



FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ

TRABAJO FIN DE MÁSTER

Función pulmonar en pacientes con infección por VIH bien controlada y aumento de biomarcadores inflamatorios

Alumno: Isabel Ribes Mengual

Tutor académico: Sergio Javier Reus Bañuls

Curso: 2017-2018

Firmado: Isabel Ribes Mengual

Firmado: Sergio Javier Reus Bañuls

RESUMEN

Hipótesis

Los pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia adquirida (VIH) y con mayor elevación de marcadores plasmáticos de inflamación y de traslocación bacteriana (TB) sufren un deterioro más precoz e intenso de la función pulmonar.

Objetivos

Determinar si los niveles plasmáticos de marcadores de inflamación y de TB se correlacionan con la función pulmonar determinada mediante pruebas funcionales respiratorias (PFR).

Métodología

Estudio descriptivo transversal realizado con una muestra con estos criterios de inclusión: pacientes infectados por VIH en tratamiento antirretroviral (TAR) con buen control de la carga viral plasmática (CVP); y criterios de exclusión: diagnóstico previo de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y tabaquismo de más de 10 cigarrillos día. Las variables de resultado son: volumen espirado en el primer segundo (FEV1), cociente FEV1/CVF (capacidad vital forzada), difusión de monóxido de carbono (DLCO) y flujo mesoespiratorio (FEF 25-75), y las variables principales son marcadores inflamatorios en plasma (IL6 y TNF alfa) y marcadores de TB en plasma (sCD14 y DNA ribosomal 16S, DNAr). Otras variables de estudio son: historia de infecciones pulmonares, tabaquismo y exposición a otros tóxicos, estadio de la infección VIH y linfocitos CD4.

Plan de acción

La muestra se obtendrá del estudio previo ALITRAS. A estos pacientes se les realizarán PFR y se les pasarán dos test para valorar la probabilidad de EPOC y los factores de riesgo asociados.

Mediante el programa estadístico IBM SPSS 23.0 se realizará un análisis de correlación (Pearson o Spearman según proceda) para las variables explicativas cuantitativas (sCD14, IL6 y TNF alfa) y un análisis de asociación mediante la prueba T-student para las variables cualitativas (DNAr).

PALABRAS CLAVE

VIH, traslocación bacteriana, marcadores de inflamación, espirometría, pruebas funcionales respiratorias, enfermedad pulmonar obstructiva crónica

ABSTRACT

Hypothesis

Patients infected with the acquired immunodeficiency virus (HIV) and with increased plasma inflammation markers and bacterial translocation (BT) suffer a more early and intense deterioration of lung function.

Aim of the study

To determine if plasma levels of inflammation markers and BT correlate with lung function determined by respiratory function tests.

Methodology

Cross-sectional descriptive study conducted with a sample with these inclusion criteria: HIV-infected patients on antiretroviral treatment with good control of viral load; and exclusion criteria: previous diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease and smoking of more than 10 cigarettes a day. The outcomes are: expired volume in the first second (FEV1), FEV1 / FVC ratio (forced vital capacity), carbon monoxide diffusion (DLCO) and mesoespiratory flow (FEF 25-75)), and the main variables are inflammatory markers in plasma (IL6 and TNF alpha) and TB markers in plasma (sCD14 and 16S ribosomal DNA, rDNA). Other study variables are: history of pulmonary infections, smoking and exposure to other toxins, stage of HIV infection and CD4 lymphocytes.

Plan

The sample will be obtained from the study ALITRAS. These patients will undergo respiratory functional tests and a test will be carried out to assess the probability of COPD and the associated risk factors.

Using the IBM SPSS 23.0 statistical program, a correlation analysis (Pearson or Spearman as appropriate) will be performed for the quantitative variables (sCD14, IL6 and TNF alpha) and an association analysis using the T-student test for qualitative variables (DNAr).

KEYWORDS

HIV, bacterial traslocation, inflammation mediators, spirometry, respiratory functional test, chronic obstructive pulmonary disease

ÍNDICE

✚ Aspectos preliminares	
○ Resumen / Palabras clave	2
○ Abstract / Keywords	3
✚ Cuerpo del TFM	
○ Introducción	5
○ Hipótesis	10
○ Objetivos	11
○ Metodología	12
▪ Diseño y contexto	12
▪ Sujetos de la muestra	12
▪ Variables a estudio	12
▪ Recogida de datos	14
▪ Análisis de datos	14
▪ Dificultades y limitaciones	15
○ Plan de trabajo	17
○ Experiencia del equipo investigador	18
○ Aspectos éticos	20
○ Aplicabilidad y utilidad de los resultados	21
○ Presupuesto	23
✚ Bibliografía	24
✚ Anexos	27
○ Anexo 1. Hoja de información al paciente.	28
○ Anexo 2. Consentimiento informado.	31
○ Anexo 3. Cuestionario sobre factores de riesgo de EPOC.	32
○ Anexo 4. Cuestionario de detección de casos de EPOC.	33

INTRODUCCIÓN

El paciente con infección por VIH con TAR tiene actualmente una esperanza de vida similar a la población general, pero con mayor incidencia de comorbilidades como la aterosclerosis, osteoporosis, insuficiencia renal y probablemente la EPOC. La patogenia de esta asociación y los factores de riesgo no son bien conocidos (1).

EPOC en la población general (2-4)

La EPOC es una entidad compleja, crónica y progresiva, caracterizada por una limitación crónica al flujo aéreo poco reversible. Es una enfermedad infradiagnosticada, con una morbimortalidad alta y gran coste económico (1700-3200 euros/año por paciente).

Epidemiología de la EPOC

La prevalencia de EPOC en Europa es del 2-26% según el país y la definición utilizada. En España, el estudio IBERPOC mostró una prevalencia del 9% (14% en hombres y 4% en mujeres), siendo del 15% en fumadores y del 4% en no fumadores (generalmente pacientes de edad avanzada con historia de enfermedades respiratorias en la infancia), pero con grandes diferencias geográficas. El 78% de los casos de EPOC no eran conocidos. Más recientemente, el estudio EPI-SCAN, también en población española mostró unos datos similares.

La EPOC es la 3ª causa de muerte en el mundo y en España, después del cáncer y enfermedades vasculares, y en la última década muestra una tendencia descendente. De forma independiente del tabaquismo, aumenta el riesgo de cáncer de pulmón de 2 a 6 veces.

Etiología de la EPOC

La mayoría de casos de EPOC se asocian al humo de **tabaco**, que provoca una respuesta inflamatoria anormal en los pulmones. La relación causal ha sido establecida en múltiples cohortes. El riesgo de que un fumador desarrolle EPOC es del 30% (“fumadores susceptibles”), proporcional al consumo acumulado de tabaco (50% con >30 años-paquete).

Otros factores de riesgo de EPOC son: inhalación de humo de combustión u otros tóxicos, contaminación atmosférica, tuberculosis pulmonar, infecciones respiratorias, déficit de alfa-1-antitripsina (1% de los EPOC) y consumo de drogas parenterales. El

EPOC es más frecuente en varones de edad avanzada y en niveles socioeconómicos bajos probablemente por acúmulo de factores de riesgo.

Diagnóstico de la EPOC

Se debe sospechar EPOC en pacientes con factores de riesgo (generalmente tabaquismo de >10 años-paquete) y síntomas compatibles (tos crónica o disnea), aunque algunos pacientes están asintomáticos hasta estadios avanzados y otros con síntomas no desarrollan EPOC.

La EPOC, al ser una enfermedad prevalente y mejorar su pronóstico con el diagnóstico precoz, es susceptible de *screening*. El cribado se puede realizar mediante cuestionarios de síntomas (en España sólo está validado el COPD-PS) o mediante espirómetros “de bolsillo” y se confirma mediante **espirometría** forzada. Se trata de una prueba no invasiva, sencilla, barata, estandarizada, reproducible y objetiva.

EPOC en pacientes con infección por VIH

La asociación entre VIH y EPOC se conoce desde el inicio de la epidemia por VIH, e inicialmente se atribuyó a infecciones oportunistas pulmonares repetidas. Sin embargo, tras la introducción del TAR, la asociación se mantiene(5,6).

La prevalencia actual de EPOC en pacientes con infección VIH sin TAR (*naive*) ha sido bien documentada en el subestudio pulmonar del ensayo START de interrupción de TAR, que realizó espirometría a 1026 pacientes no ADVP con >500 CD4/mm³ y edad media de 36 años. La prevalencia global de EPOC fue del 7%, siendo del 9% en > 44 años, del 12% en fumadores activos y del 5% en pacientes que nunca habían fumado (7).

La prevalencia en pacientes con TAR es del 7-30%, superior a la población general, y además aparece a edades más tempranas (8). En un estudio transversal (9) de 581 pacientes VIH con TAR (media de CD4 622/mm³ y edad 48 años), la prevalencia de EPOC fue del 9%, y los factores asociados en el análisis multivariante fueron (además de edad y tabaquismo), el bajo IMC (<21kg/m²), la historia de infecciones respiratorias y los CD4<500/mm³. Otros factores identificados sólo en el univariante fueron el consumo de drogas parenterales, la hepatitis C, el tiempo de evolución de la infección VIH y los CD4 nadir. Otros estudios también encontraron asociación del EPOC con el diagnóstico de estadio C y la CVP-VIH (carga viral plasmática de VIH), así como con consumo de cannabis y neumonía por *P. jiroveci* (10).

Varios estudios epidemiológicos confirman la asociación VIH-EPOC (5,11). En la cohorte VACS la infección por VIH aumentaba un 50% el riesgo de EPOC tras ajustar por los principales factores confusores (edad, raza, tabaquismo, drogadicción y alcoholismo) y los CD4 bajos eran factor de riesgo. Estos mismos autores comunicaron posteriormente que la incidencia de EPOC en el VIH era superior al VIH negativo, y el VIH se mantenía como factor de riesgo independiente. Los estudios de cohortes han demostrado además que la función pulmonar se deteriora más rápidamente en el paciente con infección VIH, sobre todo si está mal controlado. En un estudio con 88 pacientes VIH (40% fumadores) la prevalencia de obstrucción aumentó del 10% al 19% en 4.5 años. En otro estudio, 1064 pacientes fueron seguidos durante 3 años y el mayor descenso del FEV1 se relacionó con CVP-VIH elevada y $CD4 < 100/mm^3$ (5).

El TAR parece actuar como protector, disminuyendo el riesgo de EPOC, ya que en algunos estudios se relaciona el buen control del VIH (CD4 altos y baja CVP-VIH) con menor prevalencia de EPOC y menor deterioro de la función pulmonar, aunque hay datos contradictorios (9). Además es difícil establecer si el efecto beneficioso se debe al control directo de la replicación viral o si por el contrario la adherencia al TAR se asocia con menos factores de riesgo clásicos.

Inflamación en la patogenia de la EPOC en el paciente con infección por VIH

En la patogenia del EPOC se ha implicado a la inflamación sistémica, que podría ser el mecanismo que explicara la asociación de EPOC a otras patologías como la aterosclerosis, la osteoporosis y la insuficiencia renal (además de ser patologías que comparten factores de riesgo) (2–4). La relación inflamación sistémica-EPOC en humanos es básicamente asociativa, siendo muy difícil demostrar la relación causa-efecto. Sin embargo, en modelos animales, la inducción de inflamación sistémica mediante lipopolisacáridos (LPS) se sigue de desarrollo de lesión pulmonar (8).

En el paciente VIH no está bien establecido si el propio VIH produce daño pulmonar directamente o bien través de la activación inmune e inflamación persistente. Sí es bien conocido que los pacientes con VIH, a pesar de TAR eficaz, presentan elevación de biomarcadores inflamatorios como la IL6 y TNF-alfa, lo que parece secundario al fenómeno de TB (6), consistente en el paso de productos bacterianos de la luz intestinal al torrente sanguíneo por disfunción del tejido linfoide intestinal (1). La TB se puede determinar mediante la medición del sCD14 (un marcador indirecto) o del propio DNA bacteriano (DNA-ribosomal-16S).

Los pacientes con VIH parecen tener mayor prevalencia de enfisema pulmonar (una de las manifestaciones de la EPOC), que además es más difuso y grave, y un deterioro más rápido de la función pulmonar. *Attia et al* (6) realizaron un estudio transversal comparando los TC torácicos de 114 pacientes VIH con 89 controles VIH negativos. Además de demostrar la asociación entre VIH y enfisema (mayor prevalencia y gravedad), independiente del tabaquismo, encontraron que los niveles altos de sCD14 se asociaban a la presencia de enfisema. La inclusión del sCD14 en el modelo multivariante atenuaba, pero no eliminaba, la asociación entre VIH y enfisema. La IL6 no se asoció a enfisema, y sí lo hicieron el nadir de CD4 y el antecedente de neumonía. *Crothers et al* (12) realizaron un estudio de los factores asociados a deterioro de la función pulmonar. Comparando la evolución espirométrica de 168 pacientes VIH (la mayoría con TAR y media de CD4 de 400/mm³) con 147 VIH negativos observaron que los pacientes VIH con peores valores basales de FEV1 y cociente FEV1/CVF tenían niveles basales más elevados de IL6 y sCD14. Además, el descenso del FEV1 durante el seguimiento era más rápido en el paciente con infección por VIH y se correlacionaba con niveles altos de sCD14.

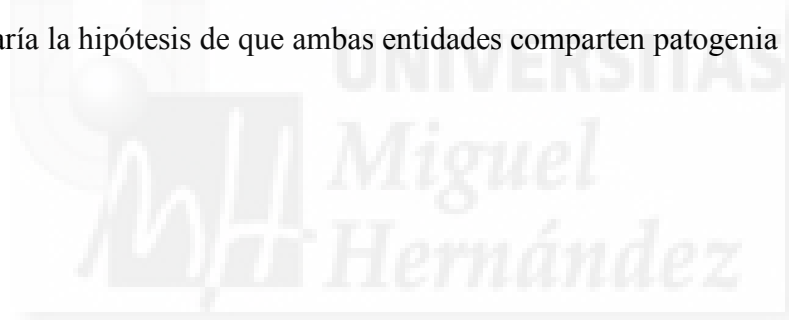
Sin embargo, en el estudio longitudinal prospectivo publicado por *Fitzpatrick M et al.* (13) en el que estudian la relación entre marcadores de TB (sCD14 y LPS), activación monocítica (sCD163, sCD4, receptor IL2) y disfunción endotelial (endotelina 1, ET1) con la EPOC en 274 pacientes (124 VIH positivos), no se encontró asociación entre sCD14 y disfunción pulmonar, pero sí se ha visto relación entre la disminución de la DLCO y la presencia de LPS en plasma. Como novedad de este estudio, destacar que sólo en los VIH positivos se encontró asociación entre ET1 basal y sCD163 y una menor DLCO a largo plazo, y entre ET1 basal y disminución del FEV1.

Justificación del estudio

La población VIH, cada vez de mayor edad, se caracteriza por una prevalencia alta de factores de riesgo de EPOC: tabaquismo (activo o pasado), consumo de drogas por vía parenteral, fumadas e inhaladas (hachís, cocaína y heroína), y antecedentes de infecciones respiratorias. Dado que el VIH *per se* podría ser factor de riesgo de EPOC y que esta enfermedad puede ser silente hasta fases avanzadas y aparecer incluso en pacientes no fumadores, es importante conocer la prevalencia de la enfermedad en nuestro entorno e intentar profundizar en su patogenia.

La asociación entre inflamación y EPOC está bien establecida en términos generales, y en modelos animales parece ser de causa-efecto. En la población VIH esa asociación es mucho más intensa ya que estos pacientes tienen niveles muy altos de marcadores inflamatorios asociados a la TB.

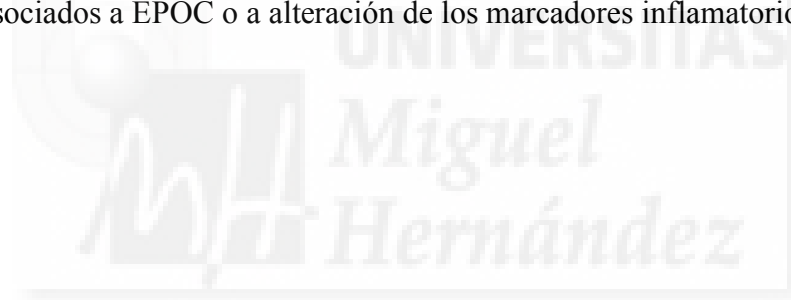
Nuestro grupo tiene experiencia en el estudio de la TB en el VIH, de su relación con la inflamación sistémica, y de su repercusión sobre comorbilidades como la aterosclerosis, el metabolismo del calcio y la disfunción sexual (14–18). El estudio más reciente realizado por nuestro grupo en este campo, y del que se obtiene la muestra para el presente estudio, se realizó con 94 pacientes con infección por VIH en tratamiento, con la determinación de marcadores de TB e inflamación en sangre y un estudio de aterosclerosis carotídea (GIMC) (19). En estos pacientes, la realización de PFR nos permitirá establecer la prevalencia de EPOC en nuestra población, estudiar la asociación entre inflamación y EPOC, y determinar si existe asociación entre aterosclerosis subclínica y disfunción respiratoria (independiente de otros factores de riesgo comunes), lo que apoyaría la hipótesis de que ambas entidades comparten patogenia



HIPÓTESIS

Los pacientes con infección por VIH en TAR han estado expuestos, en su mayoría, a factores de riesgo clásicos de EPOC (tabaquismo, consumo de otros tóxicos (fumados, inhalados y por vía parenteral), e infecciones respiratorias de repetición). Sin embargo, tras ajustar por estos factores, los pacientes con VIH siguen presentando un aumento de prevalencia de EPOC y deterioro más rápido de la función pulmonar, por lo que debe haber otros factores implicados.

El aumento de biomarcadores inflamatorios que se observa en estos pacientes es intenso y se relaciona con TB a nivel intestinal. Este estado inflamatorio crónico ha sido implicado en gran parte de las comorbilidades que se observan en los pacientes con VIH, y podría estar implicado también en la patogenia del EPOC. Nuestra principal hipótesis de trabajo establece que los pacientes con infección por VIH y mayor elevación de marcadores inflamatorios presentan un empeoramiento en los parámetros de las PFR, y que esta asociación se mantiene tras corregir por otros factores de confusión asociados a EPOC o a alteración de los marcadores inflamatorios.



OBJETIVOS

Principal

Determinar si los niveles plasmático de marcadores de inflamación (IL6 y TNF-alfa) y TB (sCD14 y DNA-bacteriano) se correlacionan con la función pulmonar determinada por PFR en los pacientes con infección por VIH en TAR.

Secundarios

- Determinar la prevalencia de EPOC en pacientes con infección por VIH.
- Determinar si existe asociación entre la disminución de la función pulmonar y el grosor de la íntima-media carotídea (marcador de aterosclerosis subclínica)



MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño y contexto del estudio

Este estudio se realiza en el Hospital General de Alicante, concretamente en la Unidad de Enfermedades Infecciosas (UEI). Se trata de un diseño descriptivo transversal, que surge como continuación de un proyecto previamente realizado en esta unidad (estudio ALITRAS). Los datos epidemiológicos y clínicos y la realización de las pruebas analíticas se llevan a cabo entre octubre de 2015 y abril de 2016 (periodo en el que se lleva a cabo el estudio ALITRAS). Las PFR se realizarán entre febrero de 2017 y julio de 2018.

Selección de la muestra

Los sujetos que componen la muestra son pacientes en seguimiento en las consultas externas de la UEI que previamente participaron en el estudio ALITRAS (2016). En dicho estudio participaron 94 sujetos, que fueron seleccionados de forma consecutiva de entre los que acudían a revisión a consulta externa de la UEI.

Los criterios de inclusión son los del estudio ALITRAS: adultos con infección por VIH en TAR y con CVP VIH indetectable durante al menos 6 meses.

Los criterios de exclusión son los siguientes: mala adherencia al TAR (toma autoreferida de < 95% de las dosis previstas), hepatitis crónica de cualquier etiología, tabaquismo activo de > 10 cigarrillos/día, etilismo > 30 g/día, consumo de drogas activo, enfermedades inflamatorias de cualquier etiología, cáncer que no esté en remisión completa, infección activa, toma de antibióticos o hemorragia digestiva en el último mes, diabetes mellitus (glucosa en ayunas > 126 mg/dL o HbA1c > 6,5%), hipertensión arterial, toma de corticoides, hipoglucemiantes, bifosfonatos, fármacos anti-vitamina K o estatinas; enfermedad cardiovascular conocida, demencia u otras enfermedades del sistema nervioso central, enfermedad psiquiátrica grave, insuficiencia renal (ClCr < 60 ml/min, medido con la fórmula MDRD), osteoporosis conocida. Para ser incluidos en el estudio actual se requirió que los pacientes fueran capaces de realizar correctamente las PFR.

VARIABLES A ESTUDIO

Las variables de resultado son las obtenidas a partir de las PFR: FEV1, cociente FEV1/CVF, DLCO y FEF 25-75. Se considera patrón obstructivo a valores de FEV1/CVF < 70% y/o FEV1 < 80%. La alteración de la difusión está marcada por

valores de DLCO < 80%. El parámetro FEF 25-75 se relaciona con la alteración de las pequeñas vías, y su valor umbral es 60% (por debajo de este valor consideramos que existe alteración de la pequeña vía).

Las variables explicativas principales se dividen en:

- **Marcadores de TB** en plasma: DNA ribosomal 16S (DNAr) y sCD14.
- **Marcadores de inflamación** en plasma: interleucina 6 (IL6) y factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa).

Otras variables de estudio son:

- Variables relacionadas con el EPOC:
 - Factores de riesgo de EPOC: Tabaquismo activo o previo, y acumulado (índice paquetes/año, IPA); exposición a humo de otro origen o tóxicos en el ambiente laboral; consumo de hachís/marihuana, cocaína, heroína u otros tóxicos inhalados o fumados; antecedentes de infección respiratoria: bronquitis, neumonía o tuberculosis; antecedentes familiares de EPOC o enfisema.
 - Síntomas de EPOC: tos o expectoración crónicas (>3 meses al año) o disnea de esfuerzo.
 - Cuestionario COPD-PS de detección de casos de EPOC.
- Variables demográficas: nº de historia clínica, fecha de nacimiento, sexo, factor de riesgo para adquisición de VIH (homosexual, heterosexual, consumo de drogas por vía parenteral), nacionalidad, raza, nivel de estudios.
- Etilismo en gr/día
- Variables relacionadas con la infección por VIH: años desde el diagnóstico, categoría CDC, linfocitos CD4 (nadir y actual), CVP-VIH.
- Variables relacionadas con el TAR: TAR actual y fecha de inicio. Fecha de inicio del primer TAR. Años en TAR de forma ininterrumpida.
- Exploración física: peso, talla e índice de masa corporal (IMC).
- Comorbilidades asociadas:
 - Factores de riesgo vascular:
 - Antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular

- Dislipemia: según los criterios ATP-III. Colesterol total, HDL, LDL y triglicéridos.
- Alteración en la homeostasis de la glucosa: Prediabetes: glucemias en ayunas 106-125 mg/dL y/o HbA1c 5.7-6.5% (criterios de la ADA).
- Estilo de vida: ejercicio físico habitual (> 3 horas/semana) o sedentario (< 3 horas/semana).

Recogida de datos

Tras la firma del consentimiento informado se realizará una anamnesis dirigida para recoger los antecedentes personales de patología respiratoria, síntomas y factores de riesgo de EPOC. A continuación se revisará la historia clínica para recoger el resto de variables. Todos los pacientes incluidos tienen ya determinado en 2016 marcadores de TB e inflamación, por lo que todas estas pruebas no será necesario repetirlas. Los valores de CD4 y CVP que se recogerán serán los más cercanos a la realización de las PFR.

Los marcadores de TB e inflamación se determinaron en el CIBERehd. El DNAr se amplificó mediante PCR del gen 16S. Los niveles plasmáticos de sCD14, TNF-alfa e IL-6 se determinaron por ELISA siguiendo las instrucciones del fabricante (R&D Systems).

La CVP-VIH se determinó por PCR ultrasensible (COBAS AmpliPrep/COBAS TaqMan HIV-1 test vs 2.0, Roche Diagnostics).

Se solicitarán PFR consistentes en espirometria y difusión pulmonar, que se realizarán en el Servicio de Neumología de acuerdo a la normativa internacional ERS-ATS 2005, y los valores de referencia que se utilizarán son los recomendados por la Sociedad Europea de Neumología (20).

Análisis de datos

Para la descripción de las variables cualitativas se utilizará la frecuencia absoluta y porcentajes, y para las variables cuantitativas, una vez verificado el tipo de distribución con la prueba de Kolmogorov-Smirnov, se utilizará la Media y Desviación estándar si la distribución es paramétrica, y la Mediana y Percentiles 25 y 75 en caso de distribución no paramétrica.

Se estudiará la relación entre niveles plasmáticos de citoquinas (sCD14, IL6 y TNF) y FEV1, FEV1/CVF y FEF 25-75 con los coeficientes de correlación (Pearson o Spearman según proceda).

En caso de encontrar alguna asociación, transformaremos las variables cuantitativas en dicotómicas para calcular la magnitud de la asociación mediante el cálculo de Odds Ratio.

El estudio de la asociación entre DNA (variable cualitativa) y FEV1, FEV1/CVF, FEF 25-75 y DLCO se realizará con la T-student o la U de Mann Whitney según la distribución de las variables sea paramétrica o no.

En función de los resultados finales se realizará análisis multivariante y estratificado para determinar los posibles factores de confusión y/o modificación.

El nivel de significación estadística en los contrastes de hipótesis es de $p < 0,05$. El análisis de datos se realizará con el programa IBM-SPSS 23.0.

Dificultades y limitaciones

Como todos los estudios transversales, tiene la limitación de no poder establecer relaciones causa-efecto sino sólo asociaciones. Un estudio de cohortes para determinar si los pacientes con aumento de biomarcadores inflamatorios desarrollan con mayor frecuencia deterioro de la función pulmonar requeriría un seguimiento de varios años.

La variable principal de resultado no es la EPOC ya que, con una prevalencia esperada del 5-15%, los grupos serían demasiado pequeños para demostrar diferencias. En su lugar usaremos como variables principales de resultado el FEV1, DLCO y FEF 25-75%.

Podría ocurrir que algunos de los 94 pacientes que están participando en el estudio ALITRAS no quisiera o pudiera participar en el estudio actual. En nuestra experiencia esto sería muy improbable (menos de 3-5 casos) dado que se trata de una población muy estable y adherente a los seguimientos.

La calidad de algunos de los datos que se recogen de las historias clínicas (básicamente antecedentes de infecciones respiratorias) pueden ser de baja calidad por haber transcurrido muchos años o incluso estar ausentes.

La última limitación a destacar es la brecha temporal entre la extracción de las analíticas para la determinación de marcadores de inflamación y de TB y la realización de las

PFR. No obstante, como ya hemos dicho se trata de pacientes cumplidores y con unas características clínicas estables.



PLAN DE TRABAJO

- **Contacto y citación de los pacientes para la realización de las PFR.** Se volverá a contactar con los pacientes del estudio ALITRAS (telefónicamente o al acudir a su revisión habitual en la consulta de Infecciosas) y tras explicarles los objetivos del estudio y las características de la prueba a realizar se citará a aquellos que accedan. Tarea llevada a cabo por la Dra. Ribes y la Dra. Portilla.

- **Entrevista, exploración física, revisión de la historia clínica.** La información relativa a antecedentes, datos clínicos y analíticos referentes a la infección por VIH y las comorbilidades, ya ha sido extraída previamente (estudio ALITRAS) de las historias clínicas y se encuentra incluida en una base de datos SPSS. La Dra. Ribes revisará de nuevo las historias clínicas para recoger los antecedentes de infecciones respiratorias y la Dra. García realizará la anamnesis dirigida a síntomas, el cuestionario de screening EPOC COPD-PS, los factores de riesgo de EPOC y la exploración física.

- **PFR: espirometría y difusión de CO.** Los pacientes serán citados para la realización de las PFR en Neumología (Dra. García).

- **Análisis de los datos y elaboración de manuscritos:** La Dra. Ribes incluirá toda la información en una base datos SPSS. El análisis de los datos será realizado por la Dra. Ribes y supervisado por el Dr. Reus.

EXPERIENCIA DEL EQUIPO INVESTIGADOR

La Unidad de Enfermedades Infecciosas (UEI) del Hospital General Universitario de Alicante (HGUA) tiene una experiencia amplia en el manejo de pacientes con infección por VIH, con alrededor de 950 pacientes en seguimiento en la actualidad.

La investigación de la UEI se basa en cuatro campos: 1) Ensayos clínicos multicéntricos y de TAR en distintos escenarios de la infección por VIH, 2) Estudios de cohortes en el seno de la Red de Investigación de Sida de la RETICs, 3) Estudios propios sobre toxicidad crónica asociada a TAR, especialmente toxicidad metabólica, gonadal, déficit de vitamina D y eventos no-SIDA (14,15) 4) Incidencia y factores asociados a TB e inflamación (16–18). Esta línea de trabajo se puso en marcha en 2011 gracias a una beca de la “Fundación para la Investigación del Hospital General Universitario de Alicante”.

Las PFR serán realizadas en el laboratorio de exploración funcional respiratoria (servicio de Neumología). Anualmente se realizan alrededor de 5000 espirometrías, 2000 pletismografías y 1500 maniobras de difusión pulmonar, entre otras pruebas funcionales. Dichas exploraciones son solicitadas por miembros del propio Servicio de Neumología, así como por otros Servicios Médicos y Quirúrgicos del Hospital.

La Dra. Ribes, médico residente de segundo año de Medicina Interna del HGUA, cuenta con varias comunicaciones a congresos (GeSIDA 2017, SEIMC 2018) así como un Máster en Investigación Médica Clínica (Universidad Miguel Hernández, curso 2017-2018). Además, se encuentra en trámites para adscribirse a un proyecto de investigación del Instituto de Investigación Sanitaria y Biomédica de Alicante (ISABIAL), dentro del grupo de trabajo de Enfermedades Infecciosas.

La Dra. García, médico residente de Neumología, cuenta con diversas comunicaciones a congresos nacionales y participa en la siguiente línea de investigación: Adenocarcinoma con mutación EGFR positiva, Asma grave de difícil control.

La Dra. Irene Portilla, psicóloga clínica y con formación específica postgraduada en el manejo de la patología neuropsiquiátrica asociada a la infección por VIH. Trabaja en la Unidad de Enfermedades Infecciosas desde hace 6 años y tiene gran experiencia en realización de ensayos clínicos y de cohortes de la RIS, habiendo participado también en la mayoría de estudios propios de la Unidad.

El Dr. Reus, médico adjunto de la Unidad de Enfermedades Infecciosas y profesor del Máster de Enfermedades Infecciosas de la UMH, tiene experiencia en el estudio de los factores asociados a traslocación bacteriana e inflamación (16–18). Ha participado como supervisor en la elaboración de este proyecto.

La determinación de los niveles séricos de marcadores de traslocación e inflamación (que no forman parte de la práctica clínica habitual) ha sido realizada por el CIBERehd (nodo del Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas) radicado en el Hospital General Universitario de Alicante, que no forma parte del equipo investigador. La producción científica del CIBERehd ha sido de más de 40 publicaciones internacionales, sobretodo en el campo de la cirrosis hepática y enfermedad inflamatoria intestinal y recientemente en la infección por VIH.

La ecografía carotídea ha sido realizada por el Dr. López, neurólogo de la Unidad de Ictus del servicio de Neurología, que es la Unidad de Referencia para la atención al ictus de la provincia de Alicante. En ella se realizan 1400 estudios anuales, de los que él realiza cerca de 500. Es miembro de la “European Society of Neurosonology and Cerebral Hemodynamics”, y tiene cualificación de nivel avanzado en neurosonología por la Sociedad Española de Neurosonología y Sociedad Española de Neurología.

ASPECTOS ÉTICOS

Previamente a la realización de las PFR se explicará verbalmente a cada paciente el tipo de procedimiento y la inocuidad del mismo. A aquellos que accedan se les solicitará el consentimiento informado firmado por escrito (anexo 2).



APLICABILIDAD Y UTILIDAD DE LOS RESULTADOS

El estudio permitirá en primer lugar establecer la prevalencia de EPOC en nuestra población de pacientes con infección por VIH. Ello es fundamental porque no hay datos de nuestro entorno, y se sabe que existen grandes diferencias geográficas.

Conocer nuestra prevalencia de EPOC en la población VIH permitirá:

- Plantear la conveniencia o no de iniciar un programa de detección precoz de EPOC y establecer cuáles son las mejores variables que predicen su presencia.
- Determinar si el cuestionario de *screening* utilizado en nuestro estudio, y que se encuentra validado para la EPOC en la población general, es útil en la población VIH.

Es indiscutible que los pacientes diagnosticados de EPOC se benefician de su conocimiento ya que esta enfermedad requiere un abordaje integral y su manejo adecuado y precoz mejora el pronóstico.

Por un lado, se podrá actuar sobre los factores de riesgo modificables de EPOC, como la exposición a tóxicos y la prevención/tratamiento de las infecciones respiratorias. La intervención sobre el tabaquismo disminuye la pérdida de función pulmonar, la incidencia de cáncer y enfermedades vasculares, y la mortalidad, por lo que será prioritaria y a dos niveles: apoyo psicológico (disponible en nuestra Unidad de Infecciosas) y tratamiento farmacológico si precisa (en Unidad de Tabaquismo de Neumología). En pacientes fumadores, el abandono del hábito tabáquico es fundamental para evitar la progresión de la enfermedad, y está bien establecido que el beneficio es mayor cuando más precozmente se abandona el tabaquismo(21).

Por otro lado, el tratamiento farmacológico de la EPOC mejora los síntomas, disminuye la frecuencia y gravedad de las agudizaciones (que a su vez son causa de deterioro de función pulmonar) y mejora el pronóstico. También hay medidas no farmacológicas que han demostrado ser beneficiosas en estos pacientes como la actividad física regular y la nutrición adecuada, por lo que los pacientes tendrán que ser aconsejados en este sentido.

Nuestro estudio también aborda la patogenia del EPOC en el VIH al determinar la asociación con inflamación y TB. Esta asociación podría explicar por qué algunos pacientes no expuestos a tóxicos (ni a otros factores de riesgo) presentan EPOC y por qué algunos grandes fumadores no desarrollan EPOC.

En los últimos años se han llevado a cabo varios estudios y ensayos clínicos que evalúan el posible beneficio de tratamientos inflamatorios (22–24) o de modificación de la flora intestinal en la infección por VIH y algunas de sus comorbilidades (25). Hasta donde nosotros sabemos, aún no se ha investigado cómo afecta la intervención sobre la TB/inflamación a la prevalencia o incidencia de EPOC en el VIH, pero posiblemente ésta va a ser una línea de trabajo terapéutica futura.



PRESUPUESTO

CONCEPTO	CUANTÍA
Gastos de personal o RRHH	-
Bienes y servicios <ul style="list-style-type: none">• Contratación análisis de datos• Gastos de traducción• Gastos de publicación en abierto	500 500 1000
Dietas y viajes	-
Total	2000€



BIBLIOGRAFÍA

1. Marchetti G, Tincati C, Silvestri G. Microbial translocation in the pathogenesis of HIV infection and AIDS. *Clin Microbiol Rev.* 2013;26(1):2-18.
2. GesEPOC. Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de Pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) - Guía Española de la EPOC (GesEPOC) Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Treatment of Patients with Chronic Obstru. *Arch Bronconeumol.* 2012;48(Supl 1):2-58.
3. Miravittles, M., Soler-cataluña, J. J., Calle, M., Molina, J., Almagro, P., Antonio, J. y Ancochea J. Guía española de la EPOC (GesEPOC). *Arch Bronconeumol.* 2014;50((Supl 1)):1-16.
4. From the Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2017. Available from: <https://goldcopd.org>. Acceso marzo 2018.
5. Drummond MB, Kirk GD. HIV-associated obstructive lung diseases: insights and implications for the clinician. *Lancet Respir Med.* 2014;2(7):583-92.
6. Attia EF, Akgün KM, Wongtrakool C, Goetz MB, Rodriguez-Barradas MC, Rimland D, et al. Increased Risk of Radiographic Emphysema in HIV Is Associated With Elevated Soluble CD14 and Nadir CD4. *Chest.* 2014;146(6):1543-53.
7. Kunisaki KM, Niewoehner D, Collins G, Nixon D, Tedaldi E, Akolo C, et al. Pulmonary function in an international sample of HIV-positive, treatment-naïve adults with CD4 counts >500 cells/ μ L: A substudy of the INSIGHT Strategic Timing of AntiRetroviral Treatment (START) trial. *HIV Med.* 2015;16(S1):119-28.
8. Fitzpatrick M, Crothers K, Morris A. Lung aging, inflammation and HIV. *Clin Chest Med.* 2013;34(2):325-31.
9. Risso K. Chronic Obstructive Pulmonary Disease in a Large Cohort of HIV-Infected Patients: Prevalence and Predictive Factors. En: 54th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Washington DC, 2014.
10. Makinson A, Hayot M, Eymard-duvernay S, Raffi F, Thirard L, Bonnet F, et al.

Factors Associated With Chronic Obstructive Pulmonary Disease in a High Risk HIV-Infected Cohort. En 2014.

11. Calligaro GL, Gray DM. Lung function abnormalities in HIV-infected adults and children. *Respirology*. 2015;20(1):24-32.
12. Crothers K, Rodriguez C, Wongtrakool C, Soo Hoo GW, Kim J, Brown ST, et al. Association of HIV Infection and Immune Activation With Decline in Lung Function. [CROI abstract 774]. In Special Issue: Abstracts from the 2014 Conference of Retroviruses and Opportunistic Infections. *Top Antivir Med*. 2014;22(e-1):397-8.
13. Fitzpatrick ME, Nouraie M, Gingo MR, Camp D, Kessinger CJ, Sincebaugh JB, et al. Novel relationships of markers of monocyte activation and endothelial dysfunction with pulmonary dysfunction in HIV-infected persons. *AIDS*. 2016;30(9):1327-39.
14. Moreno-Pérez O, Escoín C, Serna-Candel C, Picó A, Alfayate R, Merino E, et al. Risk factors for sexual and erectile dysfunction in hiv-infected men: The role of protease inhibitors. *Aids*. 2010;24(2):255-64.
15. Moreno-Pérez O, Portilla J, Escoín C, Alfayate R, Reus S, Merino E, et al. Impact of vitamin D insufficiency on insulin homeostasis and beta cell function in nondiabetic male HIV-infected patients. *HIV Med*. 2013;14(9):540-8.
16. Reus S, Portilla J, Sánchez-Payá J, Giner L, Francés R, Such J, et al. Low-level HIV viremia is associated with microbial translocation and inflammation. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2013;62(2):129-34.
17. Reus Bañuls S, Portilla Sogorb J, Sanchez-Paya J, Boix Martínez V, Giner Oncina L, Frances R, et al. Asociación entre marcadores inflamatorios y traslocación bacteriana en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana en tratamiento antirretroviral. *Med Clin (Barc)*. 2014;142(2):47-52.
18. Reus S, Portilla J, Boix V, Sánchez-Payá J, Gimeno A, Merino E. Inflammation and microbial translocation in treatment-controlled HIV patients. *Antivir Ther*. 2013;837-40.
19. León R, Reus S, López N, Portilla I, Sánchez-Payá J, Giner L, et al. Subclinical

- atherosclerosis in low Framingham risk HIV patients. *Eur J Clin Invest.* 2017;47(8):591-9.
20. Laszlo G. European standards for lung function testing: 1993 update. *Thorax.* 1993;48(9):873-6.
 21. Kohansal R, Martínez-Cambor P, Agustí A, Buist AS, Mannino DM, Soriano JB, et al. The natural history of chronic airflow obstruction revisited: An analysis of the Framingham Offspring Cohort. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;180(1):3-10.
 22. Best C, Struthers H, Laciny E, Royal M, Reeds D, Yarasheski K. Sitagliptin reduce Inflammation and Chronic immune cell activation in HIV+ Adults with Impaired Glucose Tolerance. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(7):2621-9.
 23. Funderburg NT, Jiang Y, Debanne SM, Juchnowski S, Ferrari B, Clagett B, et al. Rosuvastatin reduces vascular inflammation and T cell and monocyte activation in HIV-infected subjects on antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2015;68(4):396-404.
 24. Taiwo B, Barcena L, Tressler R. Understanding and controlling chronic immune activation in the HIV-infected patients suppressed on combination antiretroviral therapy. *Curr HIV/AIDS Rep.* 2013;10(1):21-32.
 25. González-Hernández LA, Jave-Suarez LF, Fafutis-Morris M, Montes-Salcedo KE, Valle-Gutierrez LG, Campos-Loza AE, et al. Synbiotic therapy decreases microbial translocation and inflammation and improves immunological status in HIV-infected patients: A double-blind randomized controlled pilot trial. *Nutr J.* 2012;11(1):1-8.

ANEXO

1. Hoja de información al paciente
2. Consentimiento informado
3. Cuestionario COPD
4. Cuestionario factores de riesgo de EPOC



ANEXO 1

Hoja de información para el participante

Título del estudio: **Función pulmonar en pacientes con infección por VIH bien controlada y aumento de biomarcadores inflamatorios**

Naturaleza y finalidad del estudio:

Este impreso contiene una explicación completa del estudio al que se le invita a participar y el consentimiento que deberá firmar si decide hacerlo. Le pedimos que participe en el estudio que se va a realizar en la Unidad de Infecciosas con el **objetivo** de determinar si los niveles plasmáticos de marcadores de inflamación y traslocación bacteriana (TB) se correlacionan con la función pulmonar en pacientes VIH en tratamiento antirretroviral (TAR)

El paciente con infección por VIH con tratamiento antirretroviral (TAR) tiene actualmente una esperanza de vida similar a la población general, pero con mayor incidencia de enfermedades como la aterosclerosis, osteoporosis, insuficiencia renal y probablemente la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). La naturaleza de esta asociación y los factores de riesgo no son bien conocidos

La **EPOC** es una enfermedad crónica y progresiva, caracterizada por una limitación crónica al flujo aéreo poco reversible. Es una enfermedad infradiagnosticada, con una morbimortalidad alta.

La mayoría de casos de EPOC se asocian al humo de **tabaco**, que provoca una respuesta inflamatoria anormal en los pulmones.

Otros factores de riesgo de EPOC son: inhalación de humo de combustión u otros tóxicos, contaminación atmosférica, tuberculosis pulmonar, infecciones respiratorias y consumo de drogas.

La **asociación entre VIH y EPOC** se conoce desde el inicio de la epidemia por VIH e inicialmente se atribuyó a infecciones oportunistas pulmonares repetidas. Sin embargo, tras la introducción del TAR, la asociación se mantiene. La **prevalencia** de EPOC en pacientes con TAR es del 7-30%, superior a la población general y además aparece a edades más tempranas.

En el paciente VIH no está bien establecido si es el propio **virus** el que produce daño pulmonar directamente o se produce a través de la **inflamación persistente**. Sí es bien conocido que los pacientes con VIH, a pesar de TAR eficaz, presentan elevación de moléculas inflamatorias

No es de esperar que los estudios realizados influyan en el manejo de la infección por el VIH, que será tratada de manera convencional por su médico habitual según las recomendaciones científicas del momento.

Procedimientos:

Tras la firma de **consentimiento informado** le aplicaremos el **cuestionario** de detección de EPOC COPD-PS, realizaremos una **entrevista** para recoger los antecedentes personales de patología respiratoria, síntomas y factores de riesgo de EPOC y una **exploración física** (peso, talla, IMC, tensión arterial, índice cintura cadera). En un plazo inferior a 4 meses realizaremos **pruebas funcionales respiratorias (PFR)**. A los 3 meses de la realización de dichas pruebas se contactará telefónicamente usted para determinar si ha cambiado su hábito tabáquico. No será necesario realizar estudios analíticos debido a que ya se realizaron cuando usted participó en el estudio "**asociación de traslocación bacteriana e inflamación persistentes en el tiempo con aterosclerosis y síndrome neurocognitivo en pacientes VIH con buen control virológico**".

La **espirometría** mide el flujo de aire (la cantidad y velocidad con la que usted exhala el aire). En una prueba de espirometría, mientras usted está sentado, respira dentro de una boquilla que va conectada a un instrumento llamado espirómetro, el cual registra la cantidad y frecuencia de aire inspirado y espirado durante un periodo de tiempo. Para algunas de las mediciones del examen, usted podrá respirar de una forma normal. Otros exámenes requieren una inhalación o exhalación forzada después de una respiración profunda. Algunas veces se le pedirá que inhale un gas diferente o una medicina para ver cómo esto cambia los resultados del examen

Las pruebas de función respiratoria son inocuas, sin riesgos para usted, no dolorosas y serán realizadas por un neumólogo experto en aproximadamente 10-15 minutos.

Duración esperada del estudio: 17 meses.

Número de pacientes que se espera que participen: 94 personas aproximadamente.

Posibles efectos secundarios, riesgos, molestias: mínimos, es posible que experimente un cierto grado de dificultad respiratoria o mareo temporal. Si usted es claustrofóbico, la parte del examen que se realiza dentro de una cabina puede ser incómoda

Nota adicional

Podrá realizar todas las observaciones que estime conveniente y le aclararemos todas las dudas que se le planteen informándole con un lenguaje claro y sencillo.

Puede ponerse en contacto con el responsable del estudio, la Dra. Isabel Ribes, en el teléfono 965913575.

La decisión de participar en este estudio es **voluntaria**. Puede decidir no participar o abandonar el estudio en cualquier momento. No perderá ningún beneficio a los que de otro modo tendría derecho. Su decisión no afectará a su atención médica futura.

Los datos del estudio son **confidenciales** y los nombres de los participantes no aparecerán en ninguna información o publicación de los datos del estudio, cumpliendo con lo establecido en la ley 15/1999 de protección de datos de carácter personal. Su participación

en el estudio será tratada con la misma confidencialidad que su documentación clínica, y sólo tendrán acceso a ellos los investigadores del estudio.

El estudio, que ha sido aprobado por el Comité de Ética del hospital, se realizará respetando los principios de la declaración de Helsinki y las normas de buena práctica clínica.



ANEXO 2

Consentimiento Informado

Yo.....

Título del proyecto:	Función pulmonar en pacientes con infección por VIH bien controlada y aumento de biomarcadores inflamatorios
Investigador principal:	Dra. Isabel Ribes Mengual

(Nombre y apellidos manuscritos por el participante)

He leído esta hoja de información y he tenido tiempo suficiente para considerar mi decisión.

Me han dado la oportunidad de formular preguntas y todas ellas se han respondido satisfactoriamente.

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

- Cuando quiera
- Sin tener que dar explicaciones.
- Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Después de haber meditado sobre la información que me han proporcionado, declaro que mi decisión es la siguiente:

Doy No doy

Mi consentimiento para el acceso y utilización de mis datos en las condiciones detalladas en la hoja de información.

FIRMA DEL PACIENTE:	FIRMA DEL INVESTIGADOR:
NOMBRE:	NOMBRE:
FECHA:	FECHA:

ANEXO 3

Cuestionario sobre factores de riesgo de EPOC

1. Rodee cuál de estas enfermedades ha padecido a lo largo de su vida:
 - Tuberculosis pulmonar
 - Neumonía
 - Bronquitis
 - Gripe
 - Asma

2. Para cada una de ellas, ¿con qué frecuencia?
 - < 1 vez al año
 - 1-2 veces al año
 - > 2 veces al año

3. ¿En algún momento de su vida ha desarrollado su actividad profesional en alguno de los siguientes sectores?
 - Industria textil
 - Industria plástica
 - Industria de gomas
 - Industria de madera
 - Industria de papel
 - Agricultura
 - Minería
 - Construcción

4. ¿Ha estado usted en contacto con alguna de estas sustancias?
 - Cadmio
 - Carbón
 - Sílice

5. ¿Ha sido consumidor de drogas u otras sustancias inhaladas o fumadas a lo largo de su vida? ¿Cuáles?
 - Cannabis / Marihuana / Porros
 - Adhesivos
 - Cocaína
 - Heroína
 - Poppers
 - Otras

6. ¿Durante cuántos años para cada una de ellas?

ANEXO 4

Cuestionario de detección de casos de EPOC (COPD-PS)

En esta encuesta se le hacen preguntas sobre usted, su respiración y su capacidad para realizar algunas actividades. Para contestar la encuesta, marque con una X la casilla que describa mejor su respuesta a cada una de las preguntas a continuación.

1. Durante las últimas 4 semanas, ¿cuántas veces sintió que le faltaba el aliento?

Nunca 0 Pocas veces 0 Algunas veces 1 La mayoría de las veces 2 Todo el tiempo 2

2. ¿Alguna vez expulsa algo al toser, como mucosidad o flema?

No, nunca 0 Sólo con resfriados o infecciones del pecho ocasionales 0 Sí, algunos días del mes 1 Sí, casi todos los días de la semana 1 Sí, todos los días 2

3. Durante el último año ¿ha reducido sus actividades cotidianas debido a sus problemas respiratorios?

No, en absoluto 0 Casi nada 0 No estoy seguro/a 0 Sí 1 Sí, mucho 2

4. ¿Ha fumado al menos 100 cigarrillos en TODA SU VIDA?

No 0 Sí 2 No sé 0

5. ¿Cuántos años tiene?

De 35 a 49 años 0 De 50 a 59 años 1 De 60 a 69 años 2 De 70 en adelante 2

Suma la puntuación de cada una de sus respuestas (anotando, a continuación, el número que figura al lado de cada una de ellas) y anote el resultado total.

+ + + + =
Respuesta 1 Respuesta 2 Respuesta 3 Respuesta 4 Respuesta 5 Resultado total

Si el resultado es igual o mayor de 4 es probable que tenga enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Consulte con su médico.

Si el resultado está entre 0 y 3 pero tiene problemas respiratorios consulte con su médico.