

11237
2ej
127.



Universidad Nacional Autónoma de México

Hospital Infantil de México "Federico Gómez"

**PNEUMOCYSTIS CARINII EN EL
HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO.**

Tesis de Postgrado

Para la obtención del título de especialista en:

P E D I A T R I A

Presenta el:

Dr. Edgar Alfredo Pérez Azuero

Director de Tesis: Dr. José Luis Romero Zamora



**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

Febrero de 1986



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

C O N T E N I D O

	Pg.
ANTECEDENTES	1
OBJETIVOS	27
HIPOTESIS	28
MATERIAL Y METODOS	29
RESULTADOS	30
DISCUSION	33
CONCLUSIONES	35
BIBLIOGRAFIA	36

PÉREZ AZUERO Y COLS.

Pneumocystis carinii en el Hospital
Infantil de México.

ANTECEDENTES
.....

INTRODUCCION

El Pneumocystis carinii ha tenido gran importancia en las 2 últimas décadas como patógeno oportunista, ya que ha acompañado los tratamientos a base de inmunosupresores, la aparición del SIDA y el auge en los trasplantes de órganos. (1). La neumonía causada por Pneumocystis carinii en pacientes con SIDA, usualmente hace creer que representa la activación de una infección latente adquirida en edad temprana de la vida. Estudios serológicos han demostrado que a los 4 años de edad, al menos 3/4 de individuos normales han desarrollado anticuerpos para P. carinii. Además, la enfermedad ocurre casi exclusivamente en pacientes inmunocomprometidos. Por eso se piensa que esta enfermedad que pone en peligro la vida, depende de un modo u otro algún grado de déficit de la inmunocompetencia en el huésped. (7).

Así las cosas, la neumonitis causada por el P. carinii ha sido a menudo la revelación inicial de una inmunodeficiencia congénita, cáncer o seria inmunodepresión por medicamentos. (8).

HISTORIA

Este parásito se demostró por primera vez por Carlos Chagas en 1909 al atribuirlo inicialmente como formas del ciclo del trypanosoma cruzi. Posteriormente Carinii lo apreció en rató

PEREZ AZUERO Y COLS.

nes(1). Fué hasta 1912 cuando Delano P. y Delano M. en el Instituto Pasteur de Paris lo reconocieron como un organismo distinto y separado de otras formas descritas, analizándolo en -- pulmones de roedores de alcantarillas y le pusieron el nombre que actualmente tiene. Ellos propusieron el nombre de Pneumocystis porque las formas quísticas las hallaron solamente en los - pulmones y carinii porque el profesor Antonio Carinii las había descrito previamente pero las había interpretado erróneamente como estados del desarrollo de los trypanosomas. (8). En 1926 Wenyon clasificó al Pneumocystis dentro de los protozoarios de la clase Sporozoa. (1). El primer reconocimiento de neumonitis por Pneumocystis carinii en humanos fué en 1942, cuando Van der Meer y Brug demostraron claramente el organismo en los pulmones de infantes y 1 adulto. En 1952 Vanek y Jirovac descubrieron que este organismo era una causa de neumonitis intersticial por células plasmáticas en infantes debilitados en Europa, donde la - infección ocurría en forma epidémica en guarderías; un año después en cooperación con Luke, lo demostraron en 16 niños que fallecieron con este padecimiento. (1,8). Desde mediados de la década de los años 50, la infección se ha descrito en Estados Unidos predominando la forma alveolar difusa de niños y adultos -- quienes se encontraban inmunocomprometidos por cancer, drogas, - transplantes de órganos, y por inmunodeficiencias adquiridas y congénitas. (8,22).

En México, en 1959, Dávalos y cols reportaron por primera vez, la presencia de este parásito en cortes histológicos de pulmón de conejos domésticos. (9). Fué hasta 1967 cuando se reportó - el primer caso en humanos, cuando Kumate, Benavides y Bessudo describen el caso de un lactante masculino de 3/12 de edad con hepatitis infecciosa subaguda, el cual requirió de altas dosis de esteroides presentando a los 16 días de internamiento insuficiencia respiratoria progresiva la cual lo lleva a la muerte a los 76 días de internamiento, haciéndose el diagnóstico de neumonía por Pneumocystis carinii en autopsia. (10) (11). Posteriormente Villegas y cols reportaron en 1969 5 casos. (12).

PEREZ AZUERO Y COLS .

Actualmente se clasifica de la siguiente manera: PHYLUM: Protozoa.- SUBPHYLUM: Sporozoa.- CLASE: Haplosporea.- GENERO Y ESPECIE: Pneumocystis carinii.

Siempre ha sido discutida la taxonomía del P. carinii, encontrando varios argumentos, como el que hace parte del grupo de parásitos ya que posee organismos libres como los merozoítos, no tienen capacidad para cultivarse en medios para hongos, responde adecuadamente al tratamiento contra tripanosomas con pentamidina y daraprim, y posee resistencia contra antibióticos y antimicóticos y posee similitudes con la toxoplasmosis. Los que apoyan la teoría micótica se basan en las características: la tinción y la apariencia de la cápsula a la microscopía electrónica. (22).

MORFOLOGIA

El Pneumocystis carinii se ve en forma de pequeños "quistes" redondeados u ovoides de 3-12 micras de diámetro, conteniendo 4-8 corpúsculos uninucleados de 1-5 micras, en forma de pera o ameboides a los que algunos autores le llaman trofozoítos. (1). Los organismos de P. carinii están presentes en los pulmones como quistes con los corpúsculos también llamados esporozoítos -- (cuerpos intraquisticos) o en forma de trofozoítos libres. En la forma más fácilmente reconocibles de infestación, numerosos quistes son vistos intracelularmente en células alveolares desecadas (también llamado exudado espumoso). (4).

Tanto los quistes como los corpúsculos internos se tiñen con -- Giemsa u otros colorantes derivados del Romanowski o con PAS con el que dan reacción (+), sin embargo, los quistes adquieren mejor contraste con técnicas de impregnación argéntica como la de Gomori, carbonato de plata de Del Rio Ortega y otros. (1,23) Utilizando el microscopio electrónico se aprecia que los quistes varían en tamaño, tienen una pared relativamente gruesa constituida por 3 capas. Cuando están vacíos se ven colapsados o en -

PÉREZ AZUERO Y COLS.

forma de arco. Los corpúsculos elementales o trofozoítos están envueltos por una membrana muy delgada, constan de una masa -- nuclear poco definida, una o dos mitocondrias, retículo endoplásmico rugoso, vacuolas y otras inclusiones no bien identificadas. También se ha podido demostrar que tienen pseudópodos o filópodos, argumento que utilizan quienes lo clasifican dentro de los protozoarios. (1).

Hughes refiere también que es un protozoario, aunque la taxonomía exacta no ha sido establecida. Poco se conoce acerca de la biología molecular y el modo de replicación. Menciona además, la forma extraquistica, el trofozoíto, de pared delgada y de 1 a 2 micras de diámetro. La forma quística es fácilmente identificada con la metenammina de plata de Gomori o el azul 0 de toluidina, y los esporozoítos y trofozoítos son mejor estudiados con tinciones policrómicas como la de Giemsa o Gram-Weigert. Los organismos pueden ser propagados en células epiteliales pulmonares de embrión de pollo, donde la adhesión de los trofozoítos a las células huésped ocurre y se desarrolla en el estado quístico, durante la cual ocurre la separación. Los quistes maduros exhiben entonces, rupturas en su pared gruesa, liberando esporozoítos los cuales llegarán a ser trofozoítos. (8).

CICLO BIOLÓGICO

Se desconoce cual es la forma del parásito que inicia la infección pero es generalmente aceptado que penetra al huésped por vía inhalatoria, estableciéndose en los espacios aéreos alveolares y bronquiolares, así como en la pared de los alvéolos. Se sugieren 2 tipos de reproducción de los trofozoítos en base a estudios con microscopía electrónica; uno por división binaria asexual y otro por conjugación. Los microorganismos resultantes son de 1-2 micras, y posteriormente aumentan de tamaño, variando en su estructura y forma. Luego se enquistan formando una cubierta de 3 capas. En el interior de este quiste se individualizan 4-8 corpúsculos que se liberan al romperse la cubier

PEREZ AZUBRO Y COLS.

ta de la fase quística, continuando así el ciclo biológico(1).

EPIDEMIOLOGIA

Se ha encontrado este parásito en reservorios como ratas, ratones, cuyos, perros, cabras, ovejas, conejos y en el hombre. La presencia de P. carinii se demuestra en animales luego de la administración de corticoides y otros inmunosupresores, considerándose que en todos ellos, incluso en la especie humana - constituye parte de la flora normal, comportándose así como un parásito oportunista. La infección es cosmopolita. Los primeros casos en humanos se describen en Europa y posteriormente - en todo el mundo. En México, se conocen alrededor de 10 casos, diagnosticándose la mayoría en autopsia. (1,22).

Esta entidad es rara en la población general y afecta generalmente a pacientes con inmunodeficiencias primarias o a aquellos que reciben medicamentos citotóxicos o inmunosupresores, a prematuros y desnutridos. Se asocia principalmente con leucemia linfooblástica aguda, y se ha visto en pacientes con anemia aplásica, púrpura trombocitopénica y trasplante de órganos. Se ha visto en homosexuales con sarcoma de Kaposi, en pacientes con infecciones por citomegalovirus (C.M.V.), criptococo, cándida - (1,35,36).

La incidencia es más alta en menores de 1 año, no hay relación en cuanto al sexo y esto se refleja solo de acuerdo a la enfermedad asociada. (1). Los pacientes con SIDA en muchas ocasiones, son identificados por el diagnóstico de neumonía por P. carinii (4). Los grupos de alto riesgo para adquirir el SIDA son los homosexuales, drogadictos, haitianos y hemofílicos, presentándose la neumonía por P. carinii en cerca del 60% de estos pacientes con SIDA. En el Centro de Control de Enfermedades en USA en 1983 había 45% de mortalidad de pacientes con SIDA y neumonía por P. carinii. (5). En contraste, Hugues reportó un 24% de mortalidad en un estudio prospectivo de 50 niños con neumonía por P. carinii secundaria a enfermedades malignas (6). Del grupo de pacientes analizados en el Centro de Atlanta se obtuvieron 3 grupos: el A

PEREZ AZUERO Y COLS.

de adultos con SIDA (101 pacientes); el B de adultos con inmunosupresión por diversas causas (31) como aquellos que reciben terapia inmunosupresora por trasplante renal, linfoma; el grupo C de niños (150) con inmunodeficiencias siendo el -- 74% de estos portadores de leucemia linfocítica aguda, 10% otros tipos de leucemias y 11% otras enfermedades neoplásicas. (5).

Un hecho llamativo del P. carinii es que permanece, con raras excepciones, localizado a los pulmones, aún en los pacientes más severamente inmunocomprometidos. (8).

Como ya se ha mencionado se hicieron estudios en USA y Holanda, determinando que el 75% de la población adquirirían anticuerpos a los 4 años. Esto hace pensar en que la gran mayoría de infecciones son asintomáticas o insignificantes. (8).

La forma descrita como neumonía intersticial de células plasmáticas se presenta en pacientes marasmáticos, debilitados, hospitalizados y alimentados en forma artificial entre la edad de 3 a 6/12 mientras que la forma de neumocistosis hipogérgica, hipoinmune es la réplica de la del modelo experimental tratado a base de esteroides y que por lo tanto ha sido descrita en múltiples ocasiones asociada con terapia inmunosupresora. (22,23).

Esta entidad se ha visto asociada con síndrome de Cushing secundario a hiperplasia adrenal bilateral y producción ectópica de ACTH(24,25). Son múltiples los escritos en relación con entidades malignas como linfoma, leucemia, mieloma múltiple, enfermedad de Hodgkin y que llega a presentarse hasta en un 4,1% de niños con enfermedades malignas. (26, 27, 28). Se ha descrito en el síndrome de Wiskott-Aldrich (29) y en otras múltiples entidades como histiocitosis, neuroblastoma, macroglobulinemia de Waldenström, displasia tímica, artritis reumatoide, fiebre reumática, enfermedad de Henoch-Schonlein, PTT, hemofilia, anemia hemolítica, anemia aplásica, nefrosis, criptococosis, TB, hipoglicemia y enfermedad de Albers-Schonberg (30). La relación con la desnutrición -- proteico-calórica es importante y ha sido demostrada tanto en animales de experimentación como en humanos (31,32). Rara vez se menciona su presentación a nivel de una familia o en niños previamen

PEREZ AZUERO Y COLS.

te sanos con un sistema inmune competente (33,34). Son múltiples las asociaciones con inmunodeficiencias primarias - en grandes series como 24 de 29 pacientes en 3 años en Estados Unidos, siendo más notorias en inmunodeficiencia combinada severa (38, 39, 40).

PEREZ AZUERO Y COLS.

PATOGENIA

La multiplicación intensa del parásito en los espacios alveolares origina acúmulos del microorganismo que ocupan la superficie respiratoria libre, interfiriendo con el intercambio gaseoso. Hay formación de un exudado y reacción inflamatoria.

Si la enfermedad sigue un curso favorable los parásitos degeneran y son reabsorvidos, restituyéndose la estructura y función pulmonar. En ocasiones los quistes se calcifican persistiendo por algunos meses. La diseminación extrapulmonar es rara, pero puede ocurrir hacia el bazo, el hígado y los ganglios linfáticos. (1).

La falla respiratoria debida a neumonía por P.carinii es el resultado de la interacción huésped-parásito, factores como intensidad de respuesta del huésped, asociada a condiciones clínicas y adecuación de la terapia. (2).

El papel que juegan los esteroides ha sido descrito desde las primeras descripciones de los transplantes, atribuyendo a que cuando está ausente una respuesta inflamatoria el Pneumocystis causa degeneración del neumocito tipo I y altera la permeabilidad de la membrana alveolocapilar. Con la disminución progresiva de los esteroides, hay un incremento en la respuesta inflamatoria, lo cual puede llevar a daño pulmonar adicional. (3).

Una leve proliferación del P.carinii puede ocurrir in vivo durante la inmunodepresión y la disminución progresiva de los esteroides puede permitir una rápida respuesta del huésped, resultando en una neumonía. Las manifestaciones clínicas frecuentemente llegan a ser aparentes cuando los pacientes están en remisión de un tumor o cuando los esteroides se están disminuyendo. En la serie de Suffredini, un efecto de rebote en la respuesta del huésped puede haber ocurrido con la disminución de los esteroides o de la cicloserina. (2). El rol de los neutrófilos en la potenciación del daño pulmonar en la neumonía por -

PÉREZ AZUERO Y COLS.

P. carinii está por ser determinado. (2).

Se cree que la neumonitis representa la activación de una infección latente en el huésped inmunocomprometido, aunque no hay prueba de esta patogénesis en humanos. Hay limitada información disponible que evalúen la frecuencia de ataques en pacientes de alto riesgo. Ha sido reportado (8) que la neumonitis por Pneumocystis carinii ocurre en el 42% de niños con inmunodeficiencias combinadas severas; 4,1% de niños con cáncer; 11% de receptores de trasplante de médula ósea, y 15% de pacientes con sarcoma de Kaposi. Desde que la neumonitis por P. carinii es un criterio para el diagnóstico de SIDA, es difícil evaluar la verdadera incidencia de esta condición, pero es obviamente más alta que en el sarcoma de Kaposi.

Estudios en animales han probado que se adquiere por la vía aérea y que la transmisión de animal-animal sucede. Hay menos datos disponibles de lo ocurrido en humanos. Sin embargo, reportes de ciertos grupos de casos de hospitales, sugieren la posibilidad de un potencial contagio pasivo. (8).

En la forma de neumonía por células plasmáticas se menciona que las Igs transferidas por la madre previenen inicialmente el crecimiento de este organismo pero que a medida que decrece la IgG el tercer mes de edad el parásito prolifera. Otros pacientes muestran caída de la IgA sérica previa al crecimiento del parásito. Luego se detiene la fagocitosis y el gran número de organismos encapsulados crean un poderoso estímulo antigénico cosa contraria a la forma hipoérgica, hipoinmune (22).

PATOLOGIA

La multiplicación del parásito en los espacios alveolares origina formación de un exudado y reacción inflamatoria donde se aprecian monocitos, células plasmáticas e histiocitos. Los pulmones se aprecian de color grisáceo, amarillentos y con nódulos ligeramente rosáceos y de aspecto mucinoso en la autopsia.

Los espacios alveolares y bronquiales están distendidos y lle

PEREZ AZUERO Y COLS.

nos de un material espumoso eosinófilo, con apariencia de panal de abejas, en donde se puede demostrar los quistes del parásito. Estos se tiñen con PAS debido a su contenido de mucoproteínas, sin embargo, con las técnicas de impregnación argéntica que los tiñen de color café o negro se destacan claramente. Los corpúsculos internos se ven fácilmente con Giemsa(1).

Suffredini y cols(2) realizaron la biopsia pulmonar 24-48 hs. después del ingreso al hospital en 10/12, encontrando pobre correlación entre la alteración radiológica y el daño tisular. Hughes(8) refiere que los hallazgos de neumonitis por P. carinii en los niños y en los adultos están predominando en relación con los espacios alveolares. Cuando la enfermedad está más severa, se encuentra marcada reacción descamativa alveolar. Las tinciones de hematoxilina y eosina revelan un material espumoso, eosinófilo, proteináceo, llenando los sacos alveolares con leve a moderado engrosamiento del septum alveolar por edema e infiltración celular mononuclear; con esta tinción los organismos no son identificados.

En preparaciones teñidas con el método de Gomori, o con el azul O toluidina, llega a ser aparente que el espacio alveolar está lleno de quistes y trofozoitos asociados con infiltración activa y fagocitosis por los macrófagos alveolares. Cuando hay mínima infección se encuentran escasos y dispersos quistes o trofozoitos a lo largo de los espacios alveolares sin respuesta inflamatoria. Con estas características el paciente usualmente no tiene suficiente enfermedad que se manifieste clínicamente con síntomas. En la forma infantil, los hallazgos son de neumonía intersticial difusa de células plasmáticas. Rara vez se presenta diseminación extrapulmonar del P. carinii(8). En esta forma se acumulan las células plasmáticas y los linfocitos en el intersticio llegando a ser 5-10 veces más grueso. La luz alveolar y la capilar se disminuyen a consecuencia de lo anterior. Este infiltrado se acompaña de elevación de IgM. Los pacientes que fallecen en las primeras 24 hs. muestran numerosos racimos de los organismos mientras que los que sobreviven más de tres días, no. Se menciona que el infiltra-

PEREZ AZUERO Y COLS.

do de células plasmáticas persiste por tiempo prolongado. El, aspecto macroscópico revela unos pulmones agrandados, sólidos, hepaticados, de color azul-púrpura.

La forma hipoinmune, hipooérgica aunque tiene numerosos organismos, no muestra respuesta celular en la pared alveolar, y los infiltrados son debidos a la enfermedad de base. Algunas ocasiones se aprecian proliferación de células alveolares y formación de células gigantes pero generalmente se asocia a manejo inmunosupresor. (22). los hallazgos patológicos del paciente inmunocomprometido abarcan varios tipos: a) daño alveolar difuso con neumonía intersticial crónica, sin embargo, la neumonía por P.carinii no se considera generalmente dentro del grupo de daño alveolar difuso. b) daño alveolar difuso -- con exudado alveolar espumoso eosinofílico libre de células inflamatorias el cual se describe como clásico de la neumonía por P.carinii. c) neumonía aguda necronizante sea de origen bacteriano, micótico o viral. d) granulomas necrozantes relacionados con causas infecciosas o no infecciosas. e) hemorragia pulmonar. f) infiltrados linfocíticos en pacientes con enfermedades linfoproliferativas. g) neumonía organizada. (37).

CUADRO CLINICO

Se inicia generalmente con anorexia, pérdida de peso, disnea, taquipnea, taquicardia y cianosis perioral. Puede acompañarse de fiebre, dolor abdominal, accesos de tos seca, tiro intercostal y retracción xifoidea. A pesar de la severidad del cuadro respiratorio los signos de exploración física son escasos o ausentes .

El curso de la enfermedad es incidioso, puede morir en pocas horas o luego de 2/3 semanas de instalado el cuadro. (1), Suffredini y cols. (2) reportaron el inicio de la neumonía por P.carinii entre 10-49 semanas (promedio 17) despues de trasplante renal, cuando el efecto acumulativo de los inmunosupresores era mayor, con mejoría de la fiebre luego del sexto día de tratamiento, en promedio.

PEREZ AZUERO Y COLS.

6 de los 12 pacientes desarrollaron SIRPA (o síndrome de insuficiencia respiratoria progresiva del adulto) a pesar de un tratamiento oportuno para el P. carinii, con una supervivencia del 83%. (2).

En el niño o en el adulto inmunocomprometido las manifestaciones clínicas de neumonitis son fiebre, taquipnea, tos seca y eventualmente cianosis y falla respiratoria. Se encuentran tiro intercostal, subcostal y supraesternal, además de aleteo nasal. Estertores bronquiales usualmente no se escuchan. La mayoría de los pacientes tienen estos signos, pero excepcionalmente puede haber casos sin fiebre. El inicio es usualmente abrupto y el curso es de un deterioro progresivo y la muerte si no se inicia el tratamiento. No hay signos patognomónicos (8). Hughes menciona que Kwok reportó un caso de lesión algodonosa en la retina por P. carinii. (8).

La diarrea o infección de vías aéreas superiores algunas veces precede la neumonitis. Los síntomas pueden preceder las anomalías radiológicas, pero generalmente son por un día o más. (8). En los prematuros, desnutridos, niños de orfanato puede ser cuadro agudo, desarrollando a las 24 horas dificultad respiratoria, cianosis, falla ventricular derecha progresivas falleciendo luego de 12-18hs. en el 15-20%. Generalmente se acompañan de diarrea e infecciones bacterianas y virales (22,23). Habitualmente el curso de la enfermedad en el tipo endémico infantil es de comienzo incidioso acompañándose de hiporexia, falta de medro y posteriormente taquipnea, y signos de dificultad respiratoria. (41).

DIAGNOSTICO

Se puede demostrar el parásito en material de aspirado bronquial o en cortes histológicos de pulmón, sea obtenido por biopsia a cielo abierto, percutánea o cepillado bronquial. El aspirado bronquial o el esputo generalmente son negativos. (1). La biopsia pulmonar a cielo abierto fué esencial para un pronto diagnóstico. (2). El diagnóstico de neumonía por P. carinii es establecido cuando se demuestra este organismo en pacientes con neumonitis intersticial. (4).

Hay que tener en cuenta las técnicas adecuadas para la tinción y la experiencia del observador, pues, los microorganismos pueden ser confundidos fácilmente con macrófagos o glóbulos rojos. (1). El microorganismo no es teñido por hematoxilina, eosina y requiere tinciones especiales siendo la más usada el método de metenammina de plata de Gomori o el modificado. Otro método descrito por Ghali es el que se basa en que el P. carinii emite una clara fluorescencia cuando las tinciones del lavado bronquial son por el método de Papanicolaou, y examinados bajo luz ultravioleta, en un microscopio fluorescente, permite fácil localización e identificación del organismo. Bajo estas condiciones la pared del quiste emite una débil, pero clara imagen, más clara alrededor de los bordes por una vista tangencial. Dentro de los quistes, dos o más cuerpos brillantes que corresponden a esporozoitos. Estos tienen forma de "riñón" oponiéndose sus bordes cóncavos. Los organismos son vistos fácilmente, sea aislados o en racimos. Como racimos son mejor observados, los bordes. Se tiene la ventaja de que otros elementos en la tinción muestran poca fluorescencia, con excepción de los eritrocitos, pero los cuales pueden ser fácilmente distinguidos morfológicamente del P. carinii. En tinciones con naranja G sola, los organismos son visibles pero con menor intensidad que con el Papanicolaou. La eosina sola, toma todos los elementos en los cortes histológi

PEREZ AZUERO Y COLS.

cos, haciendo imposible distinguir detalles. En este reporte no hubo falsos positivos y con un 2do. estudio, solo se tuvieron 8, 7% de falsas negativas. Tiene la ventaja de identificación de otros agentes como herpes y el CMV, y de ser útil para estudios prospectivos y retrospectivos. Este procedimiento no es más sensible que la técnica de metenamina de plata, ni más rápida, no la reemplaza, pero si la complementa. Desde que el Papanicolaou se usa como rutina en citología se economiza tiempo y material (4).

Las pruebas serológicas incluyen la fijación del complemento y la inmunofluorescencia directa o indirecta. La VSG está aumentada, hay ligera leucocitosis y reducción de gamaglobulinas (1,22). Se reportó por Suffredini y cols (2), en un grupo de pacientes sometidos a trasplante renal y que desarrollaron la enfermedad, presencia de leucocitosis (mayor de $11 \times 10^3/\text{mm}^3$) en el 50 % de los pacientes, pero el 100% predominio de neutrófilos mayor de 65%, aunque en la primera semana predominaba la neutropenia ($2, 77 \times 10^3 \text{ cel}/\text{mm}^3$). Linfopenia en el 66% (menor de $1,5 \times 10^3 \text{ cel}/\text{mm}^3$) persistiendo en el 41% durante todo el curso de la enfermedad.

22 % desarrollaron trombocitopenia (menor de $90 \times 10^3 \text{ cel}/\text{mm}^3$) - en el grupo que desarrollo SIRPA con desarrollo posterior de CID en uno de los pacientes.

El HLA-DR6 apareció en el 54% de los pacientes con neumonía - por P. carinii, lo que sugiere predisposición genética, aunque no es definitivo, pues la serie es pequeña comparado con el 11% de pacientes sometidos a trasplante renal pero sin síntomas de infección, con una diferencia significativa (p menor 0,02)

(2). La gasometría arterial revela alcalosis respiratoria e hipoxemia. (2). Radiológicamente se encuentran dos hallazgos frecuentes: 1) Infiltrados alveolares difusos bilaterales 2) - Infiltrados intersticiales predominantes en el lado derecho. (1). En la serie de Suffredini y cols (2) los 12 pacientes tenían rx de tórax normal antes de la falla respiratoria aguda. Posterior

PEREZ AZUERO Y COLS.

mente se observaron 4 patrones radiológicos; Nodular difuso (6/12), alveolar difuso (2/12), infiltrado intersticial basal (2/12) y mixto (2/12), con infiltrado perihiliar unilateral con nódulos finos en todo el hemitórax opuesto. El patrón nodular difuso con nódulos de 5-8 mms llegó a ser confluyente en 5 pacientes y progreso a un infiltrado alveolar difuso con broncograma aéreo. En el paciente restante, regresó el infiltrado. Los pacientes con infiltrado basal progresaron a infiltrado alveolar difuso. Los pacientes con infiltrados asimétricos progresaron a patrón intersticial difuso bilateral o nodular, uno de los cuales llegó a infiltrado alveolar segmental. La rapidez de la progresión a infiltrado alveolar difuso varió de 10 - 72 hs. En el grupo que desarrolló SIRPA y requirió de la ventilación mecánica, las anomalías radiológicas persistieron o empeoraron en la primera semana de tratamiento y tomaron el doble de tiempo para resolverse (p menor 0, 001). El tiempo para retornar a una normal o cercana a lo normal radiográfica, varió de 11 a 115 días.

No hay hallazgos específicos radiológicos que diferencien la neumonía intersticial secundaria a CMV o P. carinii del SIRPA.

En esta serie se reportó el infiltrado reticulonodular simétrico en la mayoría de pacientes. (2).

En la forma infantil puede haber forma intersticial difusa o focal, pudiendo persistir hasta por 8/12 (22). Típicamente la radiografía de tórax muestra un infiltrado alveolar difuso bilateral, el cual se inicia por las áreas perihiliares y las regiones basales, las cuales progresan y comprometen todo el parénquima pulmonar.

PEREZ AZUERO Y COLS.

Las porciones superiores de los lóbulos superiores están usualmente indemnes hasta la evolución tardía de la enfermedad. Lesiones poco frecuentes incluyen los infiltrados lobares, lesiones numulares, neumatoceles, densidades nodulares, cavitaciones, derrame pleural, neumotórax y adenopatías hiliares y mediastinales. El gammagrama de galio y la tomografía computada no dan ventajas sobre la radiografía de tórax. (8).

La mejoría o el empeoramiento de la enfermedad se refleja de la mejor manera en la determinación de los gases arteriales más que con datos clínicos o radiológicos, pues la anomalía fisiopatológica se refleja a nivel de la membrana alveolo-capilar determinando hipoxia y elevación del pH, y raramente retención de dióxido de carbono. (8).

El diagnóstico definitivo requiere de la demostración del P. carinii en el tejido pulmonar. El método más seguro para obtener dicho tejido es con la biopsia pulmonar a cielo a bierto.

Ningún otro método ha sido demostrado como más preciso que el examen de la biopsia pulmonar a cielo abierto. Sin embargo, este método puede no ser el de elección para un paciente en específico.

Hay que tener en cuenta el riesgo de la cirugía para el paciente, la supervivencia esperada sobre la enfermedad de base, la capacidad y la habilidad técnica dentro del Centro Médico, y la habilidad del personal médico en procedimientos como endoscopia, o estudios transtorácicos percutá

PEREZ AZUERO Y COLS.

neos. Se tienen la biopsia transbronquial, el cepillado bronquial, el lavado bronquial, la biopsia percutánea por aguja y la aspiración por aguja percutánea. (8).

Los estudios inmunoserológicos se han usado regularmente, pero la determinación de anticuerpos por inmunofluorescencia indirecta, fijación del complemento y aglutinación de latex han sido de poca ayuda diagnóstica para el tipo niño-adulto de neumonitis por P.carinii, desde que varios individuos han sido detectados como portadores de acs de la neumonitis, y un incremento en los títulos asociados con infección aguda no se ha detectado con regularidad. (13) (43).

Se ha mencionado la utilidad de antisuero para P.carinii preparado en conejos por CIEF(Contrainmunolectroforesis).(14), ya que el antígeno ha sido detectado en el suero de algunos pacientes con la infección. Sin embargo, en un ensayo clínico del método de CIEF para detección de antigenemia no fué altamente preciso en diferenciar la neumonitis causada por P.carinii de la causada por otros organismos. En estudio de pacientes con trasplante de médula ósea con neumonitis, 22 (79%) de 28 casos con neumonitis por P.carinii tenían antigenemia detectable. Sin embargo, este antígeno también se detectó en 35(67%) de 52 casos con neumonía viral o idiopática y en 22(79%) de otros 28 pacientes con infiltrados pulmonares. Once(44%) de 25 pacientes transplantados sin neumonía tenían antigenemia. (8,14). En un estudio del Centro de Control de Enfermedades el antígeno circulante se detectó en 8 (11%) de 70 sueros provenientes de pacientes con neumonitis comprobada por P.carinii y en uno(1%) de 99 individuos sanos (15).. Ocasionalmente el P.carinii puede ser identificado en tinciones de esputo, contenido gástrico, escobillón de hipofaringe y aspirado traqueal. (8). Trigg y cols.(16) lo identificaron en aspirado traqueal de un paciente con leucemia,

PEREZ AZUERO Y COLS.

luego de haberse instituido la terapia y para valoración del -- cambio de medicación.

Mencionan que en otros estudios se ha reportado el aspirado traqueal positivo hasta en un 13%. (44).

Sin embargo, a medida que pasa el tiempo son mayores los avances en estudios del tipo de la endoscopia la cual ha aportado -- nuevos y mejores métodos diagnósticos que en un momento dado -- pueden obviar la realización de una biopsia pulmonar a cielo abierto o la repetición de la misma. Así por ejemplo, la Dra. Coleman y cols. (17) determinaron la sensibilidad de la fibrobroncoscopia en un 85% (22/26 broncoscopias) en un estudio realizado a pacientes adultos con SIDA. De los 35 pacientes, 24(92%) -- tenían neumonía por P.carinii diagnosticada por broncoscopia; 20 pacientes tuvieron el diagnóstico luego de 1 broncoscopia y 2 -- pacientes después de 2. Dos pacientes requirieron de biopsia -- pulmonar a cielo abierto llegando al diagnóstico, luego de que fueron negativos los resultados para P.carinii en la broncoscopia.

La sensibilidad de cada uno de los procedimientos endoscópicos -- fué de 79% para la biopsia transbronquial (19/24), 78% para biopsia bronquial (7/9), 55% de lavado bronquial (11/20) y 39% de -- cepillado bronquial (7/18). Se presentaron complicaciones en 6 de las 37 broncoscopias como hemoptisis leve (1), fiebre (2 -- pacientes), shock séptico (1) y neumotórax (2 pacientes). Concluyendo en que este procedimiento es seguro y efectivo para el -- diagnóstico temprano de neumonía por P.carinii en pacientes con SIDA. (17). Ya reportes previos habfan planteado la seguridad de -- estos procedimientos haciendo el lavado subsegmental a través -- de un fibrobroncoscopia a fin de establecer el diagnóstico de -- neumonía por este protozooario, en pacientes cuya dificultad respiratoria o trombocitopenia hace difícil la biopsia pulmonar a -- cielo abierto y peligrosa. No hubo falsos negativos. (18).

PEREZ AZUERO Y COLS.

En relación a pruebas de función pulmonar realizadas en el momento de tener neumonía por P. carinii, han mostrado anomalías en la capacidad pulmonar total (TLC), capacidad vital (VC), capacidad de difusión (DLco) y la relación del volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV₁) con la capacidad vital forzada (FVC)-FEV₁/FVC. Siendo de mayor relevancia la capacidad vital ya que era significativamente baja (p menor 0.05). (17). Estos mismos autores establecen la relación entre pruebas de función pulmonar y la presencia o ausencia de estos parásitos en muestras de broncoscopia, de pacientes adultos con SIDA. En el momento del diagnóstico, la TLC o la VC estaban muy disminuidas en 4 pacientes (44%) y la DLco baja en 8 pacientes (89%). La relación FEV₁/FVC estaba elevada en todos los pacientes. Después de 21-47 días de tratamiento, los cambios en DLco, TLC, VC y FEV₁/FVC no correlacionaron con la presencia o ausencia de Pneumocystis en las muestras de broncoscopia de 7 pacientes. Sin embargo, los cambios en DLco de 105 a 258 días después del diagnóstico parecieron correlacionar con la respuesta tardía al tratamiento en 6 pacientes. Estos resultados sugieren que las decisiones para terminar el tratamiento específico en pacientes con SIDA no deberán basarse en cambios a corto plazo en las pruebas de función pulmonar. (19). Estas observaciones concuerdan con lo apreciado a corto plazo pero difieren de los estudios a largo plazo realizados en 23 niños con leucemia o linfoma, sobrevivientes del estado agudo de la neumonía por P. carinii. Todos excepto 5 niños tenían anomalías de la función pulmonar, principalmente de la DLco, VC y TLC cuando se estudiaron al final del tratamiento, siendo esto comparable a los hallazgos del estudio anterior en el grupo de seguimiento a corto plazo. En los niños sobrevivientes había gran mejoría en la función pulmonar dentro de un mes y todas las anomalías habían regresado luego de 6 meses; (20); esto contrasta con el estudio previo en relación al seguimiento a largo plazo en

PEREZ AZUERO Y COLS.

pacientes con SIDA, cuyos valores anormales de TLC y VC persisten a menudo. (19); y habían datos de restricción sec. a - fibrosis (42). En el lavado broncoalveolar de pacientes con SIDA y asociación de citomegalovirus y neumonía por P. carinii se han reportado gran incremento de células inflamatorias (PMN) y activación de células B policlonales comparados con personas normales (p menor 0.01 en ambas). Los títulos de acs IgM-IgG - antipneumocystis estaban elevados en el lavado de un paciente. (21). La rápida, definitiva y satisfactoria respuesta al tratamiento en la forma hipoérgica hace imperativo un diagnóstico temprano. En la forma infantil deberá tenerse en cuenta la presencia de portadores y evitar la contaminación cruzada en las guarderías.. (22).

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

Hay que considerar toda la patología intersticial del paciente inmunocomprometido donde se incluyen las causas infecciosas, - las secundarias a la enfermedad de base, los efectos tóxicos - de la terapia y las idiopáticas. Dentro del primer grupo se in cluyen las bacterianas como gram (+) y (-), nocardia, micobac- terias y legionella; las micóticas como la cándida, el mucor, - aspergillus y criptococo; las virales como el CMV, herpes simple, varicella zoster y adenovirus. En el grupo de patología a guda pulmonar por la enfermedad de base se incluyen las enfermedades del colágeno vascular y neoplasmas como leucemias, lin fomas, carcinomas y sarcomas. Por efectos medicamentosos, las drogas citotóxicas, la irradiación y el O2. Todas estas deberán diferenciarse a través de un cuidadoso estudio clínico, de labo- ratorio, gabinete y anatomopatológico. (37).

TRATAMIENTO

El fármaco mas usado fué la pentamidina (4 mg/K/día) por 14días,

PEREZ AZUERO Y COLS.

con mejoría clínica a las 48 horas a pesar de persistir las imágenes radiológicas por varios meses. Se han usado también la pirimetamina y la sulfadiazina. El trimetoprim-sulfametoxazol ha tenido buenos resultados. (1). Suffredini y cols. (2) trataron con TMP-SMZ a los 12 pacientes de su serie a una dosis de 17 mg/K/día de TMP, en promedio (rango de 10-27) por 18 días en promedio (rango de 12-26) dividido en 3-4 dosis. Agregó pentamidina (4 mg/K/día) en 2 pacientes luego de 8-9 días de tratamiento con TMP-SMZ, persistencia de fiebre y dificultad respiratoria. De esta serie, 2/12 pacientes fallecieron, lo que puede corresponder a falla en la droga, resistencia del parásito o falla por depresión severa de las defensas del huésped. Se apreció respuesta al tratamiento desde el primer día hasta el 18° día (promedio 6° día) con desaparición de la fiebre y mejoría radiológica del 5° al 24° día de tratamiento (promedio 12 días). A estos pacientes que recibían cicloserina se les suspendió hasta completar el tratamiento antibiótico o hasta que presentaba mejoría clínica. La prednisona sí se continuaba e inclusive se les administró dosis de stress en el momento de la biopsia pulmonar a cielo abierto, para posteriormente disminuirla gradualmente a los niveles previamente administrados. En esta serie, 6 pacientes presentaron SIRPA requiriendo de CPAP (Presión positiva continua de la vía aérea) por 2-6 días, para posteriormente requerir de ventilación mecánica de 7-57 días (promedio 19), requiriendo un PEEP (presión positiva al final de la espiración) de más de 20cms H₂O por períodos variables y con un tiempo de hospitalización de 36⁺21 días, comparados con el grupo que no requirió sino de suplemento de O₂. Falla al tratamiento se ha reportado en pacientes con SIDA, quienes ya han recibido TMP-SMZ y pentamidina para episodios recurrentes de neumonía por P. carinii. El reto que se presenta en pacientes con neumonía por P. carinii es difícil, pues es casi exclusivamente, de pacientes inmunocomprometidos. (2).

PEREZ AZUERO Y COLS.

Además, solamente 2 drogas se han mostrado como efectivas en estudios clínicos. Hughes en un estudio realizado en niños no encontró diferencia entre el TMP-SMZ y la pentamidina.(6), pero con la ventaja de que el primero producía pocos efectos secundarios. Por esta razón es que se considera al Trimetoprim/Sulfametoxazole como la droga de elección para el tratamiento de la neumonía por Pneumocystis carinii.

Dentro del estudio retrospectivo realizado por Haverkos la evolución y el resultado de la neumonía por P.carinii no era peor en pacientes con SIDA que en otros pacientes adultos sin SIDA tratados con la misma droga y en el mismo Centro Médico. (5).

Sin embargo los pacientes con SIDA requirieron de terapia más -- prolongada que los adultos y niños con conocidas causas de inmunosupresión; además las recaídas fueron más frecuentes en pacientes con SIDA. Todo esto habla de un retardo en la resolución clínica de la neumonía por P.carinii en esta población. En cuanto a la vía de administración, no hubo gran diferencia de supervivencia en pacientes tratados por vía I.V. y vía oral. Sin embargo, pacientes tratados con TMP/ SMZ vía I.V. tenían más grave la enfermedad o tenían algún impedimento para recibirla por vía oral. Los pacientes con SIDA tuvieron más recaídas cuando recibieron el medicamento por vía oral. En más de la mitad de los pacientes con SIDA quienes iniciaron con TMP/SMZ, se les cambio a Pentamidina, sin embargo, ninguno de los pacientes con trasplante renal, recibieron esta última por el riesgo de la nefrotoxicidad, y la mayoría de pacientes pediátricos fueron tratados inicialmente con pentamidina antes de que el TMP/SMZ estuviera disponible para la neumonía por P.carinii. De acuerdo a este trabajo no pareció haber ventajas en cuanto a tratamiento simultáneo con TMP/SMZ y pentamidina. Se concluye que a pesar del aceptable número de casos no se puede dar un análisis estadístico significativo y recomiendan continuar con estudios prospectivos al respecto, al igual que investigar nuevos medicamentos contra el P.carinii.(5).

PEREZ AZUERO Y COLS.

Tanto estudios en animales como en humanos han demostrado que la terapia específica antimicrobiana para el P.carinii, no erradica completamente el organismo de los pulmones, aunque el promedio de curación sea de un 75%.

Segundos episodios de neumonía aguda por P.carinii ocurre en cerca del 14% de los pacientes con cáncer y al menos 1/3 de los pacientes con SIDA quienes se habían recuperado completamente desde el punto de vista clínico de un primer episodio. La duración de los episodios es mayor en pacientes con SIDA.

(7). Los episodios tanto iniciales como recurrentes pueden ser prevenidos por quimioprofilaxis continua con TMP/SMZ. Los casos de neumonía por P.carinii son frecuentemente complicados por otras infecciones pulmonares y por los efectos tóxicos del O₂ necesarios para mejorar la oxigenación en casos severos de la enfermedad. (7)

Para el uso de la pentamidina debe procurarse lo más corto posible para así tratar de minimizar los efectos adversos. El objetivo debe ser llevar a una recuperación total y evitar en lo posible las recaídas. En pacientes sin SIDA un tratamiento de 2 semanas, sea de TMP/SMZ o pentamidina es generalmente suficiente. La finalización del tratamiento para pacientes con SIDA, no ha sido establecido dado que la duración de la neumonía es variable. La resolución de los infiltrados en la radiografía de tórax y la normalización de la gasometría arterial y la frecuencia respiratoria son signos de recuperación.

Como un esfuerzo para desarrollar el manejo de esta entidad en pacientes con SIDA, algunos han establecido repetir la biopsia pulmonar u otros medios invasivos para determinar la continuación del tratamiento de acuerdo con la presencia o ausencia de quistes residuales de P.carinii. En algunos casos, se ha continuado el tratamiento basado solamente en el hallazgo de estos

PEREZ AZUERO Y COLS.

Tanto estudios en animales como en humanos han demostrado que la terapia específica antimicrobiana para el P.carinii, no erradica completamente el organismo de los pulmones, aunque el promedio de curación sea de un 75%.

Segundos episodios de neumonía aguda por P.carinii ocurre en cerca del 14% de los pacientes con cáncer y al menos 1/3 de los pacientes con SIDA quienes se habían recuperado completamente desde el punto de vista clínico de un primer episodio. - La duración de los episodios es mayor en pacientes con SIDA. -

(7). Los episodios tanto iniciales como recurrentes pueden ser prevenidos por quimioprofilaxis continua con TMP/SMZ. Los casos de neumonía por P.carinii son frecuentemente complicados por otras infecciones pulmonares y por los efectos tóxicos del O₂ necesarios para mejorar la oxigenación en casos severos de la enfermedad. (7)

Para el uso de la pentamidina debe procurarse lo más corto posible para así tratar de minimizar los efectos adversos. El objetivo debe ser llevar a una recuperación total y evitar en lo posible las recaídas. En pacientes sin SIDA un tratamiento de 2 semanas, sea de TMP/SMZ o pentamidina es generalmente suficiente. La finalización del tratamiento para pacientes con SIDA, no ha sido establecido dado que la duración de la neumonía es variable. La resolución de los infiltrados en la radiografía de tórax y la normalización de la gasometría arterial y la frecuencia respiratoria son signos de recuperación.

Como un esfuerzo para desarrollar el manejo de esta entidad en pacientes con SIDA, algunos han establecido repetir la biopsia pulmonar u otros medios invasivos para determinar la continuación del tratamiento de acuerdo con la presencia o ausencia de quistes residuales de P.carinii. En algunos casos, se ha continuado el tratamiento basado solamente en el hallazgo de estos

PEREZ AZUERO Y COLS.

quistes, así se tenga recuperación clínica, con la esperanza de los ataques recurrentes sean evitados. Así también, otros autores dicen que esto no es necesario, pues encontraron que hasta en un 38% de los pacientes tratados, al final del mango se encontraban quistes en la biopsia pulmonar. La respuesta desde el punto de vista clínico no era diferente de aquellos con quistes residuales, que de aquellos que no los tenían.

Fue notable que 2/6 de biopsias (+) y 3/10 de biopsias negativas tuvieran recaídas. Otras infecciones por oportunistas en pacientes inmunocomprometidos se caracterizan por persistencia del organismo causal, a pesar de la respuesta clínica. Por ejemplo, el herpes simple, el CMV, la varicela y la toxoplasmosis son entidades que pueden resolverse, así los organismos persistan en estado subclínico o latente.

Actualmente se refiere que si se tiene un paciente con SIDA debe recibir TMP/SMZ indefinidamente. Después de su recuperación de la neumonitis se continúa con 1/4 de la dosis terapéutica como profilaxis para la recurrencia. Para pacientes que no toleran el TMP/SMZ, deberá usarse la pentamidina, pero esta no puede ser usada profilácticamente. Si no se depende de la biopsia pulmonar, deberá tratarse hasta que los signos y los síntomas se resuelvan, los gases arteriales se normalicen y la Rx de tórax indique mejoría de los infiltrados. Al menos 2 semanas, e incluso 3, de tratamiento con pentamidina se usaran.

En algunos casos se indicará la repetición de la biopsia, pero más en base a que se sospecha una complicación, que a un monitoreo del P.carinii.(7)

Sin tratamiento la neumonía por P.carinii lleva a una mortalidad virtual del 100%. Como se ha mencionado se tienen 2 medicamentos disponibles, el TMP/SMZ y el isotianato de pen

PEREZ AZUERO Y COLS.

tamidina.

El trimetoprim-sulfametoxazole es la de elección porque es menos tóxica que la pentamidina. La dosis recomendada es de 20 mg de TMP y de 100 mg de SMZ/Kg/día en 4 dosis iguales, vía oral. Debido a los bajos niveles séricos en algunos pacientes durante el primer día de tratamiento, una dosis de ataque de la mitad de la dosis total del día es sugerida. -- Posteriormente, un cuarto de la dosis cada 6 horas. La vía IV es quizá más segura que la oral, especialmente para el primer día de tratamiento. La dosis IV es de 15 mg de TMP y de 75 mg de SMZ/Kg/día en 4 dosis iguales. Las reacciones adversas del TMP/SMZ son de esperar por las sulfonamidas. - Pueden aparecer neutropenia y rash especialmente en pacientes con SIDA.

El isotionato de pentamidina está disponible en el Centro de Control de Enfermedades y administrada por vía IM a 4 -- mg/Kg/día. Aproximadamente la mitad de los pacientes que re cibien este medicamento tendrán uno o más efectos adversos, incluyendo nefrotoxicidad, hipotensión, rash, hipoglicemia, hepatotoxicidad, anemia, trombocitopenia, reacción en el sitio de aplicación, cambios megaloblásticos en la médula ósea y otras reacciones inespecíficas (8,45). Actúa como antagonista del ácido fólico (22).

El curso usual para uno y otro es de 14 días, pero puede haber recurrencias, como ya se comentó, pues no se confiere inmunidad por el hecho de haber padecido la infección.

La neumonitis por Pneumocystis carinii puede prevenirse por la administración de TMP/SMZ, a dosis de 5mg de TMP y de 25 mg de SMZ/Kg/día dividido en 2 dosis, lo cual ha tenido éxito. La protección se mantiene mientras se recibe la droga.(8).

PEREZ AZUERO Y COLS.

COMPLICACIONES

Es frecuente que los pacientes que presentan neumonía por P. carinii presenten infecciones asociadas especialmente con el CMV, como se demuestra en la serie de Suffredini (2). El efecto inmunosupresor de la infección por CMV puede jugar un papel en el subsecuente desarrollo de neumonía por Pneumocystis carinii. Además en esta serie, el grupo que requirió de ventilación asistida y PEEP elevado, se encontró elevada incidencia de barotrauma (neumotórax, enfisema subcutáneo y -- neumomediastino) en 5/6 pacientes. (2).

Las secuelas en sobrevivientes de neumonitis por P. carinii - probablemente varían de acuerdo a las características del -- huésped.

En niños estudiados en forma prospectiva después de la neumonitis, las alteraciones pulmonares de disminución en los - volúmenes estáticos pulmonares, anomalías ácido-base y en los gases arteriales se resuelven dentro de 6 meses después del ataque agudo y permanecen normales en adelante. Los efectos sobre las pequeñas vías aéreas se desconocen. (8).

PEREZ AZUERO Y COLS.

OBJETIVOS

- 1.- Conocer el número de casos de neumonía por Pneumocystis carinii en el Hospital Infantil de México.
- 2.- Establecer las características presentadas desde el punto de vista clínico, radiológico, anatómopatológico y de laboratorio.

PEREZ AZUERO Y COLS.

H I P O T E S I S

Los factores predisponentes que se mencionan en la literatura son los mismos que están en relación con los casos de Pneumocystis carinii en nuestro Hospital.

PEREZ AZUERO Y COLS.

MATERIAL Y METODOS

Se analizan los expedientes del archivo de Bioestadística con el diagnóstico de Neumonía por Pneumocystis carinii y las autopsias de 1960 a 1984 que totalizan 4365 y que demuestran la presencia de este parásito en el estudio histopatológico. Se excluyen aquellos que no hayan demostrado el P. carinii en las piezas anatomopatológicas. Se determinan los siguientes puntos: sexo; la edad en el momento -- del inicio de los síntomas relacionados con la entidad analizada y distribuyendo los grupos de edad en recién nacidos, lactantes, preescolares, escolares y adolescentes. El tiempo de evolución transcurrido del momento de iniciar los síntomas al egreso. Se anotan los síntomas y los signos en el momento que acude al Hospital y/o durante su estancia atribuibles a la entidad analizada en el trabajo., al igual que la biometría hemática, las proteínas séricas, los gases arteriales y la radiografía de tórax.

Se mencionan los hallazgos anatomopatológicos, el tratamiento llevado a cabo y la relación existente entre la enfermedad de base y el tratamiento que se siguió, finalmente los diagnósticos de egreso.

PEREZ AZUERO Y COLS.

RESULTADOS

El número total de casos fué de 5. En relación al sexo -- predominó el masculino (60%) sobre el femenino (40%). En cuanto a la edad, predominó la de lactantes (60%) siendo de 2,3 y 24 meses. (CUADRO 1). El tiempo de evolución en el 80% de los casos fué menor de 10 días lo que nos habla de lo severo y agudo de la sintomatología, solamente un paciente tuvo síntomas respiratorios por 60 días. (-- CUADRO 2).

La sintomatología predominante se refirió a datos de dificultad respiratoria que en todos los casos fué rápidamente progresiva y manifestada por aleteo nasal, quejido, tiro intercostal, subcostal y retracción xifoidea. Tos se presentó en 4 pacientes siendo seca al principio y -- posteriormente húmeda. Cianosis se manifestó en 3 pacientes siendo peribucal inicialmente para hacerse generalizada posteriormente. Hipertermia tuvieron 3 pacientes variando entre 38,5 y 40 grados centigr.

Se presentó ataque al estado general dado por astenia, - adinamia en 3 pacientes, y en 2 rechazo al alimento y rinorrea hialina escasa. Un paciente presentó irritabili-- dad atribuida a la hipoxemia. (CUADRO 3).

Los datos encontrados al examen físico que predominaron fueron igualmente los relacionados con dificultad respiratoria y dados por aleteo nasal, quejido, tiro intercostal, subcostal y retracción xifoidea en todos los pacientes. También al ingreso se encontró cianosis en todos los pacientes incluso en quienes no la habían referido dentro del padecimiento actual y generalizada en 3 de ellos y - en 2 distal. Taquipnea y taquicardia estaban presentes en

PÉREZ AZUERO Y COLS.

4 de ellos y el restante las presentó al final de la evolución de su enfermedad, Fiebre se detectó en 3 pacientes variando entre 38, 5 y 40 grados centígrados. Tres de los pacientes presentaban no solamente fascias cushingoides sino todos los estigmas relacionados. Desnutrición solamente se encontró en 1 de ellos y siendo de primer grado. Al evaluar los pacientes solamente en 1 se reportaron estertores alveolares y al progresar la enfermedad en 2 más de ellos.

Ausencia del murmullo vesicular y timpanismo se encontró en 1 paciente que correspondió a la presencia de neumotórax izquierdo. (CUADRO 4).

A los 5 pacientes se les realizó B. Hemática encontrando leucocitosis en 2 de ellos variando entre 14.000 y 30.000. La fórmula diferencial fue normal en los 4 pacientes a los que se les realizó. Proteínas séricas se determinaron en 2 pacientes, resultando normales en 1 y el otro con hipalbuminemia.

Gasometría arterial se hizo en 1 paciente encontrando hipoxemia severa y acidosis respiratoria no compensada.

Radiografía de tórax tuvieron los 5 pacientes predominando el hallazgo de infiltrado alveolar, difuso, bilateral en 4 de ellos con tendencia a consolidar en 2 de ellos a nivel de la región hilar. Este infiltrado fue progresivo empezando del hilio hacia la periferia respetando inicialmente los lóbulos superiores. Uno de los pacientes presentaba datos de neumotórax izquierdo con colapso total del pulmón y desviación de las estructuras mediastinales hacia el lado opuesto.

El CUADRO 5 muestra los hallazgos anatomopatológicos pre

PEREZ AZUERO Y COLS.

dominando desde el punto de vista macroscópico unos pulmones aumentados de consistencia, con crepitación disminuida, de coloración rojiza y tendencia a la hepatización y aumentados de peso. El aspecto microscópico revela presencia de un material esponjoso y/o espumoso con aspecto de panal de abejas, eosinófilo que ocupa la luz alveolar, en el seno del cual existen quistes correspondientes a Pneumocystis carinii. Las paredes alveolares están moderadamente engrosadas, con infiltrado principalmente mononuclear en 3, con polimorfonucleares en 1 y con histiocitos en 1. Hay abundantes células plasmáticas en 2 de ellos.

Los 5 pacientes fallecieron siendo en todos los casos el diagnóstico por autopsia. Los diagnósticos clínicos finales además de la enfermedad de base fueron de bronconeumonía en 3 pacientes, de neumonitis viral en 1, de neumotórax en 1 y de septicemia en 2.

EL CUADRO 6 muestra la relación existente entre la enfermedad de base del paciente, el tratamiento llevado a cabo de esteroides e inmunosupresores en semanas y el tipo de medicamento administrado antes del inicio de la sintomatología respiratoria. Los esteroides variaron entre 4 y 12 semanas en los 4 pacientes que los recibieron y los inmunosupresores entre 6 y 8 semanas en dos pacientes.

C U A D R O 1**PNEUMOCYSTIS CARINII**

1960 - 1984

DISTRIBUCION POR EDAD Y SEXO

EDAD	MASCULINO	FEMENINO	TOTAL	%
RECIENTE NACIDO	-----	-----	----	----
LACTANTE	1	2	3/5	60
PREESCOLAR	1	-----	1/5	20
ESCOLAR	1	-----	1/5	20
ADOLESCENTE	-----	-----	----	----
TOTAL	3/5 60%	2/5 40%	5	100

Fuente: Departamento de Bioestadística y Departamento de Patología del Hospital Infantil de México (HIM).

CUADRO 2

PNEUMOCYSTIS CARINII

1960 - 1984

TIEMPO DE EVOLUCION

	NUMERO	PORCENTAJE
1 a 8 DIAS	3	60
9 a 16 DIAS	1	20
17 a 30 DIAS	---	---
1 A 2 MESES	1	20
MAYOR DE 2 MESES	---	---
<hr/>		
TOTAL	5	100

FUENTE: DEPARTAMENTO DE BIOESTADISTICA Y DEPARTAMENTO DE
PATOLOGIA DEL HIM.

CUADRO 3

PNEUMOCYSTIS CARINII

1960 - 1984

SINTOMAS	NUMERO	PORCENTAJE
DIFICULTAD RESPIRATORIA	5	100
TOS	4	80
CIANOSIS	3	60
FIEBRE	3	60
ATAQUE ESTADO GENERAL	3	60
ANOREXIA	2	40
RINORREA	2	40

FUENTE: DEPARTAMENTO DE BIOESTADISTICA Y DEPARTAMENTO DE
PATOLOGIA DEL HIM,

CUADRO 4**PNEUMOCYSTIS CARINII**

1960 - 1984

SIGNOS	NUMERO	PORCENTAJE
DIFICULTAD RESPIRATORIA	5	100
CIANOSIS	5	100
TAQUIPNEA	4	80
TAQUICARDIA	4	80
FIEBRE	3	60
ASPECTO CUSHING	3	60
DESNUTRICION	1	20
ESTERTORES	1	20
HIPOVENTILACION	1	20

FUENTE: DEPARTAMENTO DE BIOESTADISTICA Y DEPARTAMENTO DE
PATOLOGIA DEL HIM.

C U A D R O 5

PNEUMOCYSTIS CARINII

1960 - 1984

HALLAZGOS ANATOMOPATOLOGICOS

CASO	MATERIAL ESPUMOSO	QUISTES	INFILTRADO PARED	CELULAS PLASMATICAS
1	++	+	PMN	---
2	+++	++	Mononuclear	+++
3	+++	++	Mononuclear	+++
4	++	+++	Mononuclear	---
5	+++	++	Histiocitos	---

FUENTE: DEPARTAMENTO DE PATOLOGIA DEL HIM.

CUADRO 6

PNEUMOCYSTIS CARINII

1960 - 1984

CASO	DIAGNOSTICO PRINCIPAL	ACTH*	ESTEROIDES*	INMUNOSUPRESORES*
1	ANEMIA HEMOLITICA MICROESFEROCITICA	3	Triamcinolona 4	-----
2	HEPATITIS INFECCIOSA SUBAGUDA	---	Dexametasona 7	-----
3	PURPURA ANAFILACTOIDE	---	Betametasona 12	Metotrexate 6
4	CARCINOMA SUPRARRENAL S.CUSHING SECUNDARIO	---	-----	-----
5	HISTIOCIITOSIS X	---	Prednisona 8	Vincristina Metotrexate 8

* Tiempo en semanas.

FUENTE: DEPARTAMENTO DE BIOESTADISTICA Y DEPARTAMENTO DE PATOLOGIA DEL HIM.

PEREZ AZULRO Y COLS.

D I S C U S I O N

El Pneumocystis carinii se sigue considerando como un patógeno oportunista que se presenta en pacientes desnutridos, prematuros o de orfanatorio y en pacientes inmunocomprometidos ya sea por la enfermedad de base de tipo oncológico, hematológica o inmunológica, o por el auge en medicamentos inmunosupresores para tratar este tipo de enfermedades. Es de capital importancia en pacientes con SIDA y que tienen mayor predisposición a adquirir esta enfermedad.

La edad más afectada en este estudio fué la de lactantes y el tiempo transcurrido del inicio de la sintomatología hasta el momento del fallecimiento fué agudo en 4 de ellos y solamente en un lactante de 3 meses la evolución fué de 60 días pasando en una forma tórpida hacia la insuficiencia respiratoria.

Los síntomas correlacionaron con lo mencionado en la literatura predominando la dificultad respiratoria rápidamente progresiva, acompañada de cianosis, tos y fiebre, sin encontrar datos al examen físico como son estertores broncoalveolares.

Los hallazgos radiológicos que predominaron fueron los de infiltrado de tipo alveolar, difuso, bilateral, de inicio en región hilar pasando hacia la periferia llamando la atención de que en un caso se reportó neumotórax lo cual aunque se ha descrito, es raro.

Los hallazgos histopatológicos corresponden a lo mencionado en la literatura aunque se defiere en el hecho de las características específicas para cada uno de los tipos mencionados como son la neumonía por células plasmáticas y la variedad hipoinmune, hipóérgica, encontrando -

PEREZ AZUERO Y COLS.

en el estudio uniformidad en los hallazgos (CUADRO 5).

La enfermedad de base correlacionó con lo descrito en la literatura y sus asociaciones, ya que en 4 de ellos se les proporcionaron medicamentos inmunosupresores. Solamente un paciente no los recibió (caso4) atribuyéndose el Síndrome de Cushing a la producción endógena de esteroides y subsecuentemente la inmunodeficiencia.

El desarrollo de la neumonía por Pneumocystis carinii apareció luego del uso prolongado de medicación inmunosupresora que varió entre 4 y 12 semanas para los esteroides y de 6 a 8 semanas para el metotrexate y vincristina respectivamente.

PEREZ AZUERO Y COLS.

CONCLUSIONES

- 1.- Los factores predisponentes que se mencionan en la literatura son los mismos encontrados en los casos de -- Pneumocystis carinii en nuestro hospital.
- 2.- Todos los casos fueron diagnosticados en autopsia, por lo cual el abordaje ante un paciente con los factores predisponentes deberá realizarse de una manera sistemática, lógica y rápida para de esta manera llegar a un diagnóstico adecuado y a la vez ofrecer un tratamiento oportuno y un mejor pronóstico.
- 3.- Los estudios realizados a muestras obtenidas por procedimientos endoscópicos tienen gran valor diagnóstico, aunado al auge y a la seguridad de los mismos, sin olvidar que la biopsia pulmonar a cielo abierto ofrece el más amplio espectro en cuanto a diagnóstico y pronóstico.
- 4.- Deberá existir adecuada información entre el clínico y el patólogo para tener mayor información de las muestras analizadas y realizar las tinciones específicas de esta manera.
- 5.- Debe llevarse a cabo un estudio prospectivo en pacientes con factores predisponentes, en especial en relación a pacientes inmunosuprimidos o que reciban medicamentos inmunosupresores y que presenten manifestaciones de neumopatía aguda y/o crónica a fin de establecer un diagnóstico adecuado y oportuno.

PEREZ AZUERO Y COLS.

B I B L I O G R A F I A

- 1.-Tay-Zavala J, Lara-Aguilera R, Velasco-Castrejon O, Gutierrez-Quir6z M: Parasitología m6dica. 2a. ed. M6xico: Editorial Francisco M6ndez Cervantes, 1985: 186-190.
- 2.-Suffredini AF, Tobin MJ, Wajszczuk CP, Slasky SB, Peel RL, Carpenter BJ, Ho M, Grenvik A: Acute respiratory failure due to -- Pneumocystis carinii pneumonia: Clinical, radiographic, and - pathologic course. Critical care med 1985; 13(4): 237-243.
- 3.-Yoneda K, Walzer PD: Mechanism of pulmonary alveolar injury-- in experimental Pneumocystis carinii pneumonia in the rat. Br J Exp Pathol 1981; 62: 339.
- 4.-Ghali VS, Garcia RL, Skolom J: Fluorescence of Pneumocystis carinii in Papanicolaou smears. Hum Pathol 1984; 15(10): 907-909.
- 5.-Haverkos HW: Assessment of therapy for Pneumocystis carinii pneumonia. Am J Med 1984; 76: 501-508.
- 6.-Hughes WT, Feldman S, Chaudhary SC, Ossi MJ, Cox F, Sanyal SK: Comparison of pentamidine isethionate and trimethoprim-- sulfamethoxazole in the treatment of Pneumocystis carinii pneumonia. J Pediatr 1978; 92: 285-291.
- 7.-Hughes WT: Persistence of Pneumocystis. Chest 1985; 88(1): 4-5.
- 8.-Hughes WT: Pneumocystis carinii pneumonitis. Chest 1984; 85(6): 810-813.
- 9.-Davalos y Mata A, Varela G: Investigaci6n de Pneumocystis carinii Delanoe Delanoc (1912) en animales de la ciudad de - M6xico. Rev Inst Salubr Enf Trop 1959; 19(4): 357-360.

PEREZ AZUERO Y COLS.

- 10.-Kumate J,Benavides L:Hepatitis infecciosa en un lactante,complicada con neumonía por Pneumocystis carinii(Estudio clínico).Bol Med Hosp Infant Mex 1967;24:75-83.
- 11.-Bessudo L:Hepatitis infecciosa en un lactante,complicada con neumonía por Pneumocystis carinii.(Estudio post-mortem). Bol Med Hosp Infant Mex 1967;24:83-87.
- 12.-Villegas G,Navarro PC,Portilla AJ,Pino-Alemán V,García D:Neumonía intersticial por Pneumocystis carinii,Presentación de cinco casos.Rev Invest Salud Pública Mex 1969;29: 143-156.
- 13.-Hughes WT:Immunology of Pneumocystis carinii,En:Nahmlas AJ,O'Reilly RJ,eds:Immunology of human infection,part II. New York:Plenum Publishing Corp,1982.
- 14.-Myers JD,Pifer LL,Sale GE,Thomas ED:The value of Pneumocystis carinii antibody and antigen detection for diagnosis of Pneumocystis carinii pneumonia after marrow transplantation.Am Rev Respir Dis 1979;120:1283-1287.
- 15.-Maddison SE,Hayes GV,Slemenda SB,Norman LG,Ivey ME:Detection of specific antibody to enzyme-linked immunosorbent assay and antigenemia by counterimmunoelectrophoresis in humans infected with Pneumocystis carinii.J Clin Microb 1982;15:1036-1043.
- 16.-Trigg ME,Kohn DB,Sondel PM,Chesney PJ:Tracheal aspirate examination for Pneumocystis carinii cysts as a guide to therapy in pneumocystis pneumonia.J Pediatr 1983;102:881-883.

PEREZ AZUERO Y COLS.

- 17.-Coleman DL,Dodek PM,Luce JM,Golden JA,Gold WM,Murray JF:
Diagnostic utility of fiberoptic bronchoscopy in patients with Pneumocystis carinii pneumonia and the acquired immune deficiency syndrome.Am Rev Respir Dis 1983;128:795-799.
- 18.-Kelley J,Landis JN,Davis GS,Trainer TD,Jakab GJ,Green GM:
Diagnosis of pneumonia due to Pneumocystis by subsegmental pulmonary lavage via the fiberoptic bronchoscope.Chest 1978;
74:24-28.
- 19.-Coleman DL,Dodek PM,Golden JA,Luce JM,Golden E,Gold W,
Murray JF:Correlation between serial pulmonary function tests and fiberoptic bronchoscopy in patients with Pneumocystis carinii pneumonia and the acquired immune deficiency syndrome.Am Rev Respir Dis 1984;129:491-493.
- 20.-Sanyal SK,Mariencheck WC,Hughes WT,Parvey LS,Tsiatis AA,
Mackert PW:Course of pulmonary dysfunction in children surviving Pneumocystis carinii pneumonitis.Am Rev Respir Dis 1981;124:161-166.
- 21.-Rankin JA,Walzer PD,Dwyer JM,Schrader CE,Enriquez RE,
Merrill WW:Immunologic alterations in bronchoalveolar lavage fluid in the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS).Am Rev Respir Dis 1983;128:189-194.
- 22.-Dutz W:Pneumocystis carinii pneumonia,En;Sheldon-C.Somers series editor:Pulmonary pathology decennial 1966-1975.New York:Appleton-Century Crofts,1975:217-257.
- 23.-Markell EK,Voge M:Parasitología. Diagnóstico, prevención y tratamiento.México:Editorial Manual Moderno,1984:151-154, 380,412-414.

ESTA TESIS NO DEBE
PEREZ AZUBERO Y COCS.
SALIR DE LA BIBLIOTECA

- 24.-Anthony LB,Greco A:Pneumocystis carinii pneumonia:A complication of Cushing's syndrome,Ann Intern Med 1981;94:488-489.
- 25.-Fulkerson WJ,Newman JH:Endogenous Cushing's syndrome complicated by Pneumocystis carinii pneumonia.Am Rev Respir Dis 1984;129:188-189.
- 26.-Lawford SH,Dean PR:Pneumocystis carinii pneumonia as presenting feature of lymphoma,Br Med J 1981;283:527-528.
- 27.-Rosen P,Armstrong D,Ramos C:Pneumocystis carinii pneumonia. A clinicopathologic study of twenty patients with neoplastic diseases,Am J Med 1972;53:428-436.
- 28.-Hughes WT,Price RA,Kim HK,Coburn TP,Grigsby D,Feldman S: Pneumocystis carinii pneumonitis in children with malignancies.J Pediatr 1973;82:404-415.
- 29.-Weinstraub HD,Wilson WJ:Pneumocystis carinii pneumonia in Wiskott-Aldrich syndrome.Am J Dis Child 1964;108:198-200.
- 30.-Robbins JB:Immunological and clinicopathological aspects of Pneumocystis carinii pneumonitis.En:Bergsma D,Good RA, eds:Immunological deficiency diseases in man(Birth defects original article series).New York:National Foundation March of Dimes,1968:vol 4:219-244.
- 31.-Hughes WT,Price RA,Sisko F,Havron WS,Kafatos AG,Schonland M,Smythe PM,Memphis and Surban:Protein-calorie malnutrition. A host determinant for Pneumocystis carinii infection.Am J Dis Child 1974;128:44-52.

PEREZ AZUERO Y COLS.

- 32.-Jarnum S,Rasmussen EF,Ohlsen AS,Sorensen NS:Generalized Pneumocystis carinii infection with severe idiopathic hypoproteinemia,Ann Intern Med 1968;68:138-145.
- 33.-Watanabe JM,Chinchinian H,Weitz C,McIlvanie K:Pneumocystis carinii pneumonia in a family,Jama 1965;193:685-686.
- 34.-Rao M,Steiner P,Victoria M,James P,Fikrig S,Goldenberg L, Kassner G:Pneumocystis carinii pneumonia, Occurrence in a healthy american infant,Jama 1977;238:2301.
- 35.-Walzer PD,Perl DP,Krogstad DJ,Rawson PG,Schultz MG:Pneumocystis carinii pneumonia in the United States,Ann Intern Med 1974;80:83-93.
- 36.-Perera DR,Western KA,Johnson D,Johnson WW,Schultz MG, Akers PV:Pneumocystis carinii pneumonia in a Hospital for children,Jama 1970;214:1074-1078.
- 37.-Nash G:Pathologic features of the lung in the immunocompromised host,Hum Pathol 1982;13:841-858.
- 38.-Walzer PD,Schultz MG,Western KA,Robbins JB:Pneumocystis carinii pneumonia and primary immune deficiency diseases of infancy and childhood,J Pediatric 1973;82:416-422.
- 39.-Leggiadro RJ,Winkelstein JA,Hughes WT:Prevalence of -- Pneumocystis carinii pneumonitis in severe combined immunodeficiency,J Pediatr 1981;99:96-98.
- 40.-Marshall WC,Weston HJ,Bodian M:Pneumocystis carinii pneumonia and congenital hypogammaglobulinaemia,Arch Dis - Childh 1964;39:18-25.

PEREZ AZUERO Y COLS.

- 41.-Hughes WT:Pneumocystis carinii pneumonia.Current concepts.
N Engl J Med 1977;297:1381-1383.
- 42.-Whitcomb ME,Schwarz MI,Charles A,Larson PH:Interstitial
fibrosis after Pneumocystis carinii pneumonia.Ann Intern
Med 1970;73:761-765.
- 43.-Meuwissen JHET,Tauber I,Leeuwenberg ADEM,Beckers JA,Sie-
ben M:Parasitologic and serologic observations of infec-
tion with Pneumocystis in humans.J Infect Dis 1977;136:
43-49.
- 44.-Lau WK,Young LS,Remington JS:Pneumocystis carinii pneumo-
nia.Diagnosis by examination of pulmonary secretions.Jama
1976;236:2399-2402.
- 45.-Western KA,Perera DR,Schultz MG:Pentamidine isethionate
in the treatment of Pneumocystis carinii pneumonia.Ann
Intern Med 1970;73:695-702.