad oncológica positiva. Completar variable tipo de enfermedad oncológica (variable nominal)

D12. Sí enfermedad oncológica positiva. Completar variable estadío de la enfermedad (variable nominal)

E. Fármacos inmunosupresores

E1. Drogas inmunosupresoras. Definida como positiva si el paciente recibía drogas inmunosupresoras hasta un mes previo al evento o al momento del evento. No se interpreta como inmunosupresor a los corticoides (Sí/No, variable categórica dicotómica Sí=1 No=0)

E2. Radioterapia. Definida como positiva si el paciente realizó tratamiento con radiación previo o al momento del evento (Si/No categórica dicotómica Sí=1 No=0)

E3. Uso de corticoides. Se define como positiva si registro de uso de corticoides en la HCE. (Si/No variable categórica dicotómica Sí=1 No=0)

E4. Dosis de corticoides. Se define como la dosis de corticoides a la dosis equivalente de Prednisona diaria (en mg, variable cuantitativa discreta).

E5. Tiempo de tratamiento con corticoides. Se define desde el inicio del tratamiento con corticoides hasta el finalización del uso del mismo o hasta el ingreso hospitalario por neumonía. (en meses, variable cuantitativa discreta).

E6. Sí variable E1 positiva. Completar variable tipo de droga inmunosupresora (variable nominal)

F. Características de la internación por neumonía

F1. Tiempo al diagnóstico de PCP. Definido como la cantidad de días desde el inicio de los síntomas hasta la sospecha diagnóstica por inicio de tratamiento con TMS. (Días, variable cuantitativa discreta)

F2. Requerimiento de internación en Unidad cerrada. Definida como positiva si internación en unidad cerrada. (Si/No, variable categórica dicotómica Sí=1 No=0)

F3. Intubación orotraqueal. Definida como positiva si requerimiento de intubación orotraqueal en la internación por neumonía por Pneumocystis jirovecii. (Sí/No, variable categórica dicotómica Sí=1 No=0)

F4. Inotrópicos. Definida como positiva si requerimiento de inotrópicos durante la internación por neumonía por Pneumocystis jirovecii. (Sí/no, variable categórica dicotómica Sí=1 No=0)

F5. Días de internación. Definido como la cantidad de días desde el inicio hasta la finalización de la internación. (días, variable cuantitativa discreta)

F6. Muerte. Definida como positiva si el paciente muere dentro de los 30 días del evento neumonía. (Sí/no, variable categórica dicotómica Sí=1 No=0)

G. Características clínicas

G1. Saturación de oxígeno. Definida como valor de saturación de oxígeno al ingreso hospitalario o al inicio de los síntomas respiratorios registrado en HCE (variable cuantitativa discreta)

G2. Presión de oxígeno en sangre arterial. Definida como valor de presión de oxígeno al ingreso hospitalario o al inicio de los síntomas respiratorios registrado en HCE (variable cuantitativa discreta)

H. Características de laboratorio

H1. Valor de leucocitos al ingreso hospitalario o al inicio de los síntomas respiratorios registrado en HCE (variable cuantitativa discreta)

H2. Valor de lactato deshidrogenasa en sangre al ingreso hospitalario o al inicio de los síntomas respiratorios registrado en HCE (variable cuantitativa discreta)

Procedimiento

El muestreo será aleatorio consecutivo, con inclusión de todos los pacientes en el periodo del estudio. Se obtendrán los casos por pedido al sistema de información hospitalaria de todos los casos de pacientes que se hayan identificado con sinónimos del término Neumonía en inmunodeprimido por PCP o sospecha de Neumonía por Pneumocystis jirovecii, se utilizarán estrategias múltiples de búsqueda de potenciales casos utilizando la base de datos del hospital de pacientes que cumplían criterios de laboratorio compatibles con neumonía por Pneumocystis jirovecii (LDH elevada, rescate de PCP en muestra respiratoria) y bases de farmacia con el registro de pacientes tratados con Trimetoprima-Sulfametoxazol por más de 24 hs. Todos los pacientes incluibles serán evaluados inicialmente para detectar los criterios de inclusión por revisión de la Historia Clínica Electrónica.

Se analizarán las bases de datos secundarias correspondientes al sistema administrativo e historia clínica electrónica del Hospital Italiano de Buenos Aires. Las revisiones las realizará un médico especialista en medicina interna con un formulario estructurado. Los datos serán ingresados a la base de datos electrónica en forma anónima por el investigador. Se confeccionará una ficha de entrada electrónica en google docs.

Consideraciones estadísticas

Muestreo y cálculo muestral

Se llevará a cabo un muestreo aleatorio consecutivo para las neumonías por Pneumocystis jirovecii no VIH, es decir, se planea incluir la totalidad de los casos detectados durante el periodo del estudio.

Para construir un modelo predictivo de neumonía por Pneumocystis jirovecii en pacientes inmunodeprimidos no VIH, con aproximadamente 4 variables se requiere aproximadamente 10 eventos de neumonía por Pneumocystis jirovecii por variable incluida en el modelo. Debido a que las neumonías por Pneumocystis jirovecii no VIH (controles) son fijas y de menos cantidad que las neumonías no Pneumocystis jirovecii en inmunodeprimidos no VIH, se planea incluir la totalidad de las neumonías por Pneumocystis jirovecii no VIH. Se tomará una muestra aleatoria simple de las neumonías no Pneumocystis jirovecii en inmunodeprimidos no VIH en relación 5 a 1. De acuerdo a esta regla se necesita incluir al menos 40 eventos de neumonía por Pneumocystis jirovecii.

Propuesta Análisis Estadístico

La variables cuantitativas se reportan como media y desvío estándar y mediana e intervalo intercuartil según distribución observada, y las variables categóricas se reportan con frecuencia absoluta y relativa.

Se compararán las variables de los casos y los controles utilizando t test o Mann Whitney según supuestos. Se compararon las características dicotómicas utilizando el test de chi cuadrado o exacto de fisher según supuestos.

Para el objetivo secundario 4 (Generación y validación de un modelo predictivo de riesgo de neumonía por Pneumocystis jirovecii en pacientes adultos inmunodeprimido no VIH con neumonía) se dividirá la cohorte en dos grupos (2/3 de cohorte serán utilizados para la cohorte de generación y 1/3 de la cohorte para la cohorte de validación).

Utilizando la cohorte de generación, se generará el modelo predictivo. Para identificar variables asociadas a neumonía por Pneumocystis jirovecii se utilizará un modelo de regresión logística simple utilizando neumonía por Pneumocystis jirovecii como variable de resultado. Se presentarán los OR crudos con sus intervalos de confianza del 95% y los p valores del test de Wald para cada una de las variables explicativas. Se utilizará un modelo de regresion logística multiple para generar un modelo predictivo multivariado. Se incluirán en el modelo las variables clínicas consideradas *a priori* asociadas al evento, así como también aquellas variables asociadas al mismo en el análisis bivariado.

Se evaluará la performance diagnóstica del modelo utilizando curvas ROC para los valores predichos para neumonía por Pneumocystis jirovecii en inmunodeprimidos no VIH calculado por el modelo predictivo estimado. Se compararán los distintos modelos utilizando el Criterio

de Información de Akaike (AIC). Se seleccionará el modelo con mayor área bajo la curva ROC y menor AIC.

Se validará el modelo predictivo seleccionado utilizando la cohorte de validación y comparando los valores predichos con los observados. Se separarán las observaciones por la probabilidad predicha por el modelo en decilos. Se presentarán las probabilidades observadas y las estimadas por el modelo predictivo para cada decilo.

Se considerarán como estadísticamente significativas las p menores a 0,05. El análisis estadístico se realizará utilizando el software STATA versión 14.0.

Consideraciones éticas

El estudio se llevará a cabo de acuerdo con la normativa nacional e internacional vigente: Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial, Disposición 6677/10 de ANMAT, y las Normas de Buenas Prácticas Clínicas ICH E6.

Todos los datos del estudio serán tratados con máxima confidencialidad de manera anónima, con acceso restringido sólo para el personal autorizado a los fines del estudio de acuerdo con la normativa legal vigente Ley Nacional de Protección de Datos Personales 25.326 (Ley de Habeas data).

El protocolo será evaluado por el comité de ética de protocolos de investigación institucional del Hospital Italiano de Buenos Aires (CEPI).

Como investigadora principal y autora declaro no tener conflictos de interés económicos. Este protocolo no es financiado por ninguna entidad y será confeccionado con el trabajo de médicos del servicio de Clínica Médica, sin ningún tipo de resarcimiento económico. No habiendo ninguna influencia en la decisión de planificación, análisis o reporte de este estudio y sus resultados.

Anexo 3. Operacionalización de variables factores asociados a neumonía por Pneumocystis Jirovecii en pacientes inmunodeprimidos No-VIH

a. Variable de respuesta

a1. **Neumonía por Pneumocystis jirovecii** (a1_neumonia_PCP): variable de resultado. Categórica dicotómica. Se define como positiva si clínica compatible con neumonía descrita por médico en HCE y/o imagen de tórax (radiografía o tomografía de tórax) compatible con neumonía con rescate de Pneumocystis jirovecii o alta sospecha de Pneumocystis jirovecii sin rescate (clínica y laboratorio compatible, sospecha alta de grupo médico tratante o tratamiento empírico completo para PCP). No = 0;Sí = 1. Fuente: Historia Clínica electrónica.

b. Variable demográfica

b1. **Edad** (b1_edad). Cuantitativa discreta. Se define como la edad del paciente al momento del diagnóstico de neumonía. Variable construida con fecha de nacimiento y fecha de diagnóstico de neumonía. En años. Fuente: Historia Clínica electrónica.

b2. **Sexo** (b2_sexo). Categórica dicotómica. Se define según sexo registrado en el empadronamiento de la historia clínica electrónica al momento del diagnóstico de neumonía. Femenino = 0; Masculino = 1. Fuente: Historia Clínica electrónica.

b3. **Estado nutricional** (b3_bmi). Cuantitativa discreta. Se define el estado nutricional según el índice de masa corporal (IMC) registrado en la historia clínica en los últimos tres meses previo al diagnóstico de neumonía[33]. En números. Fuente: Historia clínica electrónica.

b4. **Tabaquismo** (b4_tabaquismo). Categórica dicotómica. Se define como positiva si registro en historia clínica de tabaquismo en los últimos tres meses previos al diagnóstico de neumonía. No = 0; Sí = 1. Fuente: Historia Clínica electrónica.

b5. **Alcohol** (b5_alcohol). Categórica dicotómica. Se define como positiva si registro en historia clínica de consumo de alcohol. No = 0; Sí = 1. Fuente: Historia Clínica electrónica.

b6 **Performance status** (b6_pstatus). Cuantitativa discreta. Se define como el performance status registrado en la historia clínica electrónica al momento de la internación por neumonía. Se registra en la historia clínica utilizando la escala “ECOG performance status” (2). En número. Valor restringido entre 0 y 5. Fuente: Historia clínica electrónica

b7. **Fecha de nacimiento** (b7_fecha_nac). Fecha Se define como la fecha de nacimiento registrada en la historia clínica. En fecha. Fuente: Historia clínica electrónica.

b8. **Talla** (b8_talla) Cuantitativa discreta. Se define como la talla registrada en la historia clínica electrónica al ingreso por neumonía. En cm. Fuente: Historia clínica electrónica

b9. **Peso** (b9_peso) Cuantitativa discreta. Se define como el peso registrado en la historia clínica. En kilos. Fuente: Historia clínica electrónica.

c. Variables comorbilidades

c1. **Diabetes mellitus tipo 1** (c1_diabetes1). Categórica dicotómica. Se define como positiva si registro de antecedente en historia clínica de diagnóstico de diabetes tipo 1 por médico endocrinólogo. No = 0; Sí = 1. Fuente: Historia Clínica electrónica.

c2. **Diabetes mellitus tipo 2** (c2_diabetes2). Categórica dicotómica. Se define como positiva si registro de antecedente en historia clínica de diagnóstico de diabetes tipo 2 por médico endocrinólogo o clínico o registro en historia clínica de hemoglobina glicosilada mayor a 6.5 g/dl. No = 0; Sí = 1. Fuente: Historia Clínica electrónica.

c3. **Enfermedad pulmonar obstructiva crónica** (c3_epoc). Categórica dicotómica. Definida como positiva si registro de antecedente en historia clínica de diagnóstico de enfermedad pulmonar obstructiva crónica por médico clínico o neumonólogo. No = 0; Sí = 1. Fuente: Historia Clínica electrónica.

c4. **Asma** (c4_asma). Categórica dicotómica. Definida como positiva si registro de antecedente en historia clínica de asma por médico clínico o neumonólogo. No = 0; Sí = 1. Fuente: Historia Clínica electrónica.

c5. **Insuficiencia cardíaca** (c5_icc). Categórica dicotómica. Definida como positiva si registro de antecedente en historia clínica de insuficiencia cardíaca por médico clínico o cardiólogo. No = 0; Sí = 1. Fuente: Historia Clínica electrónica.

c6. **Enfermedad renal crónica** (c6_insuf_renal) Categórica dicotómica. Definida como positiva si reporte en historia clínica electrónica de insuficiencia renal crónica por médico clínico o nefrólogo o disminución del clearance de creatinina menor a 60 ml/min por tres meses o más. No = 0; Sí = 1. Fuente: Historia Clínica electrónica.

c7. **Índice de Charlson** (c7_charlson) Cuantitativa discreta. Definida como el valor del índice de comorbilidad de Charlson al momento del ingreso hospitalario con los datos obtenidos de la historia clínica electrónica. En número.

d. Variables antecedentes

d1. **Antecedente neumonía por Pneumocystis jirovecii** (d1_antec_PCP) Categórica dicotómica. Definida como antecedente de neumonía por Pneumocystis jirovecii en el último año registrado en historia clínica. No = 0; Sí = 1. Fuente: Historia Clínica electrónica.

d2. **Profilaxis previa para PCP** (d2_profilaxis_PCP) Categórica dicotómica. Definida como positiva si reporte en historia clínica electrónica que el paciente recibía previamente

tratamiento profiláctico con Trimetoprima Sulfametoxazol, Dapsona o Pentamidina en los últimos seis meses previo al diagnóstico de neumonía por Pneumocystis jirovecii. No = 0; Sí = 1. Fuente: Historia Clínica electrónica.

e. Variables enfermedad principal

e1. **Fecha de diagnóstico de enfermedad principal** (e1_fecha_diag_principal). Definida como la fecha de diagnóstico de enfermedad principal a la fecha de registro en historia clínica del diagnóstico de enfermedad principal. Fecha. Fuente: Historia clínica electrónica.

e2. **Enfermedad pulmonar** (e2_enf_pulmonar) Categórica dicotómica. Definida como positiva si reporte de antecedente de enfermedad pulmonar en historia clínica. No se incluye en esta variable enfermedad pulmonar obstructiva crónica. No = 0; Sí = 1. Fuente: Historia Clínica electrónica.

e3. **Enfermedad autoinmune sistémica** (e3_enf_autoinmune) Categórica dicotómica. Definida como positiva si reporte de antecedente de enfermedad autoinmune en historia clínica. No = 0; Sí = 1. Fuente: Historia Clínica electrónica.

e4. **Descripción de enfermedad autoinmune** (e4_descripcion_autoinmune) Categórica nominal. Definida como tipo de enfermedad autoinmune registrada en historia clínica electrónica. Variable condicional a enfermedad autoinmune positiva. Opciones: 1 = vasculitis 2 = polimiositis/dermatomiositis 3 = Lupus eritematoso sistémico 4 = artritis reumatoidea 5 = psoriasis 6 = otra. Fuente: Historia Clínica electrónica.

e5. **Trasplante órgano sólido** (e5_tx_organo_solido). Categórica dicotómica. Definida como positiva si reporte de antecedente de trasplante de órgano sólido en la historia clínica electrónica en algún momento de la vida del paciente. No = 0; Sí = 1. Fuente: Historia Clínica electrónica.

e6. **Tipo de trasplante de órgano sólido** (e6_tipo_trasplante) Categórica nominal. Definida como tipo de trasplante de órgano sólido registrado en la historia clínica electrónica. Variable condicional a trasplante de órgano sólido positiva. Opciones: 1 = Trasplante pulmón 2 = trasplante renal 3 = trasplante hepático 4 = trasplante cardíaco 5 = otro. Fuente: Historia Clínica electrónica.

e7. **Rechazo de órgano sólido** (e7_rechazo_solido) Categórica dicotómica. Definida como positiva si registro en historia clínica de rechazo de órgano sólido en algún momento posterior al trasplante independientemente de agudo o crónico. Variable condicional a trasplante órgano sólido positivo. No = 0; Sí = 1. Fuente: Historia Clínica electrónica.

e8. **Enfermedad oncohematológica** (e8_oncohemato) Categórica dicotómica. Definida como positiva si registro en historia clínica de enfermedad oncohematológica diagnosticada por hematólogo. Si el antecedente de enfermedad oncohematológica es mayor a 5 años libre de enfermedad definida esta última como ausencia de evidencia de enfermedad y de tratamiento oncológico. No = 0; Sí = 1. Fuente: Historia Clínica electrónica.

e9. **Tipo de enfermedad oncohematológica** (e9_tipo_oncohemato) Categórica nominal. Definida como tipo de enfermedad oncohematológica registrada en historia clínica diagnosticada por hematólogo. Variable condicional a enfermedad oncohematológica positiva. 1 = Leucemia mieloblástica aguda; 2 = Leucemia linfoblástica aguda; 3 = Linfoma tipo Hodgkin; 4 = Linfoma no Hodgkin; 5 = Mieloma múltiple: 6 = otro. Fuente: Historia Clínica electrónica.

e10. **Trasplante de médula** (e10_tx_medula) Categórica dicotómica. Definida como positiva si registro en historia clínica de trasplante de médula ósea en algún momento de la vida. No = 0; Sí = 1. Fuente: Historia Clínica electrónica.

e11. **Tipo de trasplante de médula** (e11_tipo_tx_medula) Categórica dicotómica. Definida como registro en historia clínica del tipo de trasplante de médula realizado. Condicional a variable trasplante de médula positiva. 0 = TAMO; 1 = TALO. Fuente: Historia Clínica electrónica.

e12. **Quimioterapia utilizadas en el acondicionamiento del trasplante alogénico**[34]**.** (e12_talo_acondicionamiento) Categórica dicotómica. Se define como la quimioterapia utilizada durante el acondicionamiento previo al trasplante alogénico. Variable condicional a tipo de trasplante de médula alogénico positivo. Texto. Fuente: Historia Clínica electrónica.

e13. **Radioterapia utilizada en el acondicionamiento del trasplante alogénico** (e13_talo_radioterapia) Categórica dicotómica. Se define como la radioterapia utilizada durante el acondicionamiento previo al trasplante de médula alogénico. Variable condicional a tipo de trasplante de médula alogénico positivo. No = 0; Sí = 1. Fuente: Historia Clínica electrónica.

e14. **Enfermedad de injerto contra huésped** (e14_eich) Categórica dicotómica. Se define como positiva si registro en historia clínica electrónica de enfermedad de injerto contra huésped diagnosticado por médico hematólogo. Variable condicional a tipo de trasplante de médula alogénico positivo. No = 0; Sí = 1. Fuente: Historia Clínica electrónica.

e15. **Enfermedad oncológica** (e15_onco) Categórica dicotómica. Se define como positiva si registro en historia clínica electrónica de enfermedad oncológica diagnosticada por médico clínico u oncólogo. Si el antecedente de enfermedad oncológica es mayor a 5 años libre de enfermedad al momento de presentar la neumonía no se considera esta variable como positiva. No = 0; Sí = 1. Fuente: Historia Clínica electrónica.

e16. **Tipo de enfermedad oncológica** (e16_tipo_onco) Categórica nominal. Se define como tipo de enfermedad oncológica registrada en historia clínica electrónica por médico clínico u oncólogo. Variable condicional a enfermedad oncológica positiva. 1 = cáncer de colon/recto; 2 = cáncer de pulmón; 3 = cáncer de próstata; 4 = cáncer de vías urinarias; 5 = cáncer de mama; 6 = otro. Fuente: Historia Clínica electrónica.

e17. **Inmunodeficiencia primaria** (e17_inmuno_prima) Categórica dicotómica. Definida como positiva si registro en historia clínica electrónica de antecedente de inmunodeficiencia primaria diagnosticado por pediatra, clínico o inmunólogo en cualquier momento de la vida. No = 0; Sí = 1. Fuente: Historia Clínica electrónica.

e18. **Recuento CD4 inmunodeficiencia primaria** (e18_cd4_inmuno) Cuantitativa discreta. Se define como valor de CD4 registrado en historia clínica electrónica en los últimos 3 meses previo al diagnóstico de neumonía. Completar sólo si variable inmunodeficiencia primaria es positiva. En número. Fuente: Historia Clínica electrónica.

e19. **Quimioterapia 2 utilizadas en el acondicionamiento del trasplante alogénico.** (e19_talo_acondicionamiento) Categórica dicotómica. Se define como la quimioterapia utilizada durante el acondicionamiento previo al trasplante alogénico. Variable condicional a tipo de trasplante de médula alogénico positivo. Texto. Fuente: Historia Clínica electrónica.

e20. **Otra enfermedad que pueda producir inmunosupresión**. Nominal. Se define como el registro en la HCE de alguna causa de inmunosupresión no contemplada en las variables previas. (e20_otra_inmuno) Texto. Fuente: Historia Clínica electrónica.

f. Variable fármacos

f1. **Corticoides** (f1_corticoides) Categórica dicotómica. Definida como positiva si registro en historia clínica de corticoides durante más de un mes y en los últimos 6 meses. No = 0; Sí = 1. Fuente: Historia Clínica electrónica.

f2. **Dosis de corticoides** (f2_dosis_corticoides) Categórica discreta. Definida como la dosis de corticoide registrado en historia clínica electrónica. Variable condicional a variable corticoides positiva. En el caso de tener diferentes dosis de corticoides utilizar la dosis que recibió por más tiempo. La dosis registrada se realizará en dosis equivalente a Prednisona. Número/en mg. Fuente: Historia clínica electrónica.

f3. **Dosis altas de corticoides** (f3_corticoides) Categórica dicotómica. Definida como positiva si registro en historia clínica de dosis de corticoides equivalente a Prednisona 20 mg diario durante más de un mes. Variable construida a partir de variable de dosis de corticoides. No = 0; Sí = 1. Fuente: base de datos (variable construida)

f4. **Tiempo de tratamiento con corticoides** (f4_tiempo_corticoides) Cuantitativa discreta. Definida como el tiempo desde el inicio del tratamiento con corticoides hasta la finalización del uso del mismo o hasta el ingreso hospitalario por neumonía en el caso de estar recibiendo corticoides al momento del ingreso hospitalario. Variable condicional a variable corticoides positiva. Variable construida con la fecha de inicio y fin del tratamiento con corticoides. En días. Fuente: base de datos (variable construida)

f5. **Fecha de inicio de tratamiento con corticoides** (f5_inicio_corticoides). Cuantitativa discreta (Fecha). Definida como la fecha de inicio de tratamiento con corticoides según registro en historia clínica. Se define como fecha de inicio a la fecha de indicación médica del corticoide. Variable condicional a variable corticoide positiva. Fecha. Fuente: historia clínica electrónica.

f6. **Fecha de finalización de tratamiento con corticoides** (f6_finalizacion_corticoides) Cuantitativa discreta (Fecha). Definida como la fecha de finalización de tratamiento con corticoides según registro en historia clínica. Se define como fecha de finalización a la fecha

de terminación del tratamiento con corticoides o la fecha en la que se interna por neumonía en caso de continuar recibiendo corticoides al momento de la internación por neumonía. Variable condicional a variable corticoide positiva. Fecha. Fuente: historia clínica electrónica.

f7. **Drogas inmunosupresoras** (f7_inmunosupresor) Categórica dicotómica. Definida como positiva si registro en historia clínica electrónica de recibir droga inmunosupresora en el último año al diagnóstico de neumonía. No = 0; Sí = 1. Fuente: Historia Clínica electrónica.

f8. **Tipo de inmunosupresor** (f8_tipo_inmunosupresor) Categórica nominal. Definida como tipo de inmunosupresor registrado en historia clínica electrónica en el último año al diagnóstico de neumonía. 1 = Alemtuzumab; 2 = Metotrexate; 3 = Ibrutinib; 4 = Idelalisib; 5 = Infliximab; 6 = otro. Fuente: Historia Clínica electrónica.

f9. **Quimioterapia** (f9_quimio) Categórica dicotómica. Definida como registro en historia clínica electrónica de quimioterapia recibida en los últimos tres meses. Completar sólo si variable enfermedad oncológica positiva, en caso de que la droga quimioterápica haya sido utilizada como droga para acondicionamiento no registrar en esta variable. 1 = Temozolamida; 2 = Fludarabina; 3 = Ciclofosfamida; 4 = Temsirolimus; 5 = otro. Fuente: Historia Clínica electrónica.

f10. **Radioterapia** (f10_radioterapia) Categórica dicotómica. Definida como registro en historia clínica electrónica de radioterapia en el último mes. Completar sólo si variable enfermedad oncológica positiva. No = 0; Sí = 1. Fuente: Historia Clínica electrónica.

f11. **Zona de radioterapia** (f11_zona_radioterapia) Categórica nominal. Definida como registro en historia clínica electrónica de zona de radioterapia. Completar sólo si variable radioterapia positiva. 1 = Tórax; 2 = Cerebro; 3 = otro.

f12. **Radiodermitis** (f12_radiodermitis) Categórica nominal. Definida como registro en historia clínica electrónica de radiodermitis posterior a recibir radioterapia. Completar sólo si variable radioterapia positiva. No = 0; Sí = 1. Fuente: Historia Clínica electrónica.

f13. **Fecha de infusión de quimioterapia** (f13_fecha_quimio) Cuantitativa discreta (Fecha). Definida como la fecha de última quimioterapia según registro en historia clínica. Se define como fecha de infusión de la última quimioterapia. Fecha. Fuente: historia clínica electrónica.

f14. **Fecha de radioterapia** (f14_fecha_radio) Cuantitativa discreta (Fecha). Definida como la fecha de última radioterapia según registro en historia clínica. Se define como fecha de última radioterapia. Fecha. Fuente: historia clínica electrónica.

f15. **Fecha de inmunosupresión** (f15_fecha_inmuno) Cuantitativa discreta (Fecha). Definida como la fecha de inicio de inmunosupresión según registro en historia clínica. Se define como fecha de inicio de inmunosupresión. Fecha. Fuente: historia clínica electrónica.

g. Características de la internación por neumonía

g1. **Tiempo al diagnóstico de neumonía** (g1_tiempo_neumonia) Cuantitativa discreta. Definida como positiva como el tiempo en días transcurrido entre el diagnóstico de enfermedad principal o el inicio de tratamiento con corticoides hasta el diagnóstico por neumonía. La variable se construye con la fecha de diagnóstico de la enfermedad principal o de inicio de tratamiento con corticoides y la fecha de diagnóstico de neumonía. En días. Fuente: Base de datos (Variable construida)

g2. **Fecha de diagnóstico de neumonía** (g2_diag_neumonia) Cuantitativa discreta. Definida como la fecha de ingreso al hospital por neumonía. Se considera la fecha de ingreso a la fecha de internación registrada en la historia clínica como episodio H. Fecha. Fuente: historia clínica electrónica.

g3. **Tiempo al diagnóstico de PCP** (g3_tiempo_diag_PCP) Cuantitativa discreta. Definida como la cantidad de días desde el primer contacto hospitalario de los síntomas relacionados con la infección por PCP hasta la sospecha de neumonía por Pneumocystis jirovecii. Se calcula con la fecha de primer contacto hospitalario de los síntomas relacionados con la infección y la fecha de sospecha de neumonía por Pneumocystis jirovecii. En días. Fuente: base de datos.

g4. **Fecha de primer contacto hospitalario** (g4_contacto_hospitalario) Cuantitativa discreta. Se define como la fecha de primer contacto hospitalario a la fecha de registro de evaluación por médico relacionado a los síntomas atribuibles a neumonía por Pneumocystis jirovecii. Fecha. Fuente: historia clínica electrónica.

g5. **Fecha de sospecha de neumonía por Pneumocystis jirovecii** (g5_sospecha_PCP) Cuantitativa discreta. Se define como la fecha de sospecha de neumonía por Pneumocystis jirovecii a la fecha de solicitud de estudio para detección de Pneumocystis jirovecii o inicio de tratamiento para Pneumocystis jirovecii. Fecha. Fuente: historia clínica electrónica.

g6. **Requerimientos de internación en unidad cerrada** (g6_unidad_cerrada) Categórica dicotómica. Se define como positiva si registro en historia clínica electrónica de requerimiento de internación en unidad cerrada. No = 0; Sí = 1. Fuente: Historia Clínica electrónica.

g7. **Intubación orotraqueal** (g7_intubacion) Categórica dicotómica. Se define como positiva si registro en historia clínica electrónica de requerimiento de intubación orotraqueal. No = 0; Sí = 1. Fuente: Historia Clínica electrónica.

g8. **Tiempo de asistencia respiratoria mecánica** (g8_dias_arm) Cuantitativa discreta. Se define como la cantidad de días de requerimiento de asistencia respiratoria mecánica durante la internación por PCP. Condicional a variable intubación orotraqueal. En días. Fuente: Historia Clínica electrónica.

g9. **Dispositivo no invasivo** (g9_dispo_no_inv) Categórica nominal. Se define como dispositivo no invasivo a la utilización de cánula de alto flujo o equipo de ventilación no

invasiva durante la internación por PCP. 1 = No; 2 = VNI; 3 = Cánula de alto flujo. Fuente: Historia Clínica electrónica.

g10. **Inotrópicos** (g10_inotropicos) Categórica dicotómica. Definida como positiva si requerimiento de inotrópicos durante la internación por PCP. No = 0; Sí = 1. Fuente: Historia Clínica electrónica.

g11. **Días de internación** (g11_dias_internacion) Cuantitativa discreta. Definido como la cantidad de días desde el inicio hasta la finalización de la internación. En caso de internación en unidad cerrada, se contabiliza el total de días de internación. En días. Fuente: Historia Clínica electrónica.

g12. **Muerte** (g12_muerte) Categórica dicotómica. Definida como positiva si el paciente muere dentro de los 30 días del evento neumonía. No = 0; Sí = 1. Fuente: Historia Clínica electrónica.

g13. **Tratamiento con corticoides durante neumonía** (g13_ttocorticoides_PCP) Categórica dicotómica. Definida como positiva si tratamiento con corticoides durante el tratamiento de neumonía. No = 0; Sí = 1. Fuente: Historia Clínica electrónica.

g14. **Co-infección por PCP** (g14_coinfeccion) Categórica nominal. Describir co-infección de PCP durante la internación de PCP. 1 = Citomegalovirus; 2 = Infección bacteriana; 3 = Aspergilosis pulmonar; 4 = otro. Fuente: historia clínica electrónica.

g15. **Etiología neumonía no Pneumocystis jirovecii** (g15_etiologia) Categórica nominal. Definida como la etiología de la neumonía en caso de rescate de germen en muestra respiratoria, hemocultivos o líquido de derrame pleural. Texto. Fuente: historia clínica electrónica.

h. Característica de evaluación clínica

h1. **fiebre** (h1_fiebre) Categórica dicotómica. Definida como temperatura axilar mayor a 37.8° dentro de los 15 días previos al diagnóstico de neumonía. Fuente: historia clínica electrónica.

h2. **Disnea** (h2_disnea) Categórica dicotómica. Definida como positiva si registro en historia clínica de disnea dentro de los 15 días previos al diagnóstico de neumonía. No = 0; Sí = 1. Fuente: Historia Clínica electrónica.

h3. **Tos** (h3_tos) Categórica dicotómica. Definida como positiva si registro en historia clínica de tos dentro de los 15 días previos al diagnóstico de neumonía. No = 0; Sí = 1. Fuente: Historia Clínica electrónica.

h4. **Semiología pulmonar** (h4_semio) Categórica nominal. Definida según examen físico al ingreso hospitalario registrado en historia clínica electrónica. 1 = crepitantes bilaterales; 2 = crepitantes unilaterales; 3 = normal; 4 = otro.

h5. **Saturación de oxígeno** (h5_sat_oxigeno) Cuantitativa discreta. Definida como valor de saturación de oxígeno al aire ambiente al ingreso hospitalario o al inicio de los síntomas respiratorios registrado en HCE. Medido con saturómetro o gases arteriales. Si ambos

valores registrados se utiliza los gases arteriales. En porcentaje. Fuente: historia clínica electrónica.

h6. **Presión de oxígeno en sangre arterial** (h6_presion_oxigeno) Cuantitativa discreta. Definida como valor de presión de oxígeno al ingreso hospitalario o al inicio de los síntomas respiratorios registrado en HCE. En mmhg. Fuente: historia clínica electrónica.

i. Variables características de laboratorio

i1. **Leucocitos** (i1_leucocitos) cuantitativa discreta. Definida como el valor de leucocitos al ingreso hospitalario o al inicio de los síntomas respiratorios registrado en HCE. Recuento por mm3. Fuente: historia clínica electrónica.

i2. **Neutrófilos** (i2_neutrofilos) Cuantitativa discreta. Definida como el valor de neutrófilos al ingreso hospitalario o al inicio de los síntomas respiratorios registrado en HCE. Recuento por mm3. Fuente: historia clínica electrónica.

i3. **Linfocitos** (i3_linfocitos) Cuantitativa discreta. Definida como el valor de linfocitos al ingreso hospitalario o al inicio de los síntomas respiratorios registrados en HCE. Recuento por mm3. Fuente: historia clínica electrónica.

i4. **Lactatodeshidrogenasa** (i4_ldh) Cuantitativa discreta. Definida como el valor de lactato deshidrogenasa al ingreso hospitalario o al inicio de los síntomas respiratorios registrado en historia clínica. Unidades internacionales/litro. Fuente: historia clínica electrónica.

i5. **Proteína C reactiva ultrasensible** (i5_proteina_c) Cuantitativa continua. Definida como valor más alto de proteína C reactiva durante la internación. En mg/litro. Fuente: historia clínica electrónica.

i6. **Urea** (i6_urea) Cuantitativa discreta. Definida como valor de urea al ingreso hospitalario o al inicio de los síntomas respiratorios registrados en historia clínica. En mg/dl. Fuente: historia clínica electrónica.

i7. **Albúmina** (i7_albumina) Definida como valor el primer valor de albúmina durante la internación por neumonía. En gramos/decilitro. Fuente: historia clínica electrónica.

j. Características imagenológicas.

j1. **Radiografía de tórax** (j1_radiografia) Definida como la primera radiografía de tórax registrada en historia clínica durante la internación por neumonía. 1 = normal; 2 = infiltrado bilateral difuso; 3 = infiltrado unilateral; 4 = otro.

j2. **Tomografía de tórax** (j2_tomografia) Definida como imagen en tomografía de tórax registrada en historia clínica durante la internación por neumonía. 1 = infiltrado bilateral difuso; 2 = infiltrado unilateral; 3 = vidrio esmerilado; 4 = otro

Anexo 4. Manual de procedimientos

Responsable	Actividades	Certificación/Entrenamiento
Investigador principal	1. Selección de casos y controles 2. Recolección de datos 3. Validación de datos	1. Médico Clínico 2. Entrenamiento en Buenas prácticas clínicas 3. Procedimientos Operativos estándar del Area de investigacion en Medicina Interna a. Llenado y manejo del CRF POE 005 b. Rechequeo o Navajeo POE 006.

1. Selección de casos y controles

El investigador obtendrán un listado de pacientes potencialmente incluibles en el estudio del repositorio de datos de la Historia Clínica Electrónica (HCE), a través del área de gestión de la información para la investigación del Departamento de Investigación. Esto se realiza con un pedido a mesa de ayuda.

Tanto en casos como en controles, los pacientes serán seleccionados entre episodios de internación de adultos mayores de 18 años con diagnóstico o sospecha de neumonía en el hospital Italiano de Buenos Aires y San justo en el período Enero 2001 hasta septiembre 2017.

Se obtendrán listas validadas de casos y controles en 2 etapas. La primer etapa generará las listas crudas y la segunda las listas validadas. Todos los listados de este estudio estarán disponibles solo para los investigadores del estudio, a los fines del estudio y protegido por clave. De esta manera solo tendrá acceso a los datos de los pacientes el investigador a los fines del estudio y los tratará con máxima confidencialidad.

Primer etapa	Tanto en casos como en controles se generarán listas crudas sin validar (1er etapa) utilizando las estrategias de recuperación de casos del repositorio de datos hospitalario que se describen a continuación en los apartados 1.1.a. Selección de casos y 1.1.b. Selección de controles.
Segunda etapa	En la segunda etapa, se validarán las listas crudas por revisión sistemática de las Historias Clínicas Electrónicas por un especialista en Medicina Interna entrenado que aplicará los criterios de inclusión

	y exclusión. Luego de este proceso se obtendrá una lista validada de casos y controles. Ver apartado 1.2. Validación de lista de casos y controles.

1.1.a. Selección de casos

Para la primera etapa de generación de la lista cruda de casos, se solicitará el número de ID y fecha de episodios de internación de adultos mayores de 18 años con diagnóstico o sospecha de neumonía por Pneumocystis jirovecii en el hospital Italiano de Buenos Aires y San justo en el período Enero 2001 hasta septiembre 2017.

Para realizar la búsqueda en el repositorio de datos se utilizarán distintas fuentes que dependen del repositorio de datos de la HCE: problemas de la HCE, laboratorio y farmacia. Se utilizará un subset de vocabulario controlado cargado como problema en la historia clínica electrónica o diagnóstico en epicrisis. Adicionalmente, se utilizará la base de datos del laboratorio con el objetivo de hallar los estudios de muestras respiratorias con resultado positivo para PCP. Así mismo con el objetivo de ampliar las estrategias de búsqueda se utilizará la base de datos de farmacia para recuperar los pacientes que recibieron tratamiento con Trimetoprima-Sulfametoxazol a dosis altas. Estas distintas estrategias se describen en la siguiente tabla.

Subset de vocabulario controlado o Problema en historia clínica electrónica o Diagnóstico en epicrisis	“PCP” “Pneumocystis” “Pneumocystis Jiroveci” “Pneumocystis Carinii” “Neumonía por PCP” “Neumonía por Pneumocystis” “Sospecha neumonía por PCP” “Infección por PCP” “Infección por Pneumocystis Carinii” “Infección por Pneumocystis Jiroveci” “Neumonía por Pneumocystis Carinii” “Neumonía por Pneumocystis Jiroveci”
Estudios de laboratorio	Búsqueda de ADN de Pneumocystis Carinii por PCR con resultado positivo en cualquier muestra. Búsqueda de Pneumocistis Carinii con resultado positivo en cualquier muestra.
Resultado de laboratorio	LDH mayor a 400 UI/litro
Farmacia	Tratamiento por vía endovenosa con Trimetoprima-Sulfametoxazol igual o más de tres ampollas por día o tratamiento con Pentamidina endovenosa

1.1.b. Selección de controles

Para la primera etapa de la generación de la lista cruda de los controles se solicitará número de ID y fecha de episodios de internación de adultos mayores de 18 años con

diagnóstico o sospecha de neumonía no Pneumocystis jirovecii en el hospital Italiano de Buenos Aires y San justo en el período Enero 2001 hasta septiembre 2017.

Para realizar la búsqueda en el repositorio de datos se utilizará un subset de vocabulario controlado cargado como problema en la historia clínica electrónica o diagnóstico en epicrisis. Estas distintas estrategias se describen en la siguiente tabla.

Subset de vocabulario controlado o Problema en historia clínica electrónica o Diagnóstico en epicrisis	“Neumonía en inmunosuprimido” “Neumonía” “Neumonía aguda” “Neumonía bacteriana” “Neumonía aguda” “Neumonía bilateral” “Infección respiratoria”

Se armará una lista con los potenciales controles y se revisará la historia clínica para incluir a los pacientes inmunodeprimidos no VIH. Posteriormente se macheo por edad y sexo. Los potenciales casos macheados fueron revisados y se confirmó que fueran controles que cumplieran los criterios de neumonía no Pneumocystis jirovecii en pacientes inmunodeprimidos no VIH.

1.1.c. Exclusión de pacientes HIV seropositivos conocidos

Una vez obtenida la lista cruda de casos y controles, se volverá a pedir con nuevo pedido de mesa de ayuda al área de gestión de la información para la investigación del Departamento de Investigación los pacientes HIV seropositivos. Se les enviará la lista de casos y controles para que identifiquen en estos los conceptos que aparecen en la siguiente tabla.

Subset de vocabulario controlado o Problema en historia clínica electrónica o Diagnóstico en epicrisis	“HIV” “SIDA” “Infección por virus de la inmunodeficiencia humana” “Infección asintomática por el virus de la inmunodeficiencia humana” “Síndrome de infección aguda por HIV”
Estudios de laboratorio	Anticuerpos AntiHIV 1 y 2 IGG e IGM por Elisa y/o western Blot para VIH con resultado positivo HIV carga viral (monitor autosensible) resultado con carga viral detectable Resultado de marcador CD4 o Marcador CD8
Farmacia	Indicación de Antirretrovirales

Tanto en la lista de casos como de controles, se excluirán a los pacientes recuperados por las distintas fuentes que cumplan con los criterios de exclusión de infección por HIV que se presentan en la tabla.

1.2. Validación de lista de casos y controles

Al obtener todas las listas solicitadas las mismas se ordenarán en una tabla en la que figure la identificación del paciente y las distintas fuentes en las que ha sido encontrado. Posteriormente se ordenarán los potenciales casos teniéndose en cuenta la cantidad de veces que aparece en cada fuente colocando los que aparecen con mayor frecuencia en las primeras filas y posteriormente el resto en orden decreciente. Un especialista en medicina interna entrenado en la revisión de historia clínicas revisará de manera sistemática cada episodio de internación en la historia clínica electrónica de los potenciales casos. Se iniciará por los potenciales casos que aparecieron en la mayor cantidad de fuentes y luego se continuará en orden decreciente según el número de fuentes que apareció el potencial caso hasta que no se detecte ningún caso. Se evaluarán criterios de inclusión y exclusión de los casos. Con la información obtenida se generará una lista completa validada de los casos y se registrará los pacientes excluidos con sus criterios de exclusión (ausencia de criterios de inclusión o presencia de criterios de exclusión).

Las historias clínicas de los potenciales controles serán evaluados por un especialista en medicina interna entrenado en la revisión de historia clínica Se evaluarán los criterios de inclusión y de exclusión de los controles. Con la información obtenida se generará una lista completa validada de los controles y se registrará los pacientes excluidos.

En ambos casos se excluirán los pacientes HIV positivos utilizando la información solicitada sobre seropositividad para VIH.

2. Recolección de datos

El investigador principal construye un formulario en papel especialmente diseñado para el protocolo. El formulario es completado por el investigador principal quien a partir del listado de pacientes seleccionados evalúa los criterios de inclusión y exclusión de cada uno de los participantes. Se registran los pacientes incluídos y excluídos.

El investigador principal completa los formularios con la información obtenida de la historia clínica electrónica. Se intenta evitar dejar espacios vacíos en el formulario a través del doble chequeo de los mismos por parte del investigador principal. En el caso que no se encuentre la información en la historia clínica la misma se deja vacía y el investigador principal en reuniones de investigación evalúa la necesidad de contactar al paciente en los casos que la información sea de vital importancia para el estudio.

Los formularios son almacenados en el área de investigación por el investigador principal bajo llave y sólo puede tener acceso el investigador principal para mantener la confidencialidad de la información.

3. Verificación/Cargado de datos

El cargado de los datos estará a cargo del investigador principal. El mismo verifica la completitud, coherencia y ausencia de errores de las fichas semanalmente. En caso de que

surjan datos faltantes o dudas, las mismas se discutirán en reuniones de investigación que se realizarán periódicamente a tal fin. Con el objetivo de mantener la confidencialidad, sólo el investigador principal del estudio tendrá acceso a la historia clínica del paciente. Cada error e inconsistencia será corregido con revisión de la historia clínica nuevamente por el ID del paciente. Así mismo, se utilizará cada error e inconsistencia como ejemplo y compartido entre el grupo de investigadores para generar oportunidades de mejora.

4. Circuito de control de calidad

El proceso de selección de los participantes es realizado por el investigador principal a través de múltiples estrategias de búsqueda que tienen como objetivo la detección de los casos y controles. El objetivo de la utilización de múltiples estrategias es minimizar el sesgo de selección de los participantes. Con este fin se utiliza de forma secuencial una estrategia sensible de búsqueda y posteriormente una estrategia específica. Para la estrategia sensible de búsqueda de participantes se utilizan distintas fuentes con el objetivo de capturar los potenciales participantes del estudio. Posteriormente, el investigador principal revisa en forma secuencial cada una de las historias clínicas seleccionadas para aumentar la especificidad de la búsqueda evaluando criterios de inclusión y de exclusión. El objetivo de la utilización de ambas estrategias es minimizar los falsos negativos y positivos. Se registra todo el proceso de selección de los participantes.

Todas las variables se pre-definen, estandarizan y operacionalizan para este estudio. Los formularios en papel y la base de datos se diseñan en concordancia con estas definiciones. Los recolectores son entrenados en el protocolo, manual de procedimientos y cargado de los formularios en dos reuniones destinadas para el entrenamiento del llenado de los formularios. El investigador principal evalúa cada 15 días una ficha de cada recolector con el objetivo de evaluar la calidad de los datos registrados por ese recolector. Se realizan reuniones de investigación en la que se discute la importancia de los datos completos y correctos, se revisa el manual de procedimientos y se da devolución a los recolectores sobre los errores detectados y en caso de no detectarse ningún error se da feedback positivo acerca de su trabajo. En caso de que un recolector tuviese errores significativos se revisa todos los formularios del recolector y se entrena en los errores detectados.

El investigador principal revisa todos los formularios cada 15 días para detectar errores, inconsistencias o respuestas ilegibles en el llenado de cada campo del formulario previo al almacenado de los mismos. En caso de detectar un error o espacio vacío en el formulario el investigador principal revisa nuevamente la historia clínica para intentar corregir o completar el dato. Se realizan reuniones de investigación cada 15 días para discutir los distintos errores detectados y los datos vacíos para prevenir que se cometan los mismos errores por otros integrantes del equipo.

El investigador principal se encarga de llenar la base de datos con la información de los formularios. Para evitar errores y variables vacías en el cargado de los datos se construye una base con restricciones en los campos de ingreso. Se ordenan todas las variables de la base para detectar los datos faltantes y los valores extremos. Los valores extremos se verifican, y los datos faltantes se buscan en la historia clínica del paciente y en el formulario

de papel. Se corrigen los datos de la base según la información encontrada. En caso de no encontrar el dato faltante se analiza cómo dato vacío. En la creación de nuevas variables en la base de datos se chequea y re-chequea los procesos y códigos que crean nuevas variables. Se chequea con cálculo manual para asegurarse de que funciona y se revisa la distribución de las variables. Al finalizar el proceso de validación de la base se cierra la misma para analizar. Se realiza un backup de la base de datos.

En todos los procesos anteriores se mantendrá la confidencialidad de los datos a través del acceso a los mismos por el investigador principal y recolectores de datos. Se protegen los datos según la ley de protección de datos personales (Ley 25.326).

Todo lo descrito anteriormente será documentado en cada uno de sus pasos por el investigador principal. Se reporta los responsables, problemas detectados, la solución, la fecha y las eventuales versiones modificadas.

5. Reporte de datos

Se reportará a los responsables de la entrega de datos del sistema hospitalario un resumen de lo encontrado. Se generará una tabla en excel con los pacientes mal clasificados de acuerdo a los criterios utilizados. En la misma se incluirán los ID de los pacientes y la causa de error de la clasificación. Se guardará la tabla excel con código de seguridad para protección de los datos. Se enviará la tabla a los responsables de la entrega de datos del sistema hospitalario. con el fin de mejorar la clasificación de los pacientes a través de la historia clínica electrónica y bases de datos hospitalarias.

Anexo 5. Detalle de selección de casos y controles

Para la primera etapa de generación de la lista cruda de casos, se solicitó el número de ID y fecha de episodios de internación de adultos mayores de 18 años con diagnóstico o sospecha de neumonía por Pneumocystis jirovecii en el hospital Italiano de Buenos Aires y San justo en el período comprendido entre el 1 de enero 2001 hasta el 30 de septiembre 2017.

Para realizar la búsqueda en el repositorio de datos se utilizaron distintas fuentes que dependen del repositorio de datos de la HCE como se relata en el anexo 4. Con esta información se generó un listado de los potenciales casos. Se verificó que no haya duplicados en la tabla. Calculamos el número de criterios de cada paciente sin tener en cuenta el criterio de laboratorio de LDH. Se revisó desde arriba de la tabla siendo los primeros en revisar los pacientes que tienen más criterios (3) hasta los que tienen 1 criterio. En el grupo de pacientes que cumplian con 3 criterios encontramos que el 100% tenían diagnóstico de neumonía por Pneumocystis jirovecii, seguido de 72% de probabilidad de encontrar un caso de neumonía por Pneumocystis jirovecii en los que cumplian con dos criterios. Descendiendo a 3% de probabilidad de encontrar un caso positivo cuando cumplia un criterio.

En lo que respecta a la selección de los controles. Para la primera etapa de la generación de la lista cruda de los controles se solicitó número de ID y fecha de episodios de internación de adultos mayores de 18 años con diagnóstico o sospecha de neumonía no PCP en el hospital Italiano de Buenos Aires y San justo en el período comprendido entre el 1 de enero 2001 hasta el 30 de septiembre 2017.

Se realizó la búsqueda en el repositorio de datos utilizando un subset de vocabulario controlado cargado como problema en la historia clínica electrónica o diagnóstico en epicrisis. Estas distintas estrategias se describen en el anexo 4.

Se armó una lista con los potenciales controles. Posteriormente se macheo por edad y sexo de los casos. En la primera etapa se buscaron 3 potenciales controles por cada caso. Los potenciales controles macheados fueron revisados manualmente por un especialista en medicina interna y se confirmó que fueran controles que cumplieran los criterios de neumonía no Pneumocystis jirovecii en pacientes inmunodeprimidos no VIH y que no cumplieran con ninguno de los criterios de exclusión. En la primera etapa no se logró encontrar al menos un control para cada caso por lo que el mismo procedimiento se tuvo que repetir hasta lograr encontrar en la mayoría de los casos al menos un control.

Anexo 6. Características de pacientes con trasplante de órgano sólido

Debido a la direccionalidad del efecto del trasplante con respecto al riesgo de Neumonía por Pneumocystis jirovecii, se realizó un análisis adicional no planeado post hoc. Es importante resaltar que en este estudio se compararon pacientes inmunosuprimidos con neumonía por Pneumocystis Jirovecii y pacientes inmunodeprimidos con neumonía por otra etiología. Sin embargo, la mayoría de los estudios en la bibliografía sobre el riesgo de neumonía por Pneumocystis Jirovecii fueron comparados con pacientes inmunodeprimidos que no tenían neumonía. Esta aproximación diferente en este estudio debe tenerse en cuenta al momento de la interpretación de los resultados.

En este anexo 6 se presentan los resultados de este análisis adicional que compara las características de los pacientes con trasplante de órgano sólido en comparación con los pacientes inmunodeprimidos por otra causa. La mediana de edad de los pacientes trasplantados de órgano sólido fue de 55,6 años (38,44 - 61,83 años) mientras que en el grupo inmunodeprimidos no trasplante de órgano sólido fue de 65,18 años (53,4 - 73,75 años). No hay diferencias significativas en el sexo de ambos grupos. En relación al consumo de tabaco el grupo de trasplantados de órgano sólido presenta menos consumo que el grupo de trasplantados (tabaquismo 4,41% (3) vs 14,29% (37), p 0,027).

La comorbilidad más frecuente en los trasplantados de órgano sólido fue la insuficiencia renal crónica 44,12% (30) seguida de la diabetes tipo 1 14,71% (10). Ambas comorbilidades son esperables que sean frecuentes en el grupo de trasplantados de órgano sólido debido a que la causa más frecuente de trasplante de órgano sólido es el trasplante renal. En el grupo de no trasplantados la comorbilidad más frecuente fue la diabetes tipo 2.

La comorbilidad más frecuente en los trasplantados de órgano sólido fue la insuficiencia renal crónica 44,12% (30) seguida de la diabetes tipo 1 14,71% (10). Ambas comorbilidades son esperables que sean frecuentes en el grupo de trasplantados de órgano sólido debido a que la causa más frecuente de trasplante de órgano sólido fue el trasplante renal. En el grupo de no trasplantados la comorbilidad más frecuente fue la diabetes tipo 2 en el 10,04% (26) seguida de la enfermedad renal crónica 8,88% (23) y la EPOC 8,49% (22).

La causa más frecuente de trasplante de órgano sólido fue el trasplante renal 73,02% (46) seguido del trasplante hepático 12,7% (8). Un tercio de los pacientes tenían rechazo de órgano sólido (33,33% (21)). En el grupo de pacientes no trasplantados la enfermedad de base más frecuente fue la enfermedad oncológica en el 54,83% (142) seguida de la enfermedad oncohematológica (26,25% (68)). En lo que respecta a las enfermedades oncológicas y oncohematológicas en el grupo de pacientes trasplantados se observa que solo un paciente tenía cáncer de colon y dos pacientes pacientes tenían Leucemia Mieloide Aguda.

La profilaxis para PCP fue utilizada con más frecuencia en el grupo de trasplantados de órgano sólido (22,06% vs 5,41%, p<0,001). En lo que respecta a los tratamientos recibidos al momento del contacto hospitalario por neumonía, el 80,88% (55) de los pacientes con trasplante de órgano sólido recibieron corticoides, sin embargo, la mediana de dosis de este

fármaco fue menor que la del grupo de inmunodeprimidos no trasplantados de órgano sólido (8 (4-16) vs 20 (10-40), p<0,001). Es importante resaltar que el grupo de trasplante de órgano sólido recibía en el 86,76% (59) una droga inmunosupresora, sin embargo, en el 100% de los casos esta droga es considerada de bajo riesgo para neumonía por PCP. Mientras que el grupo de no trasplantados recibió drogas inmunosupresoras con mayor riesgo de PCP como es el Metotrexate y el Infliximab. Por último, en lo que respecta a las quimioterapias el grupo de no trasplantados recibió tratamiento con Temozolomida que es una droga considerada de mayor riesgo para neumonía por PCP.

En lo que respecta a la mediana de tiempo entre el trasplante de órgano sólido y el diagnóstico de neumonía fue de 275 días (RIQ 72 - 1044 días). Los pacientes que tuvieron neumonía por PCP la mediana de tiempo fue 203.5 (RIQ 58-805 días) mientras que en grupo de neumonía no PCP fue de 380 días (RIQ 109 - 1164 días), p=0,02.

Se calculó el OR crudo de neumonía para PCP en los pacientes con trasplante de órgano sólido OR 0,42 (IC95% 0,22 - 0,78, p 0,007). Es decir, que en los pacientes con neumonía, el tener trasplante de órgano sólido con respecto a los inmunodeprimidos no trasplantados de órgano sólido, tienen menor odds de neumonía por Pneumocysti Jirovecii con respecto al odds de neumonía por otra etiología no Pneumocysti Jirovecii. Esta asociación cruda estadísticamente significativa, deja de ser significativa en el análisis ajustado, con un OR ajustado por potenciales confundidores (edad, insuficiencia renal crónica, diabetes tipo 1, profilaxis PCP, uso de drogas inmunosupresoras, uso de corticoides, presencia de enfermedad oncológica y de enfermedad oncohematológica) de 0,44 (IC95% 0,14 - 1,42, p 0,174).

Tabla s3. Características de la población de trasplantados de órgano sólido y no trasplantados de órgano sólido.

	Trasplante de órgano sólido n=68	**No trasplante de órgano sólido n=259**	**p**
Edad (años)	55,6 (38,44 - 61,83)	65,18 (53,4 - 73,75)	<0,001
Sexo (masculino)	44,12% (30)	50,58% (131)	0,343
Tabaquismo	4,41% (3)	14,29% (37)	0,027
Alcoholismo	0	1,54% (4)	0,302
Diabetes tipo 1	14,71% (10)	0,39% (1)	<0,001
Diabetes tipo 2	13,24% (9)	10,04% (26)	0,448
EPOC	2,94% (2)	8,49% (22)	0,118
Asma	1,47% (1)	0,39% (1)	0,307
Insuficiencia cardiaca	1,47% (1)	0,39% (1)	0,307
Enfermedad renal crónica	44,12% (30)	8,88% (23)	<0,001
Profilaxis PCP	22,06% (15)	5,41% (14)	<0,001
Trasplante de órgano sólido Pulmón Riñón Hígado Corazón	 7,94% (5) 73,02% (46) 12,7% (8) 6,35% (4)	-	-
Rechazo de órgano	33,33% (21)	-	0,163
Enfermedad pulmonar	-	7,34% (19)	-
Enfermedades autoinmunes	-	16,99% (43)	-
Tipo de enfermedades autoinmunes: Vasculitis Polimiositis/Dermatomiositis Lupus Artritis psoriásica	-	 9,3% (4) 9,3 (4) 11,63% (5) 6,98% (3)	-

Otras		62,79% (27)	
Enfermedad oncohematológica	2,94% (2)	26,25% (68)	<0,001
Tipo de enfermedad oncohematológica: Leucemia mieloide Aguda Leucemia Linfoblástica Aguda Linfoma Hodgkin Linfoma no hodgkin Mieloma múltiple Otras	2 (100%)	3,08% (2) 4,62% (3) 3,08% (2) 38,46% (25) 29,23% (19) 21,54% (14)	0,001
Trasplante de médula	-	3,86% (10)	-
Trasplante de células alogénicas	-	50% (5)	-
Enfermedad de injerto contra huésped	-	40% (4)	-
Enfermedad oncológica	1,47% (1)	54,83% (142)	<0,001
Tipo de enfermedad oncológica: Cáncer colorrectal Cáncer de pulmón Cáncer de Próstata Cáncer de riñón y vejiga Cáncer de mama Otros	- 100% (1) - - - -	8,89% (12) 38,52% (52) 4,44% (6) 7,41% (10) 11,85% (16) 28,89% (39)	0,904
Inmunodeficiencia primaria	-	1,16% (3)	-
Tratamientos			
Uso de corticoides	80,88% (55)	54,05% (140)	<0,001
Dosis de corticoides [1]	8 (4-16)	20 (10-40)	<0,001
Inmunosupresión	86,76% (59)	26% (10,08)	<0,001
Tipo de inmunosupresión			

Metotrexate Infliximab Otros inmunosupresores de bajo riesgo neumonía por PCP [2]	0 0 59 (100%)	4 (14,81%) 1 (3,70%) 22 (81,48%)	0,003
Quimioterapia	1,47% (1)	42,86% (111)	<0,001
Tipo de quimioterapia: Temozolamida Ciclofosfamida Otros	 - - 100% (1)	 5,41% (6) 8,11% (9) 86,49% (96)	0,925
Radioterapia	1,47% (1)	13,90% (36)	0,004
Sitio de radioterapia Tórax Cerebro Otra	 100% (1) - -	 25,71% (9) 37,14% (13) 37,14% (13)	0,263
Antecedente de PCP	0	0,39% (1)	0,608

1. Dosis de corticoides en mg. Se presenta mediana y rango intercuartil
2. Inmunosupresores no considerados de alto riesgo para el desarrollo de PCP. En este grupo se incluyeron todas las drogas inmunosupresoras a excepción de Alemtuzumab, Metotrexate, Ibrutinib, Idelalisib e Infliximab.