

UNIVERSIDAD DE CHILE
FACULTAD DE MEDICINA
Escuela de Tecnología Médica



TESIS PROFESIONAL

Para optar al título profesional de Tecnólogo Médico con mención Bioanálisis Clínico; Molecular, Hematología y Medicina Transfusional

**“CARACTERIZACIÓN DE LA NEUMONÍA ADQUIRIDA EN LA
COMUNIDAD POR LEGIONELLA SPP EN ADULTOS
INMUNOCOMPETENTES”**

Alumno/a: Catalina Gutiérrez Rivera

Tutor/a: Vivian Luchsinger Farias

Una firma manuscrita en tinta que parece ser la del tutor/a, Vivian Luchsinger Farias.

Firma

Fecha: 8 de julio de 2022

UNIVERSIDAD DE CHILE
FACULTAD DE MEDICINA
Escuela de Tecnología Médica



TESIS PROFESIONAL

Para optar al título profesional de Tecnólogo Médico con mención Bioanálisis Clínico; Molecular, Hematología y Medicina Transfusional

**“CARACTERIZACIÓN DE LA NEUMONÍA ADQUIRIDA EN LA
COMUNIDAD POR LEGIONELLA SPP EN ADULTOS
INMUNOCOMPETENTES”**

Alumno/a: Catalina Gutiérrez Rivera

Tutor/a: Vivian Luchsinger Farias

Una firma manuscrita en tinta negra, que parece ser la del tutor/a Vivian Luchsinger Farias.

Firma

Fecha: 8 de julio de 2022

ACTA CURSO TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

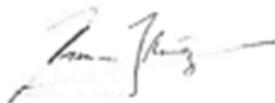
La Srta. **Catalina Belén Gutiérrez Rivera**, estudiante de Tecnología Médica con Mención en Bioanálisis Clínico Molecular, Hematología y Medicina Transfusional, cumpliendo con los requisitos establecidos en el plan de estudio, realizó durante el noveno semestre de la carrera, la Tesis Profesional titulada: **"Caracterización de la neumonía adquirida en la comunidad por Legionella spp en adultos inmunocompetentes"**, dirigida por la **Profa. Vivian Rose Luchsinger** académica del Programa de Virología, Instituto de Ciencias Biomédicas, Facultad de Medicina de la Universidad de Chile.

La Escuela de Tecnología Médica designó para su corrección una Comisión integrada por la: **Profa. María Teresa Ulloa** y el **Prof. Sergio Vargas**, ambos académicos del Programa de Micología y Microbiología, Instituto de Ciencias Biomédicas, Facultad de Medicina de la Universidad de Chile.

La calificación obtenida se detalla a continuación:

Corrector 1 María Teresa Ulloa	6.79	25%
Corrector 2 Sergio Vargas	7.00	25%
Tutor(es) Guía:		
Evaluación Intermedia	7.00	25%
Nota final tutor	7.00	25%
Nota final tesis profesional	6.95	

En consecuencia la estudiante **Catalina Belén Gutiérrez Rivera** aprueba satisfactoriamente la asignatura.



Profa. Rosana Muñoz Videla
Coordinador(a) curso
Trabajo de Investigación



Prof. Hernán Torres
PEC curso
Trabajo de Investigación

Dedicatoria

A mi familia, en especial a mis hermanas y hermanos María José, Valentina, Benjamín y Martín Gutiérrez Rivera por el apoyo, paciencia y motivación para seguir adelante. A mis padres Ana María Rivera y Juan Gutirérez por todo el cariño y amor entregado durante toda mi vida. A mis abuelos y abuelas por siempre creer en mí y hacer que el proceso universitario sea más sencillo.

A todas las mujeres que a lo largo de los años han luchado por una sociedad más justa, respetuosa e inclusiva.

“Conserva celosamente tu derecho a reflexionar, porque incluso el hecho de pensar erróneamente es mejor que no pensar en absoluto”

HIPATIA DE ALEJANDRÍA

Agradecimientos

En el término de esta etapa, en primer lugar quiero agradecer a mi profesora tutora la Dra. Vivian Luchsinger por la paciencia, apoyo, consejos y recomendaciones, todo esto hizo que el proceso fuera más sencillo, pues a pesar de realizar este trabajo de investigación vía remota y con pocos encuentros presenciales, me sentí muy acompañada. Agradecer a mis amigos y amigas por estar para mí cuando los necesito y por hacer mis años en la universidad más llevaderos. También agradecer a mi familia, primas, tías/os y abuelas/os que estuvieron presentes durante todo el proceso y desde sus diferentes espacios me entregaron su ayuda incondicional, amor, consejos, sabiduría y motivación para seguir adelante. A mis padres, hermanos y hermanas por su paciencia, amor, cariño y compañía incondicional. En especial a mis hermanas María José y Valentina, por escucharme en los momentos difíciles, consolarme cuando estaba triste, por las risas y bromas en las largas noches de estudio y por siempre motivarme a ser mejor persona. Gracias por inspirarme a ser una mujer con ideales, no hay palabras para describir todo el amor que tengo por ustedes.

Índice

1. Resumen	7
2. Introducción	8
2.1. Definición y epidemiología	8
2.2. Etiología	8
2.3. Diagnóstico y evaluación de gravedad	9
2.4. <i>Legionella spp.</i> como agente de NAC	10
3. Hipótesis	15
4. Objetivos	15
4.1. Objetivo general	15
4.2. Objetivos específicos	15
5. Materiales y métodos	16
5.1. Pacientes y diseño del estudio	16
5.2. Características clínicas y demográficas de los/las pacientes	16
5.3. Muestras analizadas	17
5.4. Detección de agentes infecciosos	17
5.5. Análisis estadístico	18
6. Resultados	20
6.1. Características generales de los y las pacientes.	20
6.2. Comparación de las variables clínicas, evolución y terapia antibiótica entre adultos/as con NAC con y sin <i>Legionella spp.</i>	33
6.3. Comparación de las variables clínicas y evolución entre adultos/as con NAC con <i>Legionella spp</i> e infección bacteriana no <i>Legionella spp.</i>	38
6.4. Comparación de las variables clínicas, evolución y terapia antibiótica entre adultos/as con NAC con <i>Legionella spp</i> y casos con otras bacterias atípicas.	39
6.5. Comparación de hiponatremia entre adultos/as con NAC, según detección de <i>Legionella spp.</i>	40
6.6. Comparación de hiponatremia entre adultos/as con NAC, según gravedad y detección de <i>Legionella spp.</i>	41
7. Discusión	43
8. Conclusiones	47
9. Anexos	48
9.2. Actas de aprobación y consentimientos informados.	51
10. Bibliografía	68

1. Resumen

Legionella spp. es agente de neumonía adquirida en la comunidad (NAC) en adultos/as, que sólo se diferencia de otros agentes infecciosos en la mayor frecuencia de compromiso multisistémico y gravedad, por lo que sería agente importante de NAC grave. No se ha investigado en casos no graves y la hiponatremia se ha propuesto como predictor independiente de esta etiología. El objetivo de esta tesis fue determinar si la frecuencia de detección de *Legionella spp.* es menor en adultos/as inmunocompetentes no graves hospitalizados/as por NAC respecto a los graves y si la hiponatremia permite la identificación de esta infección bacteriana.

Para esto se realizó un estudio transversal de 771 personas adultas, voluntarias y hospitalizadas por NAC en cuatro hospitales de Santiago, Chile, en 2005-2007, 2012-2015 y 2019-2020, evaluadas por gravedad con las escalas clínicas PSI y CURB-65, evolución y mortalidad. Se detectaron virus y bacterias respiratorias por reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real y antígeno urinario de *Legionella spp.* y *Streptococcus pneumoniae* (Binax®). *Legionella spp.* se detectó en 22/771 (0,02%) adultos/as, en 13/298 (4,36%) graves; 3/262 (1,15%) no graves ($p=0,02$) y en 6/150 (4,0%) moderados. La proporción de pacientes graves fue mayor entre los enfermos/as con *Legionella spp.* que los sin ella (81,25% vs 52,39%; $p=0,02$). Los casos (+) y (-) sólo se diferenciaron en la hiponatremia se detectó en 12/22 (54,55%) casos *Legionella spp.* (+) y en 193/617 (31,38%) de los (-) ($p=0,03$) (AUC= 0,61; 95% IC: 0.43-0.73). *Conclusión: Legionella spp. se detecta con mayor frecuencia en adultos/as con NAC graves que no graves y la hiponatremia es más frecuente en adultos/as con NAC por Legionella spp.*

2. Introducción

2.1. Definición y epidemiología

La neumonía corresponde a una infección aguda del tracto respiratorio inferior y del parénquima pulmonar (1). A nivel mundial, las infecciones respiratorias son la cuarta causa de muerte y la primera de etiología infecciosa, causando cerca de 2,6 millones de muertes en 2017 (2). A nivel nacional, según indica el Ministerio de Salud (MINSAL), durante el año 2017 en Chile, el 16,7% del total de consultas realizadas en atención primaria fueron por patologías respiratorias y el 4% de estas correspondió a neumonía (3). De la población que consultó en Atención Primaria de Salud (APS) con diagnóstico de neumonía, el 40% era ≥ 65 años, el 32% entre los 5 y 65 años y el 28% menor de cinco años (3). De los 17.385.805 de atenciones de urgencia registradas el año 2017, 5.114.471 (29%), correspondió a patologías respiratorias, y en las semanas de mayor demanda, la atención llegó a constituir el 70% de estas atenciones (3). Los adultos/as mayores son el grupo etario con mayor porcentaje de consultas en urgencias por neumonía (3). Con respecto a la mortalidad a nivel nacional, entre las causas generales de muerte durante el año 2016, las patologías respiratorias se situaron en el tercer lugar, con un 9,5% del total de fallecidos/as. La neumonía es la patología respiratoria con mayor peso relativo de defunciones (3) y el mayor número de fallecidos/as por esta causa se encuentra en los mayores de 65 años. Por esta razón, la neumonía es causa importante de mortalidad en la población y determina un elevado índice de hospitalización y uso de recursos sanitarios a nivel nacional (3).

2.2. Etiología

Entre las neumonías, la adquirida en la comunidad (NAC) es causada por microorganismos que son adquiridos fuera del ambiente hospitalario (3). A nivel mundial, los patógenos más frecuentes en adulta/os con NAC son *Streptococcus pneumoniae* y virus respiratorios, como

virus respiratorio sincicial e influenza (4,5,6). Sin embargo, también puede ser ocasionada por patógenos bacterianos atípicos como *Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae* y *Chlamydia pneumoniae* (7).

2.3. Diagnóstico y evaluación de gravedad

El diagnóstico de NAC se sospecha en paciente con fiebre, tos, dificultad respiratoria y malestar y se confirma con la presencia de infiltrado pulmonar de aparición reciente en la radiografía de tórax frontal (8). En la evaluación inicial del/la paciente se debe identificar el patógeno causal y evaluar la gravedad de la enfermedad (9), lo que permitirá definir el pronóstico del enfermo/a y orientar el manejo terapéutico. Para ello se aplican escalas clínicas de gravedad como CURB-65 e índice de gravedad de la neumonía (PSI, por sus siglas en inglés). La primera es propuesta por la British Thoracic Society, y clasifica a las y los pacientes en tres niveles de gravedad en base al puntaje obtenido al evaluar: compromiso de conciencia, uremia, frecuencia respiratoria, presión arterial y edad. Si el/la paciente obtiene puntuaciones 0-1 posee un riesgo bajo de mortalidad (<2,7%) y se recomienda un manejo ambulatorio; los casos con 2 puntos tienen un riesgo intermedio de mortalidad (6,8%) y deben ser considerados para tratamiento supervisado por el hospital, y los enfermos/as con >2 puntos requieren ser tratados en el hospital o UCI por tener un alto riesgo de mortalidad (> 14%) (10). El índice PSI, descrito por Fine y cols en 1997 (11), evalúa 13 elementos de la anamnesis y examen físico, entre las que se encuentran presencia de comorbilidad (neoplasia, enfermedad hepática, insuficiencia cardíaca y renal o accidente cerebrovascular), frecuencia respiratoria, presión arterial sistólica (PAS), temperatura corporal y frecuencia cardíaca y 7 parámetros de laboratorio y radiológicos, entre los que se incluyen las detecciones en sangre del pH, nitrógeno ureico (NUS o BUN, por sus siglas en inglés), sodio, glicemia y efusión pleural (10,12). De esta manera se otorgan puntajes y se

clasifica al paciente dentro de cinco categorías de riesgo: categorías I-II son casos leves y se recomienda manejo ambulatorio, grupo III es moderado y se recomienda un manejo ambulatorio estrecho y las categorías IV-V son graves y se recomienda hospitalizar (10,12).

2.4. *Legionella spp.* como agente de NAC

El género *Legionella spp.* es uno de los patógenos causantes de NAC. Son bacterias gram negativas con forma de bacilo de tamaño 0,3 a 0,9 µm de ancho y de 1,5 a 15 µm de largo, intracelulares y que se multiplican a temperaturas entre 25°C y 42°C, con una temperatura óptima de 35°C (13,14). Estas bacterias se pueden encontrar en ambientes de agua dulce, siendo su principal reservorio el agua, y sobreviviendo dentro de biopelículas en los sistemas de agua de los edificios. Se transmiten por la inhalación de aerosoles del agua contaminada. Se han identificado más de 50 especies y más de 70 serogrupos (13,15). La infección por *Legionella spp.* se puede presentar como dos entidades clínicas diferentes: Fiebre de Pontiac, enfermedad similar a la gripe y autolimitada, y enfermedad del Legionario, que corresponde a una neumonía con componente multisistémico grave, caracterizado por fiebre, tos, disnea, cefalea, mialgias, diarrea y escalofríos (13). Esta última representa una preocupación para los/las profesionales de salud y las personas encargadas del mantenimiento de los sistemas de agua de los edificios de los centros de salud, dada su permanencia en agua dulce (13).

A nivel mundial, la especie *Legionella pneumophila* se detecta en el 2,7% de las NAC, es más frecuente en pacientes mayores de 50 años (16) y el 79% de los casos son causados por la especie *L. pneumophila* serogrupo 1 (13). En Chile, se detectó en el 8,6% de adultos/as inmunocompetentes hospitalizados/as por NAC grave en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), de cuatro hospitales en Santiago (17). En el país, *Legionella spp.* está incluida en los agentes bacterianos bajo vigilancia realizada en el laboratorio de referencia

del Instituto de Salud Pública (ISP), según el artículo 5° del Decreto N°7,12/03/2019, que Aprueba el Reglamento sobre Notificación de Enfermedades Transmisibles de Declaración Obligatoria y su Vigilancia (18).

Legionella spp. causa un cuadro de NAC caracterizado por un síndrome clínico de fiebre, tos, dificultad respiratoria y malestar, que no se diferencia de otros agentes etiológicos, excepto por el compromiso multisistémico (hepático, renal, cardíaco y del sistema nervioso central) que agrava la enfermedad, siendo considerada una enfermedad infecciosa sistémica con un componente pulmonar. Por lo anterior, el compromiso extrapulmonar en un paciente con NAC sugiere la participación de patógenos atípicos como *Legionella spp.* (19). Los y las pacientes con NAC por *Legionella spp.* suelen presentar: compromiso del sistema nervioso central (SNC), presentando cefalea, confusión mental, encefalopatía y letargo; anomalías cardíacas como bradicardia relativa; manifestaciones gastrointestinales, como diarrea acuosa y dolor abdominal; afectación hepática, presentando elevaciones transitorias tempranas o leves de las transaminasas séricas; anomalías renales, con hematuria microscópica y aumento de creatinina; afectación muscular, presentando niveles elevados de enzimas creatinquinasa (CPK, por sus siglas en inglés) y aldolasa; anomalías electrolíticas, como hipofosfatemia e hiponatremia y niveles de Proteína C reactiva (PCR) muy elevadas (>30 unidades) (19,20).

Legionella pneumophila es considerado agente de NAC grave, pues su evolución clínica fue más grave que con las otras etiologías establecidas en el estudio, como *Streptococcus pneumoniae*, *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, virus influenza A, entre otros (17). En este estudio, todos los casos graves por *L. pneumophila* se asociaron con insuficiencia respiratoria rápidamente progresiva y con necesidad de ventilación mecánica invasiva, superando el 39% de los casos por otros agentes. Además, el shock, la insuficiencia renal aguda y la falla multiorgánica fueron más frecuentes en los enfermos/as graves por *L.*

pneumophila y fue más alta la puntuación de Evaluación de Fallo Orgánico Secuencial (SOFA, por sus siglas en inglés), que corresponde a un sistema de evaluación de la aparición y evolución de Fallo Multiorgánico en pacientes en la UCI (17,22), indicando más órganos afectados.

Existen diversas técnicas de diagnóstico de *Legionella spp.* como el aislamiento de la bacteria en el cultivo de muestras biológicas como secreciones respiratorias, tejido pulmonar y sangre, utilizando un medio específico, BCYE α (buffered charcoal yeast extract suplementado con α -cetoglutarato), el cual contiene los elementos requeridos para el crecimiento de la bacteria, entre ellos hierro y cisteína. También existe un medio selectivo suplementado con antibióticos, BMPA (BCYE α suplementado con polimixina, cefamandol y anisomicina). Las placas deben incubarse entre 35-37°C en condiciones de aerobiosis y humedad. A partir del cultivo, se puede identificar, mediante pruebas bioquímicas, inmunofluorescencia con anticuerpos poli o monoclonales, aglutinación en porta o con partículas de látex y amplificación específica del ADN mediante técnicas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR, por sus siglas en inglés) (21). También existe la detección de serogrupo de *L. pneumophila* por inmunofluorescencia directa con anticuerpos monoclonales marcados con fluoresceína, a partir de tejido pulmonar y secreciones respiratorias, observándose en un microscopio de fluorescencia. El diagnóstico serológico detecta anticuerpos específicos en muestras de suero mediante inmunofluorescencia indirecta (IFI), enzimoimmunoensayo (ELISA) o microaglutinación. Estas técnicas tienen limitaciones, pues el crecimiento bacteriano en el medio de cultivo demora 3 a 10-12 días, por lo que es un método difícil de realizar y tedioso, recomendando su uso solo en investigaciones epidemiológicas o estudios de susceptibilidad antimicrobiana. Otras limitaciones de su uso son fallas en la producción de anticuerpos y que un resultado negativo no descarta la infección y uno positivo sólo es presuntivo (21).

En la actualidad se utiliza la detección de antígeno de *L.pneumophila* en orina, por técnicas de enzimoimmunoensayo (EIA) e inmunocromatografía. Esta técnica revolucionó el diagnóstico por su rapidez y confirmación de la infección por *Legionella spp.*, pues durante el episodio neumónico causado por esta bacteria, se libera antígeno específico, un componente soluble del lipopolisacárido de la pared celular de la bacteria, y puede ser detectado en la orina desde el inicio de la sintomatología hasta meses después. La detección por inmunocromatografía es menos compleja que EIA y no requiere de equipamiento específico y se puede realizar de forma individualizada. La ventaja de esta metodología es que entrega resultados rápidos, incluso en menos de 15 minutos, detectando con una sensibilidad del 80-90% al antígeno de *L. pneumophila* serogrupo 1. La detección de antígenos de otros serogrupos dependerá de las características propias de cada antígeno y su capacidad de ser filtrado por la orina y la cantidad excretada (21).

La detección e identificación de *Legionella spp.* como agente causal de NAC es importante porque no responde al esquema terapéutico antibiótico habitual, que está dirigido a los agentes con mayor frecuencia diagnóstica como *S. pneumoniae*, los que son susceptibles a los antimicrobianos β -lactámicos por la composición de su pared celular. Al contrario, los patógenos atípicos, como *Legionella spp.* son gram negativos, por lo mismo no poseen una pared celular bacteriana susceptible al esquema habitual y además es intracelular, por lo que los antimicrobianos que los inhiben o erradican son aquellos que interfieren con las enzimas de síntesis de proteínas intracelulares del tipo de las quinolonas (19).

En resumen, la neumonía adquirida en la comunidad es causa importante de consulta médica, de hospitalización y de mortalidad, comprometiendo recursos sanitarios a nivel nacional. *Legionella pneumophila* es un agente de NAC, generando cuadros clínicos y radiográficos indistinguibles de otros agentes, excepto por su asociación con cuadros de mayor gravedad. Se ha postulado a la hiponatremia como un predictor independiente de

NAC por *Legionella spp.* y poco se ha investigado sobre la frecuencia de detección de esta bacteria en adultos/as inmunocompetentes con NAC no graves. Por esto, el propósito de esta investigación es determinar la frecuencia de detección de *Legionella spp.* en adultos/as con NAC y su caracterización clínica y de parámetros de laboratorio.

3. Hipótesis

La detección de *Legionella spp* en adultos/as inmunocompetentes hospitalizados/as con NAC se asocia a gravedad e hiponatremia.

4. Objetivos

4.1. Objetivo general

Determinar si la detección de *Legionella spp* en adultos/as inmunocompetentes hospitalizados/as con NAC se asocia a gravedad e hiponatremia.

4.2. Objetivos específicos

- Comparar la detección de *Legionella spp.* en adultos/as inmunocompetentes hospitalizados/as con NAC graves y no graves.
- Caracterizar la presentación clínica y los parámetros de laboratorio general de adultos/as inmunocompetentes hospitalizados/as por neumonía adquirida en la comunidad por *Legionella spp.* y por otros agentes infecciosos.
- Evaluar la asociación entre la detección de *Legionella spp.* y la hiponatremia en adultos/as inmunocompetentes hospitalizados/as con NAC.

5. Materiales y métodos

5.1. Pacientes y diseño del estudio

Se realizó un estudio transversal y observacional en 771 adultos/as ≥ 18 años hospitalizados/as por neumonía adquirida en la comunidad en alguno de los cuatro centros de salud de Santiago de Chile incluidos en el estudio: Hospital Clínico Universidad de Chile (HCUCH), Hospital San José (HSJ), Hospital Doctor Lucio Córdova (HLC) y Clínica Santa María (CSM), durante los años 2005-2015 y 2019-2020. El diagnóstico de NAC se realizó por cuadro clínico compatible y radiología de tórax donde se observó la presencia de infiltrado reciente en los pulmones. Los criterios de exclusión fueron: hospitalización menor a 30 días, presencia de enfermedades inmunodeficientes, como VIH/SIDA, tratamiento con corticoides, diálisis entre otros. Los y las participantes accedieron voluntariamente a participar en el estudio firmando el consentimiento informado respectivo que se adjunta en Anexos. Los/las pacientes fueron enrolados para los proyectos de investigación FONDECYT número 1171643, 1121025, 1050735 y FONIS SA04I2084, desarrollados en el laboratorio de virus respiratorios del Programa de Virología, ICBM, Facultad de Medicina de la Universidad de Chile y en los cuales la directora de esta tesis, Dra. Vivian Luchsinger, era investigadora responsable o coinvestigadora. Cada proyecto fue aprobado por el Comité de Ética de Investigación en Seres Humanos de la Facultad de Medicina de la Universidad de Chile, el Comité Ético o de Investigación del Hospital Clínico de la Universidad de Chile y el Comité Ético Científico del Servicio de Salud Metropolitano Sur. Los documentos que certifican esta aprobación se adjuntan en documentos anexos.

5.2. Características clínicas y demográficas de los/las pacientes

Los datos al ingreso hospitalario de cada paciente enrolado se obtuvieron de la ficha clínica correspondiente, incluyendo: datos de identificación, examen físico, antecedentes de salud,

historial clínico, exámenes, y evolución (frecuencia respiratoria, creatinina en sangre, pulso cardiaco, presión arterial, temperatura, pH, saturación de O₂, glicemia, hemograma, sodio plasmático, proteína C reactiva, LDH, PCO₂ y nitrógeno ureico en sangre (NUS). Se definió hiponatremia con un valor < 135 mEq/L (23). La gravedad de cada paciente se determinó mediante las escalas clínicas CURB-65 y PSI (10,11,12). El registro de muerte hasta 30 días post alta se obtuvo mediante certificado de defunción del Registro Civil.

5.3. Muestras analizadas

- Muestras respiratorias para detectar el agente infeccioso en el/la paciente: torulados y/o aspirados nasofaríngeos.
- Muestras de orina que se recolectó en frasco de tapa roja y boca ancha, para estudiar *Streptococcus pneumoniae* y *Legionella spp.*
- Muestras de sangre venosa periférica para el hemograma, evaluando hematocrito (%), glóbulos blancos (nº/mm³), neutrófilos (%), linfocitos (%), plaquetas (nº/mm³) y velocidad de eritrosedimentación (VHS) (mm/h). en un hemocontador DIRUI®.

Las muestras biológicas fueron obtenidas por personal de enfermería y/o kinesiología de cada hospital.

5.4. Detección de agentes infecciosos

- En las muestras respiratorias se realizó extracción de ácidos nucleicos con tiocianato de guanidinio-fenol-cloroformo o Favorprep™ Viral Nucleic Acid Extraction (Favorgen®). En ellos se estudió la presencia de *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydomphila pneumoniae* y de los siguientes virus respiratorios: virus respiratorio sincicial (VRS), parainfluenza (PIV), adenovirus (ADV), influenza A/B,

metapneumovirus (hMPV), coronavirus humano (HCoV 229E; HCoV OC43, HCoV-NL63, y HCoV-HKU1), bocavirus humano y rinovirus, mediante una reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real con transcripción inversa (RT-PCR por sus siglas en inglés) utilizando los kits ARVI Screen Real-TM1, Influenza A,B Real-TM1 (Sacace Biotechnologies o Argene) y/o Luminex xTAG1 Panel Viral Respiratorio FAST v2 (Luminex1 Corp., Canadá), según instrucciones del fabricante.

- En la muestra de orina se estudió la presencia de antígenos de *Streptococcus pneumoniae*, mediante la metodología Binax®.

5.5. Análisis estadístico

Para el análisis se utilizó una base de datos construida con el programa Microsoft Excel. Se realizó un análisis descriptivo de datos de identificación, antecedentes de salud, historial clínico, examen microbiológico y evolución de los/las 771 pacientes que participaron en el estudio (Tabla 1 de Anexos). Las variables cualitativas se describieron mediante la frecuencia de pacientes con y sin la variable en estudio con respecto al total de casos estudiados con la variable analizada y se compararon mediante la prueba de Fisher en el programa en línea Quickcalc. En cuanto a las variables cuantitativas, se describieron mediante la mediana y rango intercuartílico y se compararon mediante la prueba T, en datos con distribución normal, y la prueba Mann-Whitney en caso contrario, utilizando el programa Graph Prism 9.3.1. Se aplicó la prueba de Shapiro-Wilk para evaluar si los datos presentaban distribución normal.

Se obtuvo el valor del Área bajo la Curva (AUC, por sus siglas en inglés) de la curva ROC (receiver operating characteristic curve), para evaluar a la hiponatremia como marcador de la infección bacteriana por *Legionella spp.*, considerando el valor de 1 como capacidad discriminativa entre aquellos/as con y sin *Legionella spp.* (24, 25).

Las variables se compararon entre adultos/as con NAC con detección de *Legionella spp.*,

respecto a pacientes sin *Legionella spp*; enfermos/as con infección bacteriana no *Legionella spp.* y casos con otras bacterias atípicas (*Mycoplasma pneumoniae* y *Chlamydothila pneumoniae*). Se utilizó el programa Graph Prism 9.3.1 y se consideró estadísticamente significativo un valor de $P < 0,05$.

6. Resultados

6.1. Características generales de los y las pacientes.

En el estudio participaron 771 pacientes, 405 de los cuales eran hombres (52,60%) y 365 mujeres (47,40%), presentando una mediana de edad de 66 años (Tabla 1), estando hospitalizados/as 745 (96,63%) enfermos/as y 26 con tratamiento ambulatorio (3,37%). La procedencia según centro de salud fue: 380 (51,08%) pacientes atendidos/as en el Hospital Clínico Universidad de Chile, 289 (38,84%) en el Hospital Doctor Lucio Córdova, 69 (9,27%) en el Hospital San José y 6 (0,81%) en la Clínica Santa María. Los enfermos/as que residían en asilo eran 59 (9,61%) y 555 (90,39%) no (157 pacientes sin dato).

Tabla 1

Características generales de 771 adultos/as con neumonía adquirida en la comunidad y según detección de Legionella spp.

Característica	Detección de <i>Legionella spp</i>			Valor p*
	Pacientes con NAC	Positivo	Negativo	
N	771	22	712	
Edad, mediana/n (rango)	66/755 (18-95)	68/22 (37-91)	67/696 (18-95)	0,630
Hombre, n (%)	405 (52,6)	14 (63,64)	375 (52,74)	0,387
Mujer, n (%)	365 (47,40)	8 (36,36)	336 (47,26)	0,387
Vacuna anti Influenza, n (%)	138 (35,20)	4 (3,13)	124 (96,88)	0,465
Vacuna anti <i>S. pneumoniae</i> , n (%)	50 (12,69)	4 (8,33)	44 (91,67)	0,013

Tabaquismo, n (%)	231 (40,17)	11 (50)	214 (30,97)	0,065
Alcoholismo, n (%)	68 (9,08)	2 (9,09)	63 (9,12)	1
Hospitalización, n (%)	745 (96,63)	22 (100)	686 (96,35)	
Ambulatorio, n (%)	26 (3,37)	0	26 (3,65)	
Evolución menor a 7 días, n (%)	460 (65,62)	11 (52,38)	448 (69,24)	0,164

Nota. *Valor p obtenido al comparar los/las pacientes con y sin *Legionella spp.* mediante la prueba de Fisher.

Se evaluaron como graves a 165 (23,58%) enfermos/as según CURB-65 (≥ 3 puntos) y 315 (41,9%) según PSI (grupos 4 y 5) y como no graves a 535 (76,42%) por CURB-65 (<3 puntos) y 432 (58,1%) por PSI (grupos 1 y 2) y moderados según PSI (grupo 3) 157 (21,02%). De acuerdo a la evolución, 77 (10,46%) enfermos/as fallecieron y 135 (17,51%) fueron hospitalizados/as en Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) (Tabla 2). Los signos vitales se observan en la Tabla 3.

Tabla 2

Características de evolución de 771 adultos/as con neumonía adquirida en la comunidad y según detección de Legionella spp.

Característica	Detección de <i>Legionella spp</i>			Valor p*
	Pacientes con NAC	Positivo	Negativo	
N	771	22	712	
UCI, n (%)	135 (17,51)	9 (50)	118 (19,97)	0,005

Días de hospitalización, mediana/ n (rango)	7/640	10/18 (3-25)	7/586 (0-157)	0,035
Días de evolución, mediana/ n (rango)	5/726	6,5/22 (1-14)	5/667 (0-30)	0,083
Requerimiento de oxigenoterapia, n (%)	201 (51,67)	7 (87,5)	177 (51,45)	0,069
Necesidad de ventilación mecánica, n (%)	111 (15,93)	6 (30)	103 (16,09)	0,120
Shock, n (%)	68 (9,87)	4 (21,05)	58 (9,16)	0,096
Sepsis, n (%)	99 (24,26)	4 (57,14)	85 (23,35)	0,059
Hipotensión, n (%)	135 (19,26)	6 (31,58)	120 (18,6)	0,228
Progresión radiológica, n (%)	52 (7,54)	5 (25)	45 (7,11)	0,013
Fallecimiento, n (%)	77 (10,46%)	5 (23,81)	63 (9,29)	0,044

Nota. Unidad de Cuidados Intensivos (UCI). *Valor p obtenido al comparar los/las pacientes con y sin *Legionella spp.* mediante la prueba de Fisher.

Tabla 3

Parámetros de examen físico al ingreso hospitalario de 771 adultos/as con neumonía adquirida en la comunidad y según detección de Legionella spp.

Características	Detección de <i>Legionella spp.</i>			Valor p*
	Pacientes con NAC	Positivo	Negativo	
N	771	22	712	
Temperatura (C°), mediana/ n (rango)	36,8/741 (35-41)	38,4/22 (35,3-41)	36,8/682 (35-41)	0,006

Pulso cardiaco (lpm), mediana/ n (rango)	94/739 (17-180)	102/21 (63-145)	94/682 (17-180)	0,196
Presión arterial sistólica (mmHg), mediana/ n (rango)	123/686 (52-253)	121/17 (90-168)	123/632 (52-253)	0,762
Presión arterial diastólica (mmHg), mediana/ n (rango)	69,5/686 (26-139)	65,5/18 (40-93)	70/631 (26-139)	0,294
Frecuencia respiratoria (rpm), mediana/ n (rango)	22/661 (12-58)	23/19 (18-48)	22/608 (12-58)	0,167
Saturación de O ₂ (%), mediana/ n (rango)	94/677 (40-100)	94/22 (40-97)	94/621 (47-100)	0,957

Nota. *Valor p obtenido al comparar los/las pacientes con y sin *Legionella spp.* mediante la prueba de prueba Mann-Whitney.

El 90,66% de los enfermos/as (n=466) estudiados presentaban alguna comorbilidad, siendo la más frecuente la Hipertensión arterial (HTA) (Tabla 4). La insuficiencia, ya sea respiratoria, renal o cardíaca, estaba presente en 300 (40,54%) de los/las pacientes (Tabla 4). Los valores de los parámetros de laboratorios de los/las pacientes con NAC participantes del estudio se observan en la tabla 5 y la evolución clínica en la Tabla 6.

Tabla 4

Comorbilidades diagnosticadas en 771 adultos/as con neumonía adquirida en la comunidad y según detección de Legionella spp.

Detección de <i>Legionella spp</i>				
	Pacientes con NAC	Positivo	Negativo	Valor p*
Comorbilidad, n (%)	466 (90,66)	13 (3,01)	419 (96,99)	1
HTA, n (%)	155 (50,16)	4 (2,99)	30 (97,01)	0,442
EPOC, n (%)	173 (23,32)	5 (3,05)	156 (96,95)	1
Desnutrición, n (%)	166 (21,30)	0	6 (100)	
Diabetes, n (%)	160 (21,30)	5 (3,42)	141 (96,58)	0,789
Enfermedad neurológica, n (%)	90 (12,10)	1 (3,05)	85 (96,05)	0,502
Fibrosis pulmonar, n (%)	20 (8,73)	1 (5,569)	17 (94,44)	0,443
Asma, n (%)	50 (6,75)	2 (4,26)	45 (95,74)	0,652
Neoplasia, n (%)	39 (5,26)	2 (5,26)	36 (94,74)	0,334
Daño hepático, n (%)	30 (4,04)	2 (7,14)	26 (92,86)	0,215
Cardiopatía coronaria, n (%)	11 (2,70)	0	9 (100)	
Insuficiencia, n (%)	300 (40, 54)	14 (4,95)	269 (95,05)	0,009

Respiratoria, n (%)	194 (26,01)	11 (5,95)	174 (94,05)	0,002
Cardiaca, n (%)	127 (17,07)	5 (4,17)	115 (95,83)	0,400
Renal, n (%)	42 (5,68)	0 (0)	37 (100)	

Nota. Enfermedad obstructiva crónica (EPOC) e Hipertensión arterial (HTA). *Valor p obtenido al comparar los/las pacientes con y sin *Legionella spp.* mediante la prueba de Fisher.

Tabla 5

Valores de parámetros de laboratorio de 771 adultos/as con neumonía adquirida en la comunidad y según detección de Legionella spp.

Característica	Detección de <i>Legionella spp</i>			Valor p
	Pacientes con NAC	Positivo	Negativo	
n	771	22	712	
pH, mediana/n (rango)	7,41/590 (6,94-7,6)	7,42/19 (7,24-7,53)	7,41/537 (6,94-7,6)	0,357
Glicemia (mg/dL), mediana/n (rango)	122/571 (22-546)	112/18 (75-225)	123/517 (22-546)	0,217
Sodio plasmático (mEq/L), mediana/n (rango)	137/674 (111-198)	134/22 (115-148)	137/617 (111-198)	0,059
NUS (mg/dL), mediana/n (rango)	20/694 (3-157,7)	26,5/22 (7-56)	19/636 (3-157,7)	0,075
PCR (mg/L), mediana/n (rango)	182/654 (2-929)	303/22 (21-569)	170,9/600 (2-929)	0,0002

LDH (UI/L), mediana/n (rango)	417/387 (27-3.425)	641/16 (204-2.823)	398,5/348 (27-3.425)	0,006
Creatinina (mg/dL), mediana/n (rango)	0,93/705 (0,1-16,2)	1,1/21 (0,2-2,5)	0,9/647 (0,1-16,2)	0,308
pCO ₂ (mmHg), mediana/n (rango)	34/588 (13-117)	31,5/20 (24-62)	34/533 (13-117)	0,161

Hemograma

Hematocrito (%), mediana/n (rango)	38,1/705 (14,5-68,4)	39/22 (26,7-48)	38,15/648 (14,5-68,4)	0,590
Glóbulos blancos (n ^o /mm ³), mediana/n (rango)	15.260/721 (1.300-68.200)	13.800/22 (6.160-25.760)	13.180/662 (1.300-68.200)	0,806
Plaquetas (n ^o /mm ³), mediana/n (rango)	233.000/696 (138-1.035.000)	219.000/21 (294.000-499.000)	235.000/641 (138-1.035.000)	0,557
Linfocitos (%), mediana/n (rango)	11/504 (1-85)	6,5/18 (1-33)	11/462 (1-85)	0,031
Neutrófilos (%), mediana/n (rango)	78/510 (9-97)	81,5/18 (58-93)	78/468 (9-97)	0,230
VHS (mm/h), mediana/n (rango)	52/446 (1-151)	78/17 (17-120)	51,5/406 (1-151)	0,087

Nota. NUS: Nitrógeno ureico en sangre, PCR; Proteína C reactiva, LDH: Lactato deshidrogenasa y VHS: Velocidad eritrosedimentación. *Valor p obtenido al comparar los/las pacientes con y sin *Legionella spp* mediante la prueba de prueba Mann-Whitney.

Tabla 6

Características y evolución clínica de 771 adultos/as con neumonía adquirida en la

comunidad y según detección de *Legionella spp.*

Detección de <i>Legionella spp</i>				
Característica	Pacientes con NAC	Positivo	Negativo	Valor p*
N	771	22	712	
Tos, n (%)	663 (89,84)	18 (85,71)	613 (90,01)	0,461
Desorientación, n (%)	166 (23,38)	8 (38,10)	147 (22,48)	0,112
Alteración de conciencia, n (%)	170 (24,39)	9 (42,86)	150 (23,47)	0,064
Necesidad de ventilación mecánica, n (%)	111 (15,93)	6 (30)	103 (16,09)	0,120
Requerimiento de oxigenoterapia, n (%)	201 (51,67)	7 (87,5)	177 (51,45)	0,069
Expectoración, n (%)	552 (75,31)	17 (77,27)	509 (75,41)	1
Sospecha de aspiración, n (%)	67 (9,52)	0	62 (9,57)	
Focos a distancia, n (%)	7 (1,04)	1 (5,26)	4 (0,649)	0,140
Patrón radiológico				
Intersticial, n (%)	117 (15,92)	0	109 (16,08)	

Condensación, n (%)	546 (74,29)	18 (85,71)	503 (74,19)	0,312
Mixto, n (%)	72 (9,80)	3 (14,29)	66 (9,73)	0,452
Número de lóbulos comprometido, mediana/ n (rango)	1/696 (1-5)	1/21 (1-4)	1/640 (1-5)	0,882
Insuficiencia respiratoria, n (%)	220 (30,86)	11 (55)	200 (30,49)	0,026
Falla hepática, n (%)	20 (2,93)	3 (15,79)	14 (2,56)	0,015
Insuficiencia renal aguda, n (%)	123 (17,60)	9 (42,86)	105 (16,38)	0,004
Derrame pleural, n (%)	143 (20,46)	3 (14,29)	129 (20,09)	0,780
Derrame pleural complicado, n (%)	23 (3,35)	0	20 (3,17)	ND
Derrame pleural no complicado, n (%)	69 (19,66)	4 (57,14)	58 (18,89)	0,030
Dolor pleurítico, n (%)	284 (39,55)	9 (45)	261 (39,49)	0,647

Nota. *Valor p obtenido al comparar los/las pacientes con y sin *Legionella spp* mediante la prueba de prueba Fisher.

En relación a la presencia de patógenos respiratorios, se detectó un agente en 501/771 casos (64,98%), en 145 de los cuales fue una bacteria (18,81%), en 228 un virus (29,57%) y en 128 (16,60%) ambos tipos de agentes (infección mixta). No se detectó algún patógeno respiratorio en 270/771 (35,02%) pacientes. *Legionella spp.*, se identificó en 22/771

pacientes (2,85%). Considerando los 273 enfermos/as con infección bacteriana, incluyendo aquellos sólo con bacterias y las mixtas, la bacteria que se detectó mayoritariamente fue *S. pneumoniae*, identificándose en 168 casos (61,54%). *Mycoplasma pneumoniae* se identificó en 34/273 (12,45%) casos y *Chlamydomphila pneumoniae* en 30/273 (10,99%) (Tabla 7). De los/las 356 pacientes que presentaron algún agente viral, el virus Influenza fue el más frecuente, detectándose en 88 (24,72%) pacientes (Tabla 8).

Tabla 7

Distribución de 273 de adultos/as con neumonía adquirida en la comunidad según detección de bacterias.

	Solo bacterias (n=143)		Infección mixta (n=128)	Total	
	Una	≥ 2		n	%
<i>Legionella spp.</i>	13	4	5	22	8,06
<i>M. pneumoniae</i>	14	6	14	34	12,45
<i>S. pneumoniae</i>	74	9	85	168	61,54
<i>C. pneumoniae</i>	14	6	10	30	10,99
<i>H. influenzae</i>	6	0	0	6	2,20
<i>Pseudomona</i>	0	1	0	1	0,37
<i>M. catarrhalis</i>	2	3	1	6	2,20
<i>S. aureus</i>	2	1	3	6	2,20

BGN	1	2	2	5	1,83
<i>Streptococcus Grupo B</i>	0	0	1	1	0,37
SAMR	1	0	1	2	0,73
<i>K. pneumoniae</i>	0	0	1	1	0,37
Bacteria sin identificar	5	0	14	19	6,96
Subtotal de casos con bacterias	164*			301*	

Nota. *El total corresponde a detecciones bacterianas y es mayor que el total de 273 pacientes estudiados porque en algunos enfermos/as se detectó más de una. El porcentaje fue obtenido con un total de 273. BGN: Bacilos gram negativos y SAMR: *S. aureus metilino* resistente.

Tabla 8

Distribución de 356 adultos/as con neumonía adquirida en la comunidad, según detección de virus.

	Solo viral (n=227)			Infección mixta (n=128)	
	Uno	≥ 2		n	%
Flu A	43	8	15	66	18,54
Flu B	13	3	6	22	6,18
RV	22	13	29	64	17,98

VRS	28	13	22	63	17,70
ADV	4	7	7	18	5,06
hMPV	15	10	24	49	13,76
PIV	15	9	16	40	11,24
RV	13	2	9	24	6,74
Boca	7	4	1	12	3,37
CoV	6	3	18	27	7,58
Virus sin identificar	4			4	1,12
Subtotal de casos con virus	242*			389*	

Nota. *El total de detecciones virales es superior al número de casos (356) porque en algunos pacientes se detectó más de un virus. El porcentaje fue obtenido con un total de 356. Flu A: Virus Influenza A, Flu B: Virus Influenza B, RHINO: Rinovirus, VRS: Virus Respiratorio Sincicial, ADV: Adenovirus, hMPV: Metapneumovirus humano, PIV: Parainfluenza, RV: Rinovirus, Boca: Bovirus humano, CoV: Coronavirus humano.

El antibiótico administrado con mayor frecuencia en los/las pacientes fue cefalosporina, seguido de macrólidos y quinolonas (Tabla 9).

Tabla 9

Terapia antibiótica de 771 adultos/as con neumonía adquirida en la comunidad y según detección de Legionella spp.

Característica	Pacientes con NAC	Positivo	Negativo	Valor p***
Familia de Antibióticos				
Cefalosporina, n (%)	596 (38,4)	14 (63,64)	160 (78,65)	0,113
Macrólidos, n (%)	256 (16,49)	6 (27,27)	218 (30,62)	0,818
Penicilina, n (%)	170 (10,95)	6 (27,27)	136 (19,1)	0,407
Quinolonas, n (%)	374 (24,1)	17 (77,27)	353 (49,58)	0,015
Antiviral, n (%)	73 (4,7)	1 (4,55)	66 (9,27)	0,711
Carbapenem, n (%)	10 (0,64)	0	8 (1,12)	ND
Cotrimoxazol, n (%)	3 (0,19)	0	3 (0,42)	ND
Clindamicina, n (%)	28 (1,8)	1 (4,55)	27 (3,79)	0,580
Vancomicina, n (%)	11 (0,71)	1 (4,55)	8 (1,12)	0,240
Aminoglucósidos, n (%)	11 (0,71)	2 (9,09)	7 (0,98)	0,027
Otros, n (%) **	20 (1,29)	1 (4,55)	18 (2,53)	0,443
Tratamiento inadecuado, n (%)	23 (3,35)	7 (38,89)	155 (24,49)	0,171

Nota. *Los casos que recibieron alguna familia de antibióticos se contaron como un caso individual. ** Incluye a Colistin, Linezolid, Metronidazol y Tavanic. ***Valor p obtenido al comparar los/las pacientes con y sin *Legionella spp* mediante la prueba de prueba Fisher.

El 67,89% de los adultos/as con NAC en el HCUCH recibió antibióticos de la familia de las

cefalosporinas; 66,05% quinolonas; 21,84% penicilina; 16,05% macrólidos; 9,47% antiviral; 3,16% clindamicina; 2,37% aminoglucósidos; 1,84% vancomicina; 1,58% otros (Colistin, Linezolid, Metronidazol y Tavanic); 0,79% carbapenem y 0,79% cotrimoxazol. En el HLC el 92,39% de los adultos/as con NAC recibieron cefalosporinas; 64,01% macrólidos; 28,03% penicilina; 16,61% quinolonas; 10,38% antiviral; 5,54% clindamicina; 3,11% otros y 0,35% aminoglucósidos, en este centro los/las pacientes no recibieron vancomicina ni cotrimoxazol. En el HSJ, el 92,75% de los casos recibió cefalosporina; 73,91% quinolonas; 8,7% macrólidos; 8,7% antiviral; 7,25% carbapenem; 5,80% penicilina; 5,80% vancomicina; 5,80% otros; 1,45% aminoglucósidos. En este centro los enfermos/as no recibieron clindamicina ni cotrimoxazol. Por último, en la CSM, el 83,33% de los adultos/as con NAC recibieron cefalosporinas; 66,67% quinolonas; 33,33% penicilina y 16,67% antiviral. Los/las enfermos no recibieron macrólidos, carbapenem, cotrimoxazol, clindamicina, vancomicina, otros ni aminoglucósidos

6.2. Comparación de las variables clínicas, evolución y terapia antibiótica entre adultos/as con NAC con y sin *Legionella spp.*

La procedencia de adultos/as con *Legionella spp.* según centro de salud fue 15 (68,18%) pacientes atendidos en el Hospital Clínico Universidad de Chile y 7 (31,82%) en el Hospital Doctor Lucio Córdova. En 13 de los 22 (59,09%) adultos/as con NAC con *Legionella spp.*, esta bacteria fue el único agente detectado, en 5 (22,72%) casos era una infección mixta con virus y en 4 (18,18%) coinfección con otras bacterias (Tabla 10).

Las características clínicas y de examen físico fueron similares entre los/las pacientes con y sin *Legionella spp.* (Tablas 1 y 3). De los adulta/os con *Legionella spp.* 8 (36,36%) casos

fueron graves y 14 (63,64%) no según la escala CURB-65, mientras que en aquellos sin la bacteria 146 (22,78%) casos fueron graves y 495 (77,22%) no graves, diferencia que no es significativa ($p=0,194$). Sin embargo, según gravedad PSI, la proporción de graves fue mayor entre los/las enfermos con esta bacteria que los sin ella (81,25% vs 52,39%; $p=0,02$) y adicionalmente, *Legionella spp.* se detectó en 13 (4,36%) adultos graves; 3 (1,15%) no graves ($p=0,02$) y en 6/150 (4,0%) moderados. De igual forma, fue mayor entre los casos positivos, la proporción de fallecido/as (23,81% vs 9,29%; $p=0,04$), de ingresados a la UCI (40,91% vs 16,57%; $p<0,05$), como el número de días de hospitalización (medianas= 10 días v/s 7 días; $p=0,03$) y la temperatura al ingreso (medianas= 38,4 C° v/s 36,8; $p<0,05$) (Tabla 2 y 4). Por el contrario, la proporción de pacientes que recibieron la vacuna anti *S. pneumoniae* fue menor en los infectados/as con *Legionella spp.* (8,33%) que en los/las que no tienen esta bacteria (1,31%) ($p=0,01$) (Tabla 1).

Tabla 10

Distribución de agentes bacterianos y virales en 22 pacientes con NAC por Legionella spp.

Pacientes con <i>Legionella spp</i> (n=22)		
	n	%
Infección bacteriana		
≥ 2	4	18,18
<i>S. pneumoniae</i>	2	
<i>M. pneumoniae</i>	1	
<i>M. catarrhalis</i>	1	
Infección mixta	5	22,72

Virus	
Flu A	1
VRS	2
RV	1
hMPV	1

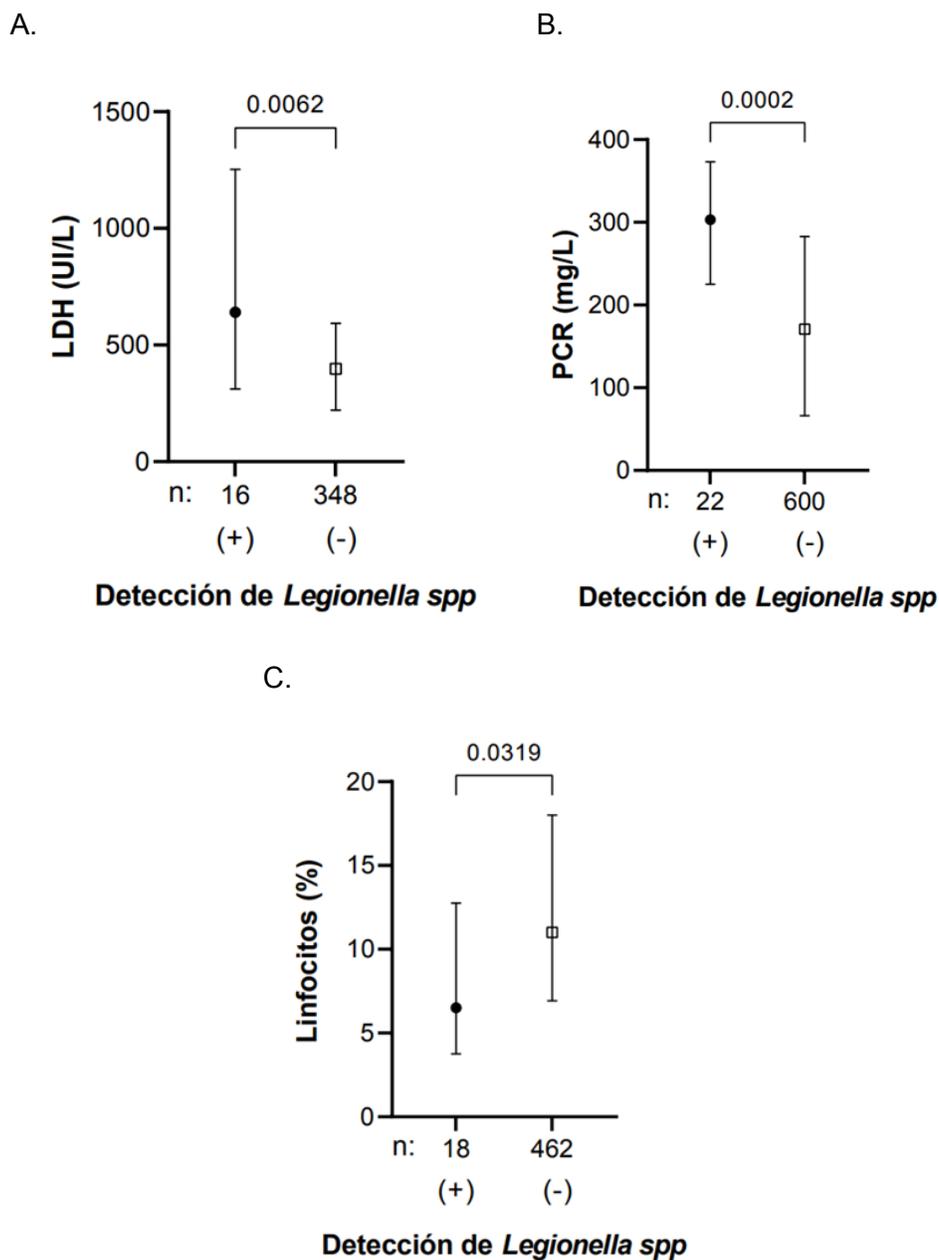
Nota. Flu A: Virus Influenza A, RV: Rinovirus, VRS: Virus Respiratorio Sincial y hMPV: Metapneumovirus humano.

Alguna comorbilidad estuvo presente en 13 de los/las pacientes con *Legionella spp.* (92,86%) en 419 (90,50%) de los sin esta bacteria. La frecuencia de detección de *Legionella spp.* fue similar en los/las pacientes con y sin comorbilidad y entre los/las con y sin antecedentes de alcoholismo y tabaquismo, excepto la significativa mayor proporción de casos con *Legionella spp.* en los/las enfermos con insuficiencia respiratoria, renal o cardiaca respecto a los sin esta alteración (14 (4,95%) vs 6 (1,43%); $p < 0,05$) (Tabla 4).

Sólo en tres de los parámetros de laboratorios estudiados se detectaron diferencias significativas entre los/las pacientes con y sin *Legionella spp.* (Tabla 5), siendo superiores en los primeros los valores de LDH (medianas =641 UI/L vs 398,5 UI/L; $p < 0,05$) y PCR (medianas=303 mg/dL vs 170,9 mg/dL; $p < 0,05$), (figura 1) e inferior el porcentaje de linfocitos (mediana=6,5% vs 11%; $p = 0,03$) (figura 1). La evolución de la enfermedad fue peor en algunos de los parámetros estudiados en los/las pacientes con *Legionella spp.* respecto a los/las sin esta bacteria, siendo mayor entre los primeros/as la proporción de enfermos/as que presentaron insuficiencia respiratoria (55% vs 30,49%; $p = 0,02$), falla hepática (15,79% vs 2,56%; $p = 0,01$), y falla renal aguda (42,86% vs 16,38%; $p < 0,05$) (Tabla 6), derrame pleural no complicado (57,14% v/s 18,89%; $p = 0,03$) y progresión radiológica (25% v/s 7,11%;

p=0,01) (Tabla 2 y 6).

Figura 1. Mediana y rango intercuartílico de LDH, PCR y linfocitos en sangre de adultos/as con NAC según detección de *Legionella spp.*



Nota. LDH: Lactato deshidrogenasa y PCR: Proteína C reactiva. El Valor p obtenido al comparar los/las pacientes con y sin *Legionella spp.* mediante la prueba Mann-Whitney.

En el HCUCH, el 87,67% de los casos con *Legionella spp.* recibió antibiótico de la familia de

las quinolonas; 66,67% cefalosporina; 40% penicilina; 13,33% aminoglucósidos; 13,33% macrólidos; 6,67% antiviral; 6,67% vancomicina; 6,67% otros (Colistin, Linezolid, Metronidazol y Tavanic). Estos/as pacientes no recibieron clindamicina, cotrimoxazol ni carbapenem. En HCL, 57,14% de los casos con *Legionella spp* recibió cefalosporina; 57,14% macrólidos; 57,14% quinolonas. Estos/as pacientes no recibieron penicilina, antiviral, carbapenem, cotrimoxazol, vancomicina, otros ni aminoglucósidos.

En los adultos/as sin *Legionella spp*, hospitalizados/as en el HCUCH, el 70,61% recibió antibiótico de la familia de las cefalosporinas; 68,59% quinolonas; 17,29% penicilinas; 12,39% macrólidos; 8,93% antiviral; 3,46% clindamicina; 1,44% vancomicina; 1,44% aminoglucósidos; 1,15% otros; 0,86% cotrimoxazol; 0,58% carbapenem. En el HLC, el 98,88% de los casos recibió cefalosporina; 62,17% macrólidos; 26,22% penicilina; 16,10% quinolonas; 10,86% antiviral; 5,62% clindamicina; 3,37% otros; 0,75% carbapenem; 0,37% aminoglucósidos. Estos/as pacientes no recibieron vancomicinas ni cotrimoxazol. En la CSM, el 83,33% de los adultos/as recibió cefalosporina; 66,67% quinolonas; 33,33% penicilina; 16,67% antiviral. Estos enfermos/as no recibieron carbapenem, cotrimoxazol, clindamicina, vancomicina, otros ni aminoglucósidos. Por último, los/las pacientes del HSJ, el 92,31% recibió cefalosporina; 73,85% quinolonas; 7,69% macrólidos; 7,69% antiviral; 6,15% penicilina; 6,15% carbapenem; 6,15% otros; 4,62% vancomicina; 1,54% aminoglucósidos. Estos/as pacientes no recibieron cotrimoxazol ni clindamicina.

La terapia antibiótica recibida por los/las pacientes con y sin *Legionella spp* fue similar, excepto la mayor proporción de pacientes positivos que recibió aminoglucósidos (9,09% vs 0,98%; $p=0,02$) y quinolonas (77,27% vs 49,58%; $p=0,01$) respecto a aquellos/as sin *Legionella spp*. (Tabla 9).

6.3. Comparación de las variables clínicas y evolución entre adultos/as con NAC con *Legionella spp* e infección bacteriana no *Legionella spp*.

Se compararon los/las 22 pacientes con NAC por *Legionella spp.*, con los 247 enfermos/as con infección bacteriana no *Legionella spp.*, incluyendo aquellos/as pacientes que presentaron una o más de una bacteria y los/las con infección mixta. En ambos grupos fue similar la distribución de los casos por sexo (hombres 63,64% vs 53,85% y mujeres 36,36% vs 46,15%; $p>0,05$), la edad (68 años vs 65 años; $p=0,34$) y la proporción de enfermos/as con antecedentes de alcoholismo (9,09% v/s 11,67%; $p=1$) o tabaquismo (50% vs 30,25%; $p=0,09$). Sin embargo, la gravedad de los enfermos/as *Legionella spp.* (+) fue significativamente mayor que la de los (-), puesto que en los primeros/as fue superior la proporción de graves según PSI (81,25% vs 52,39%; $p=0,03$). La proporción de casos graves, según escala CURB-65 entre ambos grupos fue similar.

La proporción de fallecidos/as (25 % vs 9,36%; $p=0,04$), admitidos a la UCI (50% vs 23,62%; $p=0,02$) y con comorbilidad (92,86% vs 86,26%; $p=0,06$) fue mayor entre los/las pacientes con *Legionella spp.*, que en aquellos/as con infección bacteriana no *Legionella spp.* La proporción de pacientes con *Legionella spp.* fue similar en el grupo con comorbilidad (fibrosis pulmonar, hipertensión arterial, diabetes, daño hepático, enfermedad obstructiva crónica, asma, enfermedad neurológica, cardiopatía coronaria, desnutrición o neoplasia) y sin comorbilidad. Sin embargo, existió una diferencia significativa de casos con *Legionella spp.* en los enfermos/as con insuficiencia respiratoria, renal o cardíaca respecto a los/las sin esta alteración (14 (4,95%) vs 6 (1,43%); $p<0,05$).

En cuanto al sodio plasmático, no se detectaron diferencias significativas entre ambos grupos (mediana=134 mEq/L vs 136 mEq/L; $p=0,09$). La terapia antibiótica recibida por los/las pacientes de ambos grupos fue similar, excepto la mayor proporción de pacientes con

Legionella spp que recibió quinolonas (77,27% vs 51,42%; $p=0,02$) respecto a aquellos/as con bacterias no *Legionella spp*.

6.4. Comparación de las variables clínicas, evolución y terapia antibiótica entre adultos/as con NAC con *Legionella spp* y casos con otras bacterias atípicas.

Se compararon los/las 22 pacientes con NAC por *Legionella spp*. con los 61 enfermos/as infectados/as con otras bacterias atípicas, *Mycoplasma pneumoniae* y *C. pneumoniae*, incluyendo aquellos/as pacientes que presentaron una o más de una bacteria y los/las con infección mixta. En ambos grupos fue similar la distribución de los casos por sexo (hombres 63,64% vs 49,18% y mujeres 36,36% vs 50,82%; $p>0,05$) y la edad (68 años vs 59 años; $p=0,14$)

La proporción de pacientes con *Legionella spp*. en UCI (50%) fue mayor que en los adultos/as afectados por otras bacterias atípicas (22,92%) ($p=0,04$), así como la proporción de casos graves según PSI (81,25 vs 40,82%; $p<0,05$). La proporción de casos graves, según escala CURB-65 entre ambos grupos fue similar. Con respecto al fallecimiento, evolución menor a 7 días y necesidad de ventilación mecánica, los resultados no mostraron diferencias significativas entre ambos grupos. La evolución clínica fue peor en los parámetros estudiados presentados por los/las pacientes con *Legionella spp*. respecto a otras bacterias atípicas, siendo mayor entre los primeros la proporción de enfermos/as que presentaron insuficiencia respiratoria (55% vs 20,34%; $p<0,05$), falla hepática (15,79% vs 1,69%; $p=0,04$), y falla renal aguda (42,86% vs 16,95%; $p=0,03$).

En cuanto al sodio plasmático, no se detectaron diferencias significativas entre ambos grupos (mediana=134 mEq/L vs 136 mEq/L; $p=0,4$). La terapia antibiótica recibida por los/las

pacientes de ambos grupos fue similar, excepto la mayor proporción de pacientes con *Legionella spp.* que recibió penicilina (27,27% vs 1,67%; $p < 0,050$) respecto a aquellos/as con otras bacterias atípicas.

6.5 Comparación de hiponatremia entre adultos/as con NAC, según detección de *Legionella spp.*

En relación a la proporción de adultos/as con hiponatremia entre aquellos/as con *Legionella spp.* y sin, el 54,55% de los/las pacientes con *Legionella spp.* presentó hiponatremia (< 135 mEq/L), siendo significativamente mayor que el 31,28% de aquellos/as sin *Legionella spp.* ($p = 0,03$). Sin embargo, la proporción de pacientes con hiponatremia fue similar en el grupo de casos con *Legionella spp.* y bacterias no *Legionella spp.* De la misma manera ocurrió, entre el grupo de adultos/as con *Legionella spp.* y otras bacterias atípicas (Tabla 11).

Tabla 11

Presencia de hiponatremia en adultos/as con neumonía adquirida en la comunidad, según detección de *Legionella spp.*

	Hiponatremia	Valor p*
Detección de <i>Legionella spp.</i>		0,033
Positivo, n (%)	12 (54,55)	
Negativo, n (%)	193 (31,28)	
Infección bacteriana		0,060
<i>Legionella spp.</i> , n (%)	12 (54,55)	
Bacterias no <i>Legionella spp.</i> , n (%)	69 (33,33)	

Infección bacteriana atípica	0,122
<i>Legionella spp</i> , n (%)	12 (54,55)
Otras bacterias atípicas, n (%)	15 (34,09)

Nota. *Valor p obtenido al comparar los/las pacientes con *Legionella spp*, respecto a adultos/as sin *Legionella spp*; enfermos/as con infección bacteriana no *Legionella spp*. y casos con otras bacterias atípicas.

6.6 Comparación de hiponatremia entre adultos/as con NAC, según gravedad y detección de *Legionella spp*.

También se comparó la proporción de adultos/as con hiponatremia en pacientes con y sin *Legionella spp*, graves y no graves de acuerdo a escala PSI y CURB-65, y en ambos grupos, la proporción de enfermos/as con hiponatremia fue similar (Tabla 12). La proporción de pacientes en UCI con hiponatremia también fue similar según detección de *Legionella spp*. ; sin embargo, entre los enfermos/as no admitidos/as a una UCI la proporción de hiponatremia fue mayor en aquellos/as con *Legionella spp*. que en los/las sin (61,54% vs 31,62%; p=0,03) (Tabla 12).

Tabla 12

Frecuencia de hiponatremia en adultos/as con neumonía adquirida en la comunidad graves, según gravedad y detección de *Legionella spp*.

	Detección de <i>Legionella spp</i>		Valor P*
	Positivo	Negativo	
n	22	712	

Escala PSI			
Graves, n (%)	6 (46,15)	91 (32,97)	0,371
No graves, n (%)	2 (66,67)	55 (26,57)	0,179
Escala CURB-65			
Graves, n (%)	4 (50)	35 (24,48)	0,122
No graves, n (%)	8 (57,14)	143 (33,49)	0,085
Estancia en UCI			
UCI, n (%)	4 (44,44)	33 (29,73)	0,455
No UCI, n (%)	8 (61,54)	160 (31,62)	0,033

Nota. Según CURB-65, se consideró como graves los casos ≥ 3 puntos; no graves < 3 puntos, y según PSI los graves son los grupos 4 y 5 y como no graves, grupos 1 y 2. *Valor p obtenido al comparar los/las pacientes con *Legionella spp.*, respecto a pacientes sin *Legionella spp.*

El AUC obtenido al comparar la hiponatremia entre casos con y sin *Legionella spp.*, totales fue 0,61 (95% IC: 0.43-0.73); entre casos graves según escala PSI fue 0,56 (95% IC: 0.40-0.72 y entre no graves, 0,70 (95% IC: 0.70-0.15.); entre los/las pacientes graves según escala CURB-65 el AUC fue 0,62 (95% IC: 0.41-0.83) y entre no graves, 0,61 (95% IC: 0.46-0.77). El AUC de la hiponatremia en pacientes con y sin *Legionella spp.* en casos UCI fue 0,57 (95% IC: 0.37-0.77) y en no UCI fue 0,64 (95% IC: 0.49-0.80).

Estos valores, se encuentran alejado del 1, por ello la hiponatremia en los grupos analizados presenta baja capacidad discriminativa entre aquellos/as con *Legionella spp.* y sin.

7. Discusión

En esta investigación, se demostró que la frecuencia de detección de *Legionella spp.* es mayor en adultos/as con NAC grave que en los no graves, así como la proporción de casos graves fue superior en los infectados/as con esta bacteria, lo que confirma lo planteado en la hipótesis de este estudio. En coincidencia con lo previamente publicado (19), los adultos/as con NAC por *Legionella spp.* no se diferenciaron clínicamente de los casos sin esta bacteria, excepto en la peor evolución clínica, pues la proporción de fallecidos/as y hospitalización en UCI fue mayor en este grupo de pacientes, presentando además un mayor compromiso extrapulmonar (falla hepática y falla renal) que aquellos/as sin *Legionella spp.* Este mayor compromiso extrapulmonar refleja el compromiso multisistémico (hepático, renal, cardiaco y del sistema nervioso central) (19), según lo propuesto por algunos autores, lo que explicaría la mayor gravedad que presenta la NAC por este agente (19).

Si bien el porcentaje de enfermos/as con hiponatremia fue significativamente superior entre los enfermos/as con *Legionella spp.* respecto a los/las sin esta bacteria, la similar proporción detectada entre los enfermos/as con *Legionella spp.* y otras bacterias y el bajo AUC, descartan a este marcador como identificador de los casos con *Legionella spp.*, por lo que se rechaza lo referente a esto en la hipótesis planteada. Las diferencias de los resultados de esta investigación sobre hiponatremia con lo referido en una publicación nacional previa (17) se explicaría porque en este artículo sólo incluyó pacientes ingresados en una UCI, en cambio en esta tesis también se analizaron pacientes no graves. Sin embargo, los análisis de la proporción de enfermos/as con hiponatremia entre los casos con y sin *Legionella spp.* graves, no graves, en UCI y no admitidos a la UCI solo evidenciaron mayor porcentaje en pacientes con *Legionella spp.* hospitalizados fuera de la UCI. Así, este parámetro reflejaría más bien la gravedad de la neumonía causada por *Legionella spp.* que una relación con la etiología (20).

Las diferencias en la terapia antibiótica recibida por los adultos/as con y sin *Legionella spp.*, en cuanto a quinolonas, podría deberse al mayor uso de este antibiótico en el HCUCH, en el cual se enroló la mayoría de los/las pacientes con *Legionella spp.*, y también a la identificación de este agente causal, pues en el HLC se administró quinolonas en mayor proporción a pacientes *Legionella spp.* (+) que lo utilizado en los casos por otros agentes en este centro. Algo similar ocurre con las diferencias encontradas en la administración de aminoglucósidos en el mismo grupo de pacientes, pues en el HCUCH se encontró el mayor porcentaje de adultos/as con NAC tratados con aminoglucósidos y los enfermos/as con detección de *Legionella spp.* se encuentran mayoritariamente en este hospital y este antibiótico se administró en mayor proporción a pacientes *Legionella spp.* (+) que lo utilizado por este centro.

Los mayores niveles de LDH (medianas =641 UI/L vs 398,5 UI/L), detectados en pacientes con *Legionella spp.* respecto a los sin esta bacteria, se explicarían porque es un indicador inespecífico de daño celular (26), cuyos rangos normales de referencia en adultos/as son 135 - 225 UI/L en hombres y 135 - 214 UI/L en mujeres. Este hallazgo concuerda con lo publicado previamente respecto a que las concentraciones plasmáticas elevadas de LDH resultaron ser un factor pronóstico, tanto de ingreso en UCI como de mortalidad en adultos/as hospitalizados por neumonía causada por *Legionella pneumophila* (27), dado que los casos con *Legionella spp.* tuvieron un peor pronóstico, es decir mayor ingreso a UCI y mortalidad.

La proteína C reactiva, es una proteína de fase aguda clásica de las reacciones inflamatorias y es útil como biomarcador en enfermedades infecciosas. Su aumento indica inflamación sistémica y daño tisular, por ello puede aumentar en Infecciones bacterianas agudas (28). Presenta un intervalo de referencia < 0.5 mg/dL (29). Los niveles de PCR fueron mayores en

pacientes con *Legionella spp.* respecto a los sin (medianas=303 mg/dL vs 170,9 mg/dL), indicando un proceso de inflamación en curso. Un estudio ha señalado la elevación de PCR en NAC en correlación con la gravedad de la enfermedad (30), lo que se podría asociar a la mayor gravedad que presentaron los casos con esta bacteria.

Los linfocitos son células que circulan en la sangre y son parte del sistema inmunológico (31), por ello una disminución de este se relaciona con una menor capacidad del sistema inmune de enfrentar infecciones. Su valor de referencia en adultos/as es del 25-40% (32). En este estudio, el porcentaje de linfocitos fue menor en los casos *Legionella spp.* (+) (mediana=6,5% vs 11%), lo que concuerda con lo publicado respecto a la mayor mortalidad de los enfermos/as con NAC y linfopenia, (33), de forma tal que el menor porcentaje de linfocitos en adultos/as con *Legionella spp.*, respecto a los sin, se podría asociar a la mayor gravedad que presentaron los primeros casos.

En relación a la metodología utilizada en este estudio, relacionados con el desafío experimental, existen algunas limitantes. En primer lugar, mencionar que este estudio tiene un diseño transversal y observacional, lo que dificulta evaluar la curva de evolución del sodio plasmático en los grupos de adultos/as y solo es posible determinar la mayor frecuencia de hiponatremia en adultos/as con NAC afectados por *Legionella spp.* que aquellos/as sin, al ingreso hospitalario y no fue posible determinar si esta mayor frecuencia se mantiene durante el curso de la infección. Adicionalmente, no es posible saber si la administración de antibióticos a los adultos/as con NAC en los diferentes centros fue de acuerdo al agente causal, dado el diseño experimental. Por otra parte, la detección de *Legionella spp.* en los/las pacientes que participaron en esta investigación, se realizó mediante la búsqueda de antígenos urinarios de *Legionella spp.*, que entrega un resultado rápido y confirmatorio, pero que sólo detecta *L. pneumophila* serogrupo 1, por lo que es posible que no hubiesen sido detectadas infecciones por otro serogrupo de *Legionella*. Dado que esto ocurre en una baja

frecuencia porque el 79% de los casos son causados por la especie *L. pneumophila* serogrupo 1 (13), los resultados obtenidos pueden ser analizados.

Finalmente, esta investigación, se limita al análisis de adultos/as inmunocompetentes hospitalizados por NAC, por lo mismo no es posible establecer si en pacientes con tratamiento ambulatorio o en aquellos/as que presenten inmunocompromiso, se repitan los mismos resultados. Investigaciones en estas poblaciones se podrían realizar a futuro de forma de ampliar el conocimiento sobre NAC por *Legionella spp.*

8. Conclusiones

De acuerdo con los resultados obtenidos en esta investigación es posible concluir:

1. La frecuencia de detección de *Legionella spp.* es menor en adultos/as inmunocompetentes hospitalizados/as por neumonía adquirida en la comunidad no graves que en graves.
2. La evolución clínica de los adultos/as con NAC por *Legionella spp.* es peor, que aquellos/as sin *Legionella spp.*
3. La hiponatremia no permite identificar adultos/as con NAC por *Legionella spp.*

9. Anexos

Tabla 1

Información extraída de las fichas clínicas de 771 adultos/as con neumonía adquirida en la comunidad.

1. Identificación
1.1. Sexo: <ul style="list-style-type: none">- Mujer- Hombre
1.2. Edad
1.3. Procedencia: <ul style="list-style-type: none">- Hospital Clínico Universidad de Chile- Hospital San José- Hospital Doctor Lucio Córdova- Clínica Santa María
1.4. Residencia en asilo
2. Examen físico
2.1. Pulso cardiaco (lpm) 2.2. Presión arterial sistólica (mmHg) 2.3. Presión arterial diastólica (mmHg) 2.4. Temperatura (C°) 2.5. Saturación de O ₂ (%) 2.6. Frecuencia respiratoria (rpm)
3. Antecedentes de salud
3.1. Comorbilidad <ul style="list-style-type: none">3.1.1. Hipertensión arterial (HTA)3.1.2. Diabetes3.1.3. Daño hepático3.1.4. Enfermedad obstructiva crónica (EPOC)3.1.5. Asma3.1.6. Fibrosis pulmonar/enfisema3.1.7. Enfermedad neurológica3.1.8. Cardiopatía coronaria3.1.9. Desnutrición3.1.10. Neoplasia
3.2. Insuficiencias <ul style="list-style-type: none">3.2.1. Insuficiencia renal aguda (IRA)

3.2.2. Insuficiencia respiratoria

3.2.3. Insuficiencia cardiaca

3.3. Otros

3.3.1. Infección del tracto urinario (ITU)

3.3.2. Sepsis Foc. Pulm

3.3.3. Tabaquismo

3.3.4. Alcoholismo

3.3.5. Vacuna anti *Streptococcus pneumoniae*

3.3.6. Vacuna anti influenza

4. Historial clínico

4.1. Agentes

4.1.1. Negativo

4.1.2. Viral

4.1.3. Bacteriano

4.1.4. Mixto

4.2. Virus respiratorios

4.3. Bacterias

5. Exámenes

5.1. Química clínica y hematología

5.1.1. Hemograma

5.1.2. Nitrógeno ureico en sangre (NUS) (mg/dL)

5.1.3. Sodio plasmático (mEq/L)

5.1.4. Creatinina (mg/dL)

5.1.5. Lactato deshidrogenasa (LDH) (UI/L)

5.1.6. Glicemia (mg/dL)

5.1.7. pH

5.1.8. pCO₂ (mmHg)

5.1.9. Proteína C reactiva (PCR) (mg/dL)

5.2. Microbiológico

5.2.1. Prueba antígeno Legionella Binax®

5.2.2. Prueba antígeno Streptococcus Binax®

6. Presentación y evolución clínica

6.1. Presentación clínica

6.1.1. Tos

6.1.2. Desorientación

6.1.3. Alteración de conciencia

6.1.4. Necesidad de ventilación mecánica

6.1.5. Requerimiento de oxigenoterapia

6.1.6. Expectoración

6.1.7. Sospecha de aspiración

- 6.1.8. Focos a distancia
- 6.1.9. Patrón radiológico:
 - 6.1.9.1. Intersticial
 - 6.1.9.2. Condensación
 - 6.1.9.3. Mixto
- 6.1.10. Progresión radiológica
- 6.1.11. Número de lóbulos comprometido

- 6.2. Presentación clínica
 - 6.2.1. Derrame pleural
 - 6.2.2. Derrame pleural complicado
 - 6.2.3. Derrame pleural no complicado
 - 6.2.4. Shock
 - 6.2.5. Hipotensión
 - 6.2.6. Dolor pleurítico
 - 6.2.7. Insuficiencia respiratoria
 - 6.2.8. Falla hepática
 - 6.2.9. Daño hepático
 - 6.2.10. Insuficiencia renal aguda
 - 6.2.11. Fallecimiento

- 6.3. Gravedad
 - 6.3.1. Estado de gravedad
 - 6.3.2. Escala PSI
 - 6.3.3. Escala CURB-65

- 6.4. Tratamiento
 - 6.4.1. Antibiótico
 - 6.4.2. Antibiótico previo
 - 6.4.3. Tratamiento inadecuado

- 6.5. Días de enfermedad y evolución
 - 6.5.1. Días de hospitalización
 - 6.5.2. Días de evolución
 - 6.5.3. Evolución menor a 7 días

9.2 Actas de aprobación y consentimientos informados.



UNIVERSIDAD DE CHILE - FACULTAD DE MEDICINA
COMITÉ DE ÉTICA DE INVESTIGACIÓN EN SERES HUMANOS

1/2



ACTA DE APROBACIÓN PROYECTO DE INVESTIGACIÓN SERES HUMANOS

11 ABR. 2017

Con fecha 11 de Abril de 2017, el Comité de Ética de Investigación en Seres Humanos de la Facultad de Medicina, Universidad de Chile, integrado por los siguientes miembros:

Dr. Manuel Oyarzún G., Médico Neumólogo, Presidente
Prof. Gina Raineri B., Abogado y Enfermera-Matrona, Mg. Bioética, Secretaria Ejecutiva
Dr. Hugo Amigo C., Ph. D., Especialista en Salud Pública
Dra. Lucía Cifuentes O., Médico Genetista
Sra. Claudia Marshall F., Educadora, Representante de la comunidad.
Dra. Grisel Orellana, Médico Neuropsiquiatra
Prof. Julieta González B., Bióloga Celular
Dra. María Angela Delucchi Bicocchi, Médico Pediatra Nefrólogo.
Dr. Miguel O'Ryan, Médico Infectólogo

Ha revisado el Proyecto de Investigación titulado: **"NEW CLINICAL BIOMARKERS OF IMMUNODEFICIENCY AND SEVERITY IN ADULTS WITH COMMUNITY ACQUIRED PNEUMONIA"**. Y cuyo investigador responsable es la Dra. Vivian Luchsinger, quien desempeña funciones en Programa de Virología, ICBM, de la Facultad de Medicina, de la Universidad de Chile.

El Comité revisó los siguientes documentos del estudio:

- *Proyecto de investigación in extenso.*
- *CV del investigador responsable y de los Co-investigadores.*
- *Carta de aceptación de las autoridades de las instituciones en que se realizará el estudio.*
- *Consentimiento Informado.*
- *Carta compromiso del investigador para comunicar los resultados del estudio una vez finalizado éste.*

El proyecto y los documentos señalados en el párrafo precedente han sido analizados a la luz de los postulados de la Declaración de Helsinki, de las Pautas Éticas Internacionales para la Investigación Biomédica en Seres Humanos CIOMS 2002, y de las Guías de Buena Práctica Clínica de ICH 1996.

Sobre la base de esta información el Comité de Ética de Investigación en Seres Humanos de la Facultad de Medicina de la Universidad de Chile se ha pronunciado de la siguiente manera sobre los aspectos del proyecto que a continuación se señalan:

Teléfono: 29789536 - Email: comiteceish@med.uchile.cl



UNIVERSIDAD DE CHILE - FACULTAD DE MEDICINA
COMITÉ DE ÉTICA DE INVESTIGACIÓN EN SERES HUMANOS

2/2



- a) Carácter de la población estudiada: Cautiva / no terapéutica.
- b) Utilidad del Proyecto: Encontrar biomarcadores de severidad de NAC en población adulta
- c) Riesgos y Beneficios: Riesgo mínimo (dos muestras de sangre)
- d) Protección de los participantes (asegurada por el Consentimiento Informado): Adecuado
- e) Notificación oportuna de reacciones adversas: No corresponde
- f) El investigador responsable se ha comprometido a entregar los resultados del estudio a este Comité al finalizar el proyecto. Sí.

Por lo tanto, el comité estima que el estudio propuesto está bien justificado y que no significa para los sujetos involucrados riesgos físicos, psíquicos o sociales mayores que mínimos.

Este comité también analizó y aprobó los correspondientes documentos de Consentimiento Informado en su versión original recibida el 27 de Marzo de 2017, que se adjunta firmado, fechado y timbrados por este CEISH.

En virtud de las consideraciones anteriores el Comité otorga la aprobación ética para la realización del estudio propuesto, dentro de las especificaciones del protocolo.

Se extiende este documento por el periodo de un año a contar desde la fecha de aprobación prorrogable según informe de avance y seguimiento bioético.

Lugar de realización del estudio:

1. PROGRAMA DE VIROLOGÍA, ICBM, FACULTAD DE MEDICINA, UNIVERSIDAD DE CHILE.

Santiago, 11 de Abril de 2017.

Prof. Gina Raineri B.
Secretaria Ejecutiva CEISH

c.c: - Archivo Proyecto N° 030-2017.
- Acta N° 009

Teléfono: 29789536 - Email: comiteceish@med.uchile.cl



DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO
ADULTOS ASINTOMÁTICOS

Versión I 17 de Marzo 2017



11 ABR. 2017

TITULO DEL PROYECTO

NUEVOS BIOMARCADORES CLÍNICOS DE INMUNODEFICIENCIA Y GRAVEDAD EN ADULTOS CON NEUMONÍA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD

Nombre del Investigador Responsable: Dra. Vivian Luchsinger F.
Institución: Programa de Virología, ICBM; Facultad de Medicina, U. de Chile.
Teléfonos: 229786319

Financiado por Fondo Nacional de Ciencia y Tecnología FONDECYT de Chile

Nº Registro:

Le estamos invitando a participar en el proyecto de investigación “Nuevos biomarcadores clínicos de inmunodeficiencia y gravedad en adultos con neumonía adquirida en la comunidad” debido a que usted no presenta síntomas de infección respiratoria ni neumonía.

La neumonía es una infección del pulmón frecuente en el adulto, producida generalmente por bacterias y/o por virus, que puede ser más o menos grave, siendo necesario identificar elementos que indiquen la evolución de esta enfermedad para mejorar el tratamiento de cada paciente.

Antes de tomar la decisión de participar lea atentamente este documento.

Esta investigación tiene por objetivo determinar marcadores de la respuesta inmune (respuesta de defensa) que predigan la evolución de la neumonía adquirida en la comunidad producida por virus y/o bacterias en el adulto, para lo cual se estudiarán variaciones en algunos genes, su expresión y si los productos de estos tienen actividad biológica.

El estudio incluirá a un número total de 20 adultos sin síntomas de enfermedades respiratorias y 470 adultos ingresados al hospital Dr. Lucio Córdova, al hospital Clínico de la U. de Chile, y al Complejo Hospitalario San José, de Santiago, que voluntariamente acepten participar.

Si Ud. acepta participar se le tomará una muestra respiratoria, una de orina y sangre por una vez al ingresar al estudio. Se tomarán:

- a) una muestra respiratoria para estudiar la presencia de bacterias y virus. Esta muestra se obtiene con un cepillo sintético muy pequeño que se introduce en cada uno de los orificios de la nariz por una vez.
- b) una muestra de orina para detectar la presencia de la bacteria *Streptococcus pneumoniae* (neumococo). Para esto usted debe depositar 5 ml de su orina en un frasco de plástico.

11 ABR. 2017



c) una muestra de 10 ml de sangre (2 cucharaditas de té) para estudiar las concentraciones de virus, las células de la respuesta defensiva y la expresión de algunos genes relacionados con esta respuesta de defensa. Para obtener esta muestra con una aguja muy fina se pincha una vena, generalmente la de un brazo.

Las muestras serán tomadas en el Programa de Virología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Chile, Santiago.

La participación en este estudio no constituye ningún riesgo extraordinario, puesto que el procedimiento para obtener la muestra de sangre es el mismo que se realiza para otros exámenes de sangre. Es habitual que este procedimiento cause dolor, pero es de corta duración. La obtención de la muestra de orina y de secreción respiratoria no tiene riesgos, aunque es posible que sienta deseos de estornudar o toser con la toma de la muestra respiratoria. Cualquier efecto que Ud. considere que pueda derivarse de estos procedimientos, deberá comunicarlo a la Dra. Vivian Luchsinger, investigadora responsable del estudio, en el teléfono 229786319.

Los elementos necesarios para tomar las muestras y realizar las técnicas serán aportados por este proyecto que es financiado por el Fondo Nacional de Desarrollo Científico y Tecnológico (FONDECYT), por lo que son sin costo alguno para Ud., por lo que su participación no representa gastos adicionales ni para usted.

Además del beneficio que este estudio significará para el progreso del conocimiento y el mejor tratamiento de futuros pacientes, por su participación en este proyecto el resultado del estudio de virus y bacterias de sus muestras se le comunicará a usted mediante una carta entregada en persona.

Ud. no recibirá ninguna compensación económica por su participación en el estudio.

Toda la información derivada de su participación en este estudio será conservada en forma de estricta confidencialidad, lo que incluye el acceso de los investigadores o agencias supervisoras de la investigación. Cualquier publicación o comunicación científica de los resultados de la investigación será completamente anónima. Su privacidad será protegida porque sus datos y muestras no serán identificados con su nombre, sólo con un código.

Las muestras solicitadas para este proyecto sólo serán utilizadas en este estudio. Usted se puede retirar del estudio en cualquier momento, incluso después que la muestra haya sido tomada. En este caso, la muestra será destruida y no podrá ser utilizada en este ni en ningún otro estudio. Si usted no desea participar en este estudio, no habrá ninguna consecuencia para usted.

Su participación en esta investigación es totalmente voluntaria y se puede retirar en cualquier momento comunicándolo al investigador. De igual manera el investigador podrá determinar su retiro del estudio si considera que esa decisión va en su beneficio.

Usted recibirá una copia de este documento firmado. Si usted requiere cualquier otra información sobre su participación en este estudio puede comunicarse con: Investigador: Dra. Vivian Luchsinger F. Teléfono: 229786319. En caso de duda sobre sus derechos debe comunicarse con el Presidente del "Comité de Ética de Investigación en Seres Humanos", Dr. Manuel Oyarzún G., Teléfono: 2-978.9536, Email: comiteceish@med.uchile.cl, cuya oficina se encuentra ubicada a un costado de la Biblioteca

Central de la Facultad de Medicina, Universidad de Chile en Av. Independencia 1027, Comuna de Independencia.

De acuerdo al artículo 13, de la Ley N° 19.628, en ningún caso las personas pierden el derecho a la información, modificación, cancelación, o bloqueo de sus datos personales por entrega de muestras biológicas.

Conclusión:

Después de haber recibido y comprendido la información de este documento y de haber podido aclarar todas mis dudas, otorgo mi consentimiento para participar en el proyecto "Nuevos biomarcadores clínicos de inmunodeficiencia y gravedad en adultos con neumonía adquirida en la comunidad".



11 ABR. 2017

Nombre del sujeto
Rut.

Firma

Nombre del Informante
Rut.

Firma

Nombre del Investigador
Rut.

Firma

Fecha:

ACTA DE APROBACION N° 12

Santiago, 12 abril de 2017.

El Comité Ético Científico o de Investigación del Hospital Clínico de la Universidad de Chile, integrado por los siguientes miembros:

Dr. Antonio Morales Barria. Médico Gastroenterólogo. Presidente
Dra. Ana María Madrid S. Médico Gastroenterólogo. Vicepresidente
Prof. Verónica Anguita Mackay. Académico. Secretaria de Acta
Dr. Sergio Valenzuela P. Médico Gineco-Obstetra
Dr. Juan Carlos Prieto D. Médico Farmacología Clínica
Srta. Rina Sepúlveda A. Abogado.
Dra. Gloria López Stewart. Médico Endocrinóloga.
Dra. Teresa Massardo Vega. Médico Cirujano.
Dr. Juan Jorge Silva. Médico Cirujano.

Ha analizado el Proyecto "**Nuevos biomarcadores clínicos de inmunodeficiencia y gravedad en adultos con neumonía adquirida en la comunidad**", cuya investigadora principal es la **Dra. Viviana Luchsinger Fariás de la Facultad de Medicina de la Universidad de Chile. Participa como investigador responsable en nuestra institución, el Dr. Mauricio Ruiz Carmona de la Sección de Neumología, quienes realizarán el proyecto en este mismo departamento del Hospital Clínico de la Universidad de Chile.**

Para estos efectos se tuvo a la vista los siguientes documentos:

- Carta de presentación a Comité.
- Formulario de Solicitud de Evaluación de Proyecto de Investigación por Comité.
- Carta de compromiso de la investigadora.
- Curriculum vitae de la investigadora.
- Protocolo de proyecto.
- Resumen de proyecto.
- Consentimiento Informado Versión 1 de marzo de 2017.

El Proyecto y los documentos señalados en el párrafo precedente han sido analizados a la luz de los postulados de la Declaración de Helsinki, de las pautas Éticas Internacionales para la Investigación Biomédica en Seres humanos CIOMS 2002, de las Guías de Buenas Prácticas Clínicas de ICH y Normativa Nacional Vigente.



Comité Ético Científico - Teléfono: (+56) 22978 9008 - Email: comiteetico@hcuch.cl
www.redclinica.cl - mesa central (+56) 22978 8000 - Santos Dumont 999, Independencia - RM



a) Carácter de la población estudiada

No cautiva, no terapéutica.

b) Utilidad del Proyecto

Buena.

c) Riesgos

Controlados.

d) Beneficios

Adecuados.

e) Confidencialidad del Estudio

La investigadora principal asegura la confidencialidad de todos los datos.

Por lo tanto, el Comité estima que el Estudio propuesto estuvo bien justificado y que no significa para los sujetos involucrados riesgos físicos, psíquicos o sociales mayores. El consentimiento informado es adecuado en forma y fondo.

En virtud de las consideraciones anteriores, el Comité otorga la Aprobación Ética para la realización del Estudio propuesto, en sesión del día 12 de abril de 2017, la que se extiende por un plazo de 12 meses a contar de esta fecha. Se adjunta nómina de los integrantes del Comité presentes en la sesión y Declaración de Cumplimiento de las Buenas Prácticas Clínicas.

Se debe tener presente que se debe realizar:

- Envío para aprobación o toma de conocimiento de nueva documentación relacionada al estudio.
- Cambio en los Delegados del Director de la Institución.
- Notificación de reacciones adversas serias o no serias, en que las serias deben ser notificadas en un plazo de 72 horas hábiles de ocurrido el evento.
- Enviar Semestralmente avances del Proyecto.
- Solicitud de Extensión de plazo de aprobación.
- Enviar Informe Final del Proyecto.

Los ítems mínimos que deben contener los informes semestrales y finales, son los siguientes:

- Cumplimiento de los objetivos
- Numero de Sujetos enrolados
- Número y motivo de los sujetos que abandonan o se retiran

Saluda atentamente a Ud.



DRA. ANA MARÍA MADRID
PRESIDENTE (S) DEL COMITÉ ETICO CIENTIFICO
HOSPITAL CLINICO U. DE CHILE



Comité Ético Científico - Teléfono: (+56) 22978 9008 - Email: comiteetica@hcuch.cl
www.redclinica.cl - mesa central (+56) 22978 8000 - Santos Dumont 999, Independencia - RM





DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Versión 1 Marzo 2017

TITULO DEL PROYECTO

NUEVOS BIOMARCADORES CLÍNICOS DE INMUNODEFICIENCIA Y GRAVEDAD EN ADULTOS CON NEUMONÍA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD

Nombre del Investigador: Dr. Mauricio Ruiz C, Jefe Sección de Enfermedades Respiratorias

Institución: Hospital Clínico U. de Chile

Teléfonos: 229788409

Departamento: de Medicina Norte

Le estamos invitando a participar en el proyecto de investigación "Nuevos biomarcadores clínicos de inmunodeficiencia y gravedad en adultos con neumonía adquirida en la comunidad" debido a que a usted se le ha diagnosticado una neumonía adquirida en la comunidad (NAC). Esta es una infección del pulmón frecuente en el adulto, producida generalmente por bacterias y/o por virus, que puede ser más o menos grave, siendo necesario identificar elementos que indiquen como evolucionará la enfermedad para mejorar el tratamiento de cada paciente.

Esta invitación está dirigida al Tutor legal/familiar directo en aquellos casos que el representado no pueda manifestarse por presentar compromiso de conciencia.

Antes de tomar la decisión de participar lea atentamente este documento.

Objetivo: Esta investigación tiene por objetivo determinar marcadores de la respuesta inmune (respuesta de defensa) que predigan la evolución de la neumonía adquirida en la comunidad producida por virus y/o bacterias en el adulto, para lo cual se estudiarán variaciones en algunos genes, su expresión y si los productos de estos tienen actividad biológica.

El estudio incluirá a un número total de 470 adultos ingresados al hospital Clínico de la U. de Chile, al hospital Dr. Lucio Córdova y al Complejo Hospitalario San José, de Santiago. También se estudiarán 20 adultos sin síntomas ni enfermedades respiratorias, que voluntariamente deseen participar.

Procedimientos: Si Ud. acepta participar se le tomará una muestra respiratoria, una de orina y sangre al ingresar al estudio, y otra de sangre al mes de haber sido dado de alta del hospital. Se tomarán:

- a) una muestra respiratoria para estudiar la presencia de bacterias y virus. Esta muestra se obtiene con un cepillo muy pequeño con una sonda de plástico muy delgada que se introduce en cada uno de los orificios de la nariz por una vez. Si su médico tratante considera necesario tomar otro tipo de muestra respiratoria, como el lavado bronquioalveolar, le solicitamos su consentimiento para utilizar parte de esta muestra en este estudio.
- b) una muestra de orina para detectar la presencia de la bacteria *Streptococcus pneumoniae* (neumococo). Para esto usted debe depositar 5 ml de su orina en un frasco de plástico.



1 de 3

12 ABR. 2017

- c) una muestra de 10 ml de sangre (2 cucharaditas de té) para estudiar las concentraciones de citoquinas, las células de la respuesta defensiva y la expresión de algunos genes relacionados con esta respuesta de defensa. Para obtener esta muestra con una aguja muy fina se pincha una vena, generalmente la de un brazo.

Las muestras serán tomadas por una enfermera del hospital contratada por el proyecto para este fin y después de obtenidas se trasladarán para su estudio al Programa de Virología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Chile, Santiago.

Riesgos: La participación en este estudio no constituye ningún riesgo extraordinario, puesto que el procedimiento para obtener la muestra de sangre es el mismo que se realiza para otros exámenes de sangre. Es habitual que este procedimiento cause dolor, pero es de corta duración. La obtención de la muestra de orina y de secreción respiratoria no tiene riesgos, aunque es posible que sienta deseos de estornudar o toser con la toma de la muestra respiratoria. Cualquier efecto que Ud. considere que pueda derivarse de estos procedimientos, deberá comunicarlo a la Dra. Vivian Luchsinger, investigadora responsable del estudio, en el teléfono 229786102 o al celular 92514968, o al Dr. Mauricio Ruiz, en el teléfono 229788409, Departamento: de Medicina Norte del Hospital Clínico U. de Chile.

Costos: Los elementos necesarios para tomar las muestras y realizar las técnicas serán aportados por este proyecto que es financiado por el Fondo Nacional de Desarrollo Científico y Tecnológico (FONDECYT), por lo que son sin costo alguno para Ud., por lo que su participación no representa gastos adicionales ni para usted ni para el hospital.

Beneficios: Además del beneficio que este estudio significará para el progreso del conocimiento y el mejor tratamiento de futuros pacientes, por su participación en este proyecto el resultado del estudio de virus y bacterias de sus muestras se comunicará a su médico tratante.

Compensación: Ud. no recibirá ninguna compensación económica por su participación en el estudio.

Confidencialidad: Toda la información derivada de su participación en este estudio será conservada en forma de estricta confidencialidad, lo que incluye el acceso de los investigadores o agencias supervisoras de la investigación. Cualquier publicación o comunicación científica de los resultados de la investigación será completamente anónima. Su privacidad será protegida porque sus datos y muestras no serán identificados con su nombre, sólo con un código.

Las muestras solicitadas para este proyecto sólo serán utilizadas en este estudio y serán eliminadas después del término del estudio. Usted se puede retirar del estudio en cualquier momento, incluso después que la muestra haya sido tomada. En este caso, la muestra será destruida y no podrá ser utilizada en este ni en ningún otro estudio. Si usted no desea participar en este estudio, no habrá ninguna consecuencia para usted.

Voluntariedad: Su participación en esta investigación es totalmente voluntaria y se puede retirar en cualquier momento comunicándolo al investigador y a su médico tratante, sin que ello signifique modificaciones en el estudio y tratamiento habituales de su enfermedad. De igual manera su médico tratante o el investigador podrán determinar su retiro del estudio si consideran que esa decisión va en su beneficio.



Derechos del participante: Usted recibirá una copia de este documento firmado. Si usted requiere cualquier otra información sobre su participación en este estudio puede comunicarse con: Investigador: Dra. Vivian Luchsinger F. Teléfono: 229786102 o con el Dr. Mauricio Ruiz, en el teléfono 229788409, del Departamento: de Medicina Norte del Hospital Clínico U. de Chile.

Otros Derechos del participante

En caso de duda sobre sus derechos comunicarse con el Comité Ético Científico o de Investigación del Hospital Clínico Universidad de Chile, Teléfono: 29789008, Email: comiteetica@hcuch.cl, ubicado en Santos Dumont N° 999, 4 Piso Sector D, Comuna de Independencia, Santiago.

Conclusión:

Después de haber recibido y comprendido la información de este documento y de haber podido aclarar todas mis dudas, otorgo mi consentimiento para participar en el proyecto " Nuevos biomarcadores clínicos de inmunodeficiencia y gravedad en adultos con neumonía adquirida en la comunidad".

Nombre del sujeto
Rut.

Firma

Después de haber recibido y comprendido la información de este documento y de haber podido aclarar todas mis dudas, como Tutor legal/familiar directo, otorgo mi consentimiento para la participación de mi representado en el proyecto " Nuevos biomarcadores clínicos de inmunodeficiencia y gravedad en adultos con neumonía adquirida en la comunidad".

Nombre del Tutor
Rut.

Firma

Nombre del Investigador
Rut.

Firma

Nombre del Director o Delegado
Rut:

Firma

Fecha/Hora:



3 de 3



Dirección
Comité de Ética de la Investigación
Carta N° 075/2017
Dr. CNC/lcc

Santiago, abril 21 de 2017

Dra. Vivian Luchsinger
Investigadora Responsable
Programa de Virología
Facultad de Medicina
Universidad de Chile
Presente

Proyecto FONDECYT REGULAR 2017

Ref.: Título del Estudio: "Nuevos biomarcadores clínicos de inmunodeficiencia y gravedad en adultos con neumonía adquirida en la comunidad".

Estimada Dra. Luchsinger:

Por medio de la presente acuso recibo de su carta de fecha 11 de abril de 2017 por la cual solicita autorizar el desarrollo del proyecto de la referencia que incluye pacientes atendidos en el Hospital San José donde participa como colaborador el Dr. Patricio Rossi, médico del Servicio de Medicina, proyecto que ha sido Aprobado por el Comité de Ética del Servicio de Salud Metropolitano Sur.

A continuación le incluyo el Artículo 10 del Reglamento de la Ley 20.120, en el cual queda establecido que la aprobación por parte de un Comité Acreditado permite la realización de un estudio en todo el territorio nacional, por lo que una aprobación por este Comité sería redundante.

Artículo 10.- Toda investigación científica en seres humanos a realizarse en el país sólo podrá llevarse a cabo si cuenta con una revisión e informe favorable de un Comité Ético Científico acreditado por la Autoridad Sanitaria e independiente del equipo de investigación.

En los casos de los estudios multicéntrico, la revisión científica y ética se realizará por un solo comité acreditado, debiendo ser complementada por una evaluación local relacionada con los investigadores e instituciones que participan en ese nivel para verificar la factibilidad del estudio en sus comunidades, incluyendo la infraestructura, el nivel de capacitación y las consideraciones éticas locales significativas.

La saluda atentamente,

CEI-SSM.NORTE
Organismo Asesor de la Dirección
Servicio de Salud
Metropolitano Norte


DR. CARLOS NAVARRO COX
PRESIDENTE - CEI-SSMN

Calle San José 1053.
Independencia, Santiago, Chile
Fono (56-2) 2575 8506
lorena.carrasco@redsalud.gov.cl
www.ssmn.cl



DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Versión 1 17 de Marzo 2017

TITULO DEL PROYECTO

NUEVOS BIOMARCADORES CLÍNICOS DE INMUNODEFICIENCIA Y GRAVEDAD EN ADULTOS CON NEUMONÍA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD

Nombre del Investigador Responsable: Dra. Vivian Luchsinger F.
Institución: Programa de Virología, ICBM; Facultad de Medicina, U. de Chile.
Teléfonos: 229786319

Financiado por Fondo Nacional de Ciencia y Tecnología FONDECYT de Chile

Nº Registro:

Le estamos invitando a participar en el proyecto de investigación "Nuevos biomarcadores clínicos de inmunodeficiencia y gravedad en adultos con neumonía adquirida en la comunidad" debido a que a usted se le ha diagnosticado una neumonía adquirida en la comunidad (NAC). Esta es una infección del pulmón frecuente en el adulto, producida generalmente por bacterias y/o por virus, que puede ser más o menos grave, siendo necesario identificar elementos que indiquen como evolucionará la enfermedad para mejorar el tratamiento de cada paciente.

Esta invitación está dirigida al Tutor legal/familiar directo en aquellos casos que el representado no pueda manifestarse por presentar compromiso de conciencia.

Antes de tomar la decisión de participar lea atentamente este documento.

Esta investigación tiene por objetivo determinar marcadores de la respuesta inmune (respuesta de defensa) que predigan la evolución de la neumonía adquirida en la comunidad producida por virus y/o bacterias en el adulto, para lo cual se estudiarán variaciones en algunos genes, su expresión y si los productos de estos tienen actividad biológica.

El estudio incluirá a un número total de 470 adultos ingresados al hospital Dr. Lucio Córdova, al hospital Clínico de la U. de Chile, y al Complejo Hospitalario San José, de Santiago. También se estudiarán 20 adultos sin síntomas ni enfermedades respiratorias, que voluntariamente deseen participar.

Si Ud. acepta participar se le tomará una muestra respiratoria, una de orina y sangre al ingresar al estudio, y otra de sangre al mes de haber sido dado de alta del hospital. Se tomarán:

- a) una muestra respiratoria para estudiar la presencia de bacterias y virus. Esta muestra se obtiene con un cepillo muy pequeño con una sonda de plástico muy delgada que se introduce en cada uno de los orificios de la nariz por una vez. Si su médico tratante considera necesario tomar otro tipo de muestra respiratoria, como el lavado bronquioalveolar, le solicitamos su consentimiento para utilizar parte de esta muestra en este estudio.
- b) una muestra de orina para detectar la presencia de la bacteria ~~Streptococcus pneumoniae~~ (neumococo). Para esto usted debe depositar 5 ml de su orina en un frasco de plástico.
- c) una muestra de 10 ml de sangre (2 cucharaditas de té) para estudiar las concentraciones de citoquinas, las células de la respuesta defensiva y la expresión de algunos genes relacionados con esta respuesta de

defensa. Para obtener esta muestra con una aguja muy fina se pincha una vena, generalmente la de un brazo.

Las muestras serán tomadas por una enfermera del hospital contratada por el proyecto para este fin y después de obtenidas se trasladarán para su estudio al Programa de Virología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Chile, Santiago.

La participación en este estudio no constituye ningún riesgo extraordinario, puesto que el procedimiento para obtener la muestra de sangre es el mismo que se realiza para otros exámenes de sangre. Es habitual que este procedimiento cause dolor, pero es de corta duración. La obtención de la muestra de orina y de secreción respiratoria no tiene riesgos, aunque es posible que sienta deseos de estornudar o toser con la toma de la muestra respiratoria. Cualquier efecto que Ud. considere que pueda derivarse de estos procedimientos, deberá comunicarlo a la Dra. Vivian Luchsinger, investigadora responsable del estudio, en el teléfono 229786102 o al celular 92514968.

Los elementos necesarios para tomar las muestras y realizar las técnicas serán aportados por este proyecto que es financiado por el Fondo Nacional de Desarrollo Científico y Tecnológico (FONDECYT), por lo que son sin costo alguno para Ud., por lo que su participación no representa gastos adicionales ni para usted ni para el hospital.

Además del beneficio que este estudio significará para el progreso del conocimiento y el mejor tratamiento de futuros pacientes, por su participación en este proyecto el resultado del estudio de virus y bacterias de sus muestras se comunicará a su médico tratante.

Ud. no recibirá ninguna compensación económica por su participación en el estudio.

Toda la información derivada de su participación en este estudio será conservada en forma de estricta confidencialidad, lo que incluye el acceso de los investigadores o agencias supervisoras de la investigación. Cualquier publicación o comunicación científica de los resultados de la investigación será completamente anónima. Su privacidad será protegida porque sus datos y muestras no serán identificados con su nombre, sólo con un código.

Las muestras solicitadas para este proyecto sólo serán utilizadas en este estudio. Usted se puede retirar del estudio en cualquier momento, incluso después que la muestra haya sido tomada. En este caso, la muestra será destruida y no podrá ser utilizada en este ni en ningún otro estudio. Si usted no desea participar en este estudio, no habrá ninguna consecuencia para usted.

Su participación en esta investigación es totalmente voluntaria y se puede retirar en cualquier momento comunicándolo al investigador y a su médico tratante, sin que ello signifique modificaciones en el estudio y tratamiento habituales de su enfermedad. De igual manera su médico tratante o el investigador podrán determinar su retiro del estudio si consideran que esa decisión va en su beneficio.

Usted recibirá una copia de este documento firmado. Si usted requiere cualquier otra información sobre su participación en este estudio puede comunicarse con: Investigador: Dra. Vivian Luchsinger F. Teléfono: 229786319 o al Comité de ~~Etica~~ Científica del Servicio de Salud Metropolitano Sur, Sra. Verónica Rivera, fonos: 225763736. Esta consulta será absolutamente gratuita.

De acuerdo al artículo 13, de la Ley N° 19.628, en ningún caso las personas pierden el derecho a la información, modificación, cancelación, o bloqueo de sus datos personales por entrega de muestras biológicas.

Conclusión:

Después de haber recibido y comprendido la información de este documento y de haber podido aclarar todas mis dudas, otorgo mi consentimiento para participar en el proyecto "Nuevos biomarcadores clínicos de inmunodeficiencia y gravedad en adultos con neumonía adquirida en la comunidad".

Nombre del sujeto
Rut.

Firma

Fecha

Después de haber recibido y comprendido la información de este documento y de haber podido aclarar todas mis dudas, como Tutor legal/familiar directo, otorgo mi consentimiento para la participación de mi representado en el proyecto "Nuevos biomarcadores clínicos de inmunodeficiencia y gravedad en adultos con neumonía adquirida en la comunidad".

Nombre del Tutor
Rut.

Firma

Nombre del Informante
Rut.

Firma

Nombre del Investigador
Rut.

Firma

Nombre del Director o Delegado
Rut.

Firma

Nombre del Ministro de Fe
Rut.

Firma

Fecha:



COMITÉ ÉTICO CIENTÍFICO
Q.F.VRS/cml

MEMORANDUM Nº 142/2017

MAT.: Resultado de evaluación de estudio.

SANTIAGO, 04 de abril de 2017

DE : Q.F. VERONICA RIVERA SCIARAFFIA
PRESIDENTA
COMITÉ ÉTICO CIENTÍFICO
S.S.M.S.

A : DRA. VIVIAN LUCHSINGER FARIAS
INVESTIGADORA RESPONSABLE
HOSPITAL DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS
DR. LUCIO CORDOVA

Informamos a Ud. que los miembros del Comité Ético Científico (CEC) del Servicio de Salud Metropolitano Sur (SSMS), en sesión del 28/03/2017, tomaron conocimiento de los siguientes antecedentes, correspondientes del Estudio de Investigación "Nuevos biomarcadores clínicos de inmunodeficiencia y gravedad en adultos con neumonía adquirida en la comunidad", remitidos mediante carta recepcionada el 24/03/2017:

I. Antecedentes revisados y evaluados por Directiva del CEC S.S.M.S en reunión del 28/03/2017: (se adjunta asistencia)

1. Carta de Investigadora Responsable, fechada 16/03/2017, dirigida a la Pdta. CEC. S.S.M.S., solicitando evaluación de Estudio de Investigación.
2. Carta Conocimiento, Eventual Autorización y Respaldo del Estudio "Nuevos biomarcadores clínicos de inmunodeficiencia y gravedad en adultos con neumonía adquirida en la comunidad", dirigida a la Pdta. C.E.C. S.S.M.S., firmada por la Dr. Mariano Moreno Boza, Director (S) del Hospital de Enfermedades Infecciosas Dr. Lucio Cordova, fechada el 20/03/17.
3. Estudio "Nuevos biomarcadores clínicos de inmunodeficiencia y gravedad en adultos con neumonía adquirida en la comunidad". (2 copias)
4. Consentimiento Informado, versión 1, 17 de marzo 2017. (copias)
5. Solicitud de Liberación de Pago, fechada 17/03/2017, dirigida al Director S.S.M.S., Dr. Osvaldo Salgado Zepeda, firmada por el Investigadora Principal/Responsable, Dra. Vivian Luchsinger Farias.
6. Curriculum Vitae de Investigadora Principal/Responsable, Dra. Vivian Luchsinger Farias.
7. Curriculum Vitae de Co- investigadores y colaboradores del estudio indicado.
8. Certificado que indica formación en Bioética de Investigadora Principal/Responsable. (Serial:010375 date: 06/01/09).
9. Certificado Investigador Responsable/Principal con fecha 17/03/17, que indica que el estudio financiará todos los costos correspondientes a insumos requeridos para la toma de muestras de los pacientes y personal de salud que se contrate para los fines del estudio.
10. Cartas compromisos cumplimiento de Buenas Prácticas Clínicas de Investigadora Principal/Responsable Dra. Vivian Luchsinger Farias y Co-Investigador Dr. Rolando Pizarro Prado.

II. Por lo anterior, los miembros del CEC S.S.M.S., determinan, con fecha **28/03/2017**, que **el Estudio no presenta reparos Éticos y lo aprueban**, se remite **firmado, timbrado y fechado**:

- Consentimiento Informado, versión 1, 17 de marzo 2017

III. Además, se adjuntan los siguientes documentos:

- Asistencia de la Reunión del Comité Ético Científico del S.S.M.S.
- Declaración de Cumplimiento de las Buenas Prácticas Clínicas, Versión 2.0, actualizada el 21/10/14, en Sesión del CEC del S.S.M. Sur.
- Anexo.

Solicitamos a Ud. lo siguiente:

1. Usar los Consentimientos Informados validados por este Comité, si corresponde.
2. La validez de esta aprobación es por un año, al cabo del cual con el Informe correspondiente debe solicitar su renovación y conservar toda la documentación en su poder, por lo menos, hasta cinco años cerrado el estudio.

Además, debe comunicar a este Comité lo siguiente:

1. Eventos observados asociados y no asociados con el estudio.
2. Cualquier antecedente importante que se observe durante la ejecución de la investigación.
3. Finalizado el estudio, remitir informe, que incluya el número de sujetos enrolados y el número de los que rechazaron, entre otros.

Saludan atentamente,



Q.F. VERÓNICA RIVERA SCIARAFFIA
PRESIDENTA
COMITÉ ÉTICO CIENTÍFICO
S.S.M.S.

DR. HECTOR JORQUERA VERGARA
SECRETARIO
COMITÉ ÉTICO CIENTÍFICO
S.S.M.S.

C./c.:

- Director: Hospital de Enfermedades Infecciosas DR. Lucio Cordova.
- **Archivo Memos C.E.C. S.S.M.S.**
- Archivo Protocolo.

Comité Ético Científico S.S.M.S. - Av. Santa Rosa N° 3453 - San Miguel - Santiago - Tel.: 225763637
Celular institucional Presidenta de CEC: 58582831 - correo: veronica.rivera@redsalud.gov.cl



COMITÉ ÉTICO CIENTÍFICO
Q.F.VRS/ero.-

**SESION AMPLIADA DEL COMITÉ ETICO CIENTIFICO
SERVICIO DE SALUD METROPOLITANO SUR**

FECHA: 28/03/2017

(Según Resolución Exenta Nº 1974 del 14-10-15)

ASISTENCIA INTEGRANTES DE LA DIRECTIVA C.E.C.

1. Q.F. C. Verónica Rivera Sciaraffia Presidenta	
2. Dra. Eliana Cortéz Quezada Vice-Presidenta	—
3. Dr. Héctor Jorquera Vergara Secretario	
4. Nut. María Galleguillos Guerra Vice-Presidenta (S)	
5. Q.F. Cecilia Toro Martínez Secretaria (S)	

ASISTENCIA INTEGRANTES C.E.C.

<u>NOMBRE</u>	<u>FIRMA</u>
1. Proc. Wilto Ahumada Arias	
2. Sra. Verónica Arancibia Lucero	
3. Dr. Rogelio Aravena Bermúdez	
4. Q.F. María Angélica Lagos Valdivia	
5. T.S. Mireya Muñoz Acevedo	
6. Sr. Jaime Valenzuela Méndez	
7. Dra. Pilar Zárraga Olavarría	

10. Bibliografía

1. Reynolds, H., Mc Donald, G., Alton, H. y Gordon, SB., 2010, Pneumonia in the immunocompetent patient. The British Journal of Radiology, 83, 998–1009.
2. Alarcón, A., Bellinghausena, M., Galilea, A., González, A., Huerta, P., Perramont, D. y Tolosa, A., 2020, Neumonía: análisis descriptivo retrospectivo acerca de la mortalidad. Revista Confluencia, 3, 52-56.
3. MINSAL [Internet]. Neumonía Adquirida en la Comunidad de manejo ambulatorio en Mayores de 65 años y más; [citado 19 Oct 2021]; Disponible: <https://diprece.minsal.cl/le-informamos/auge/acceso-guias-clinicas/guias-clinicas-desarrolladas-utilizando-manual-metodologico/neumonia-adquirida-en-la-comunidad-de-manejo-ambulatorio-en-mayores-de-65-anos-y-mas/descripcion-y-epidemiologia/>
4. Marchello, C., Perry, A., Nhu Thai, T., Soo Han, D. y Ebell, M., 2016, Prevalence of Atypical Pathogens in Patients With Cough and Community-Acquired Pneumonia: A Meta-Analysis. The Annals of Family Medicine, 14, 552-566.
5. Neumonía Adquirida en la Comunidad en Adultos de 65 años y más, 2011, Guía Clínica AUGE
6. Organización Mundial de la Salud [Internet]. Neumonía; [citado 12 Nov 2021]; Disponible: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/pneumonia>

7. Kalwaja, V., Mukhopadhyay, C. y Rello, J., 2020, Community-acquired bacterial pneumonia in adults: An update. *Indian J Med Res*, 151, 287-302.
8. Fernández, P., Gil, R. y Sabbach, E., 2005, Diagnóstico clínico-radiológico de la neumonía del adulto adquirida en la comunidad. *Revista Chilena de Infectología*, 22, 26-31.
9. Aston, J., 2017, Pneumonia in the developing world: Characteristic features and approach to management. *Respirology*, 22, 1276-1287.
10. Medicina Familiar Universidad Católica [Internet]. Evaluación de la Gravedad de la Neumonía Adquirida en la Comunidad (NAC) [citado 1 Enero 2022]; Disponible: <http://medicinafamiliar.uc.cl/html/articulos/162.html>
11. Diaz, O. y Saldías, F., 2011, Índices predictores de eventos adversos en el adulto inmunocompetente hospitalizado por neumonía neumocócica adquirida en la comunidad. *Revista Chilena de Infectología*, 28, 303-309.
12. Díaz, A., Farías, G., Mardóñez, JM., Saldías, F., Valdivia, G. y Villarroel, L., 2004, Diseño de un índice pronóstico clínico para el manejo de la neumonía del adulto adquirida en la comunidad. *Revista Médica de Chile*, 132, 1037-1046.
13. Benson, R., Besser, E. y Fiels, B., 2002, Legionella and Legionnaires' Disease: 25 Years of Investigation. *Clinical Microbiology*, 506-526.

14. Ulloa, MT., 2008, Legionella pneumophila. Revista Chilena de Infectología, 25, 2008.
15. Brady MF, Sundareshan V. Legionnaires' Disease. [Actualizado 18 de julio de 2021]. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Enero-. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430807/>
16. Marchello, C., Perry, A., Nhu Thai, T., Soo Han, D. y Ebell, M., 2016, Prevalence of Atypical Pathogens in Patients With Cough and Community-Acquired Pneumonia: A Meta-Analysis. The Annals of Family Medicine, 14, 552-566.
17. Arancibia, F., Cerda, J., Cortes, C., Hernández, A., Soto, L., Torres, A. y Valdés, M., 2014, Importance of Legionella pneumophila in the Etiology of Severe Community-Acquired Pneumonia in Santiago, Chile. Chest, 145, 290-296.
18. Instituto de Salud Pública Ministerio de Salud [Internet]. Vigilancia de Agentes Bacterianos; [citado 19 Oct 2021]; Disponible: <https://www.ispch.cl/biomedico/vigilancia-de-laboratorio/ambitos-de-vigilancia/vigilancia-bacteriologia/>
19. Cunha, B., 2006, The atypical pneumonias: clinical diagnosis and importance. Clinical microbiology and infection., 12, 12-24.
20. Cabello, H., Concha, A., Cornejo, R., Cortés, C., Descalzi, F., Jover, E., Luppi, M., Rivera, F., Segovia, E. y Ruiz, M., 2002, Neumonía adquirida en la comunidad. Comunicación de 8 casos de neumonía grave por *Legionella pneumophila*

- serogrupo 1 en Chile. Revista Médica de Chile, 130.
21. Ausina, V., Catalán, V., Cercenado, E. y Pelaz C. Procedimientos en Microbiología Clínica: 20. Diagnóstico microbiológico y control de la legionelosis.[Internet] Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica [citado 26 Dic 2021]; Disponible: https://www.seimc.org/contenidos/documentoscientificos/procedimientosmicrobiologia/seimc-procedimi_entomicrobiologia20.pdf
 22. SAMIUC. [Internet]. SOFA score; [citado 1 Enero 2022]; Disponible: <https://www.samiuc.es/sofa-score/>
 23. González, C., 2020, Electrolitos en sangre (Na, K, Cl). Red de Salud UC Christus, 1-2.
 24. Cerda, J. y Cifuentes, L., 2021, Uso de curvas ROC en investigación clínica. Aspectos teórico-prácticos. Revista Chilena de Infectología, 29, 138-141.
 25. Berrar, D. y Flach P., 2011, Caveats and pitfalls of ROC analysis in clinical microarray research (and how to avoid them). Briefings in bioinformatics, 13, 83-97.
 26. Grandón, C., 2020, Deshidrogenasa láctica. Red de Salud UC Christus, 1-3.
 27. López, B., Fernández, A., Pértega, S., Pita, S., Regueiro, M. y Seoane, T., 2015, Factores pronósticos en adultos hospitalizados por neumonía causada por *Legionella pneumophila*. Revista Chilena de Infectología, 32, 435-444.
 28. Krüger, S. y Welte, T., 2021, Biomarkers in community-acquired pneumonia. Expert Review of Respiratory Medicine, 6, 203–214.

29. Vega, M., 2021, Proteína C reactiva. Red de Salud UC Christus, 1-2.
30. Almirall, J., Bolibar, I., Balanzó, X., Boquet, X., Pera, G., Sauca, G.y Torán-Monserrat, P., 2004, Contribution of C-Reactive Protein to the Diagnosis and Assessment of Severity of Community-Acquired Pneumonia. Chest, 125,1335-1342.
31. National Human Genome Research Institute Home. [Internet].Linfocito; [citado 07 Jul 2022];Disponible:<https://www.genome.gov/es/genetics-glossary/Linfocito>
32. González, C., 2020, Recuento hematológico automatizado. Red de Salud UC Christus, 1-3.
33. Coelho, L., Tavares, O.y Torres, A., 2019, Biomarkers in community-acquired pneumonia: can we do better by using them correctly?. Jornal Brasileiro de Pneumologia, 45.