



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA DE MEXICO

17122744
RECEBIDA
21/11/2011
21/11/2011

DIVISION DE ESTUDIOS, DE POSTGRADO E INVESTIGACION
FACULTAD DE MEDICINA
I. S. S. S. T. E.
C.H. 30 DE NOVIEMBRE



**ALGORITMO DIAGNOSTICO EN PACIENTES HIV
POSITIVOS CON NEUMONIA**

TRABAJO DE INVESTIGACION REALIZADO POR EL
DR. JORGE ARMANDO LOPEZ CAPIZ
PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA ESPECIALIDAD
EN MEDICINA INTERNA



**TESIS CON
FALLA DE GOBIERNO**
MEXICO, D.F.



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.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACION

FACULTAD DE MEDICINA

I. S. S. S. T. E.

C.H. 20 DE NOVIEMBRE

ALGORITMO DIAGNOSTICO EN PACIENTES HIV
POSITIVOS CON NEUMONIA

TRABAJO DE INVESTIGACION REALIZADO POR EL
DR. JORGE ARMANDO LOPEZ CAPIZ

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA ESPECIALIDAD EN
MEDICINA INTERNA

Rafael Sanchez Cabrera

DR. RAFAEL SANCHEZ CABRERA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO

Rosa Ruiz Illscas

DRA. ROSA RUIZ ILLSCAS
ASESOR DE TESIS

Francisco Calderon Martinez

DR. FRANCISCO CALDERON MARTINEZ
COORDINADOR DE ENSEÑANZA DE MEDICINA INTERNA

Erasmus Martinez Cordero

DR. ERASMO MARTINEZ CORDERO
JEFE DE LA OFICINA DE INVESTIGACION Y DIVULGACION

Eduardo Llamas Gutierrez

DR. EDUARDO LLAMAS GUTIERRES
COORDINADOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION



JEFATURA
DE ENSEÑANZA

A MIS MAESTROS, POR
GUIARME EN EL CAMINO
DE LA MEDICINA INTERNA.

A MIS PADRES POR SU
APOYO INCONDICIONAL.

A MI ESPOSA Y MIS HIJOS
POR LAS HORAS DE SOLEDAD
Y LOS MOMENTOS DE ADVERSIDAD.

A MIS COMPAÑEROS RESIDENTES
POR SUS ENSEÑANZAS EN EL
TRATO DIARIO.

INDICE

I. INTRODUCCION.....	1
II. EPIDEMIOLOGIA Y ASPECTOS GENERALES.....	6
- Pneumocystis carinii	
- Mycobacterias	
- Citomegalovirus	
- Neumonía bacteriana y micótica	
III. INMUNOPATOGENESIS DE LA INFECCION POR VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA (HIV).....	25
- Síndrome agudo	
- Latencia clínica	
- Enfermedad clínica aparente	
- Mecanismos inmunopatogénicos	
IV. INMUNOLOGIA PULMONAR.....	30
- Componente celular de las defensas pulmonares	
- Componente humoral de las defensas pulmonares	
- Macrófagos y monocitos	
- Células polimorfonucleares	
- Linfocitos	
V. METODOS DE DIAGNOSTICO PULMONAR.....	35
- Radiografía de tórax	
- Gasometría arterial	
- Pruebas de función pulmonar	
- Examen de esputo	
- Examen serológico	
- Broncoscopia	
- Biopsia a pulmón abierto	
VI. ALGORITMO DIAGNOSTICO.....	49
VII. CONCLUSIONES.....	50
VIII. BIBLIOGRAFIA.....	52

I. INTRODUCCION:

El síndrome de deficiencia adquirida (SIDA), se definió originalmente por el Centro Estadounidense de control de Enfermedades (CDC) como una alteración a nivel inmunológico en su rama celular que ocurría sin causa conocida, sin relación a yatrogenia o neoplasia maligna. En el verano de 1981, el CDC anunció la aparición inexplicada de Neumonía por *Pneumocystis carinii* (PCP) en homosexuales de los Angeles que previamente habían tenido buena salud, así mismo, se detectó la presencia de sarcoma de Kaposi en Nueva York en un grupo de homosexuales, aparentemente sin antecedentes de importancia.

Las extensas investigaciones desarrolladas para identificar la etiología de este padecimiento, llevaron al descubrimiento de un retrovirus, virus linfotrofo B tipo III humano (HTLV III) y virus de linfadenopatía (LAV), por lo que desde 1984 se cuenta con pruebas para detectar anticuerpos séricos con lo que se pudo tener un control más estricto con respecto a los factores de riesgo así como conocer la evolución de la enfermedad en sus distintas etapas clínicas donde el SIDA es el estado terminal del padecimiento.

El virus de la inmunodeficiencia humana (HIV), es probablemente el virus más estudiado en la historia de la bioquímica y virología moderna. Un gran número de características se han reconocido así como sus genes y sus productos proteínicos, así mismo, muchos de los mecanismos patogénicos asociados con infección por HIV que llevan a enfermedad clínica, se han establecido, tal como las anormalidades funcionales y la depleción cuantitativa de linfocitos T CD4 que causan la inmunosupresión intensa característica de la infección avanzada por HIV, lo anterior ha hecho llegar a la conclusión que el HIV sea por sí mismo el que tenga el papel primario en el inicio y propagación de los procesos patogénicos, sin embargo un número importante de datos concernientes a la patogénesis de la infección y enfermedad por HIV permanecen sin resolver.

Las personas con el síndrome totalmente desarrollado, muestran uno de los cuadros clínicos más frecuentes como es la neumonía. En promedio 85% de los pacientes presentan neumonía por *Pneumocystis carinii* (PCP), siendo el resto de las neumonías causada por otro tipo de oportunistas. No es raro que un paciente presente simultáneamente dos o más microorganismos en su etiología. (Cuadro 2)

Los individuos con neumonía pueden presentar los signos típicos de la enfermedad como fiebre, disnea, etc., sin embargo, a diferencia del cuadro más clásico de neumonía en sujetos inmunosuprimidos sin SIDA en quienes el comienzo puede ser repentino ó agudo, en el paciente con SIDA suele tener un cuadro inicial más lento con síntomas que poco a poco se aceleran y que los datos radiológicos no presentan patología aparente ni los cultivos de expectoración son positivos para ningún microorganismo generalmente, pero como se describirá más adelante también en el paciente con SIDA existe neumonía bacteriana y micótica que por exámenes que podemos llamar de rutina como el cultivo, se puede obtener el germen causante de la infección.

Por lo anterior, es necesario conocer la patogenia particular de los microorganismos involucrados en la etiología de la neumonía en el paciente con SIDA, así como la forma diagnóstica desde los exámenes y pruebas más sencillas hasta las más complejas para llegar al diagnóstico más certero para proporcionar un tratamiento específico y en un momento dado disminuir la estancia intrahospitalaria del paciente con SIDA y neumonía.

**CUADRO I. COMPLICACIONES INFECCIOSAS EN SIDA
(DEFECTO CELULAS T.)**

- I. PARASITOS**
Pneumocystis carinii
Criptosporidium
Toxoplasma gondii
Isoospora belli
- II. BACTERIAS**
Mycobacterium tuberculosis
Mycobacterium avium intracellulare
Salmonella
Mocardia asteroides
Listeria monocitogenes
- III. HONGOS**
Candida albicans
Cryptococcus neoformans
Histoplasma capsulatum
Coccidioides immitis
- IV. VIRUS**
Cytomegalovirus
Herpes virus
Varicela zoster
Adenovirus ?

**Clinics in Chest Medicine
Pulmonary effects of AIDS
Vol.9, No. 3. Sept. 1988.**

**CUADRO II. CAUSAS DE INFECCION PULMONAR EN PACIENTES CON
S.I.D.A.**

I. ORGANISMOS RELACIONADOS A DEFECTOS DE CELULAS T.

Pneumocystis carinii
Citomegalovirus
Mycobacterium tuberculosis
Legionella
Mycobacterium avium intracellulare
Adenovirus
Nocardia asteroides

II. ORGANISMOS RELACIONADOS A DEFECTO DE CELULAS T.

Streptococcus pneumoniae
Haemophilus influenzae

III. OTROS ORGANISMOS

Staphylococcus aureus
Streptococcus grupo B
Branhamella catarrhalis

Clinics in Chest Medicine
Pulmonary effects of AIDS
Vol.9, No.3, Sept. 1988.

II. EPIDEMIOLOGIA Y ASPECTOS GENERALES

El panorama general de la epidemia de SIDA en México ha presentado 3 tipos de tendencia, a finales de 1986 el incremento fue lento, de 1987 a 1990 el crecimiento fue de tipo exponencial y a partir de 1991 el crecimiento se ha mortiguado con una tendencia a la estabilización (Cuadro III). Sin embargo, el comportamiento de la epidemia es la conjunción de varios tipos de epidemia en donde las diferentes velocidades de crecimiento están determinadas en las diferentes localidades, municipios o entidades por: a). antigüedad de los primeros casos autóctonos de SIDA; b). modos de transmisión preponderantes; c). disponibilidad de susceptibles; y d). adopción de medidas preventivas específicas de cada población. Los casos de SIDA en adultos, atribuibles a transfusión sanguínea (incluye casos hemofílicos) son ahora menos frecuentes: 12.8% en septiembre de 1991; 8.7% en el mismo mes de 1993. Se ha calculado que el número total de casos de SIDA transfusionales prevenidos es mayor a 1200. Pero la proporción de casos en los que se desconoce el factor de riesgo se ha incrementado, 12.9% en 1991; 49.0% en 1993, esta situación nos indica que la calidad de la notificación ha disminuido. En 1991 CONASIDA reportó 3167 casos nuevos, en 1992 se reportaron 3220 y de enero a septiembre de 1993 se han reportado 287 casos

**CUADRO III. CASOS NUEVOS DE SIDA
POR AÑO DE NOTIFICACION Y SEXO
MEXICO 1983-1993
(HASTA EL 30 DE SEPTIEMBRE DE 1993)**

AÑO	CASOS	TASA DE INCIDENCIA (1,000,000 habitantes)	RAZON H / M	PORCENTAJE DE CASOS EN MUJERES
1983	6	0.07	6:0	0.0
1984	6	0.07	6:0	0.0
1985	29	0.3	14:1	6.9
1986	246	2.9	30:1	3.2
1987	510	6.6	12:1	7.9
1988	905	10.6	6:1	13.5
1989	1,607	18.3	6:1	15.2
1990	2,580	31.0	5:1	16.2
1991	3,167	37.9	5:1	15.4
1992	3,220	37.5	6:1	15.2
1993	3,800	43.6	6:1	14.6
1983-1993 (ACUMULADOS)	16,091	185.0	6:1	14.6

**EPI-COMASIDA
oct. 1993**

nuevos, siendo el Distrito Federal la entidad con el mayor número de ellos (48) con un promedio mensual de 5 casos nuevos. Los estados de la república más afectados después del Distrito Federal con reporte de casos nuevos acumulados son: Jalisco (26 casos), Estado de México (21 casos), Nuevo León (18 casos), Guerrero (12 casos), Puebla (11 casos), Michoacán (8 casos), siendo el grupo de edad de 25 a 44 años el más afectado en el 65%.

La vía de transmisión más frecuente en el sexo masculino sigue siendo la sexual, y de esta, la categoría más importante es la homosexualidad (39.7%) (Gráfica I). En contraste, en la mujer se reporta como vía más frecuente la transfusión sanguínea seguida de la sexual con un 54.1% y 42.9% respectivamente (Gráfica II).

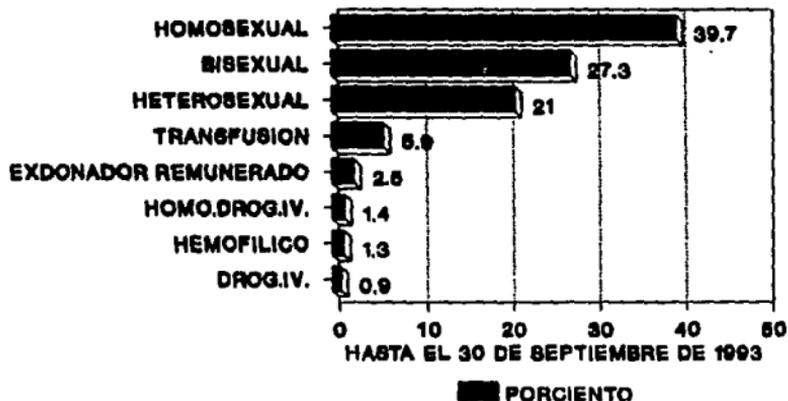
Se ha notificado a la OMS un total de 371,086 casos de SIDA en América hasta el primer semestre de 1993, los países más afectados en términos de tasa por 1,000,000 de habitantes son: Estados Unidos de Norteamérica con 1174 casos; Haití con 558 y Honduras con 523 casos.

México ocupa el tercer lugar en incidencia de casos después de los Estados Unidos y Brasil (Cuadro IV).

Los casos de SIDA notificados a la OMS hasta el primer semestre de 1993 ascienden a 718,894. Los Estado Unidos de Norteamérica es el país con el mayor número de casos acumulados (289,320), la tasa de incidencia por millón de

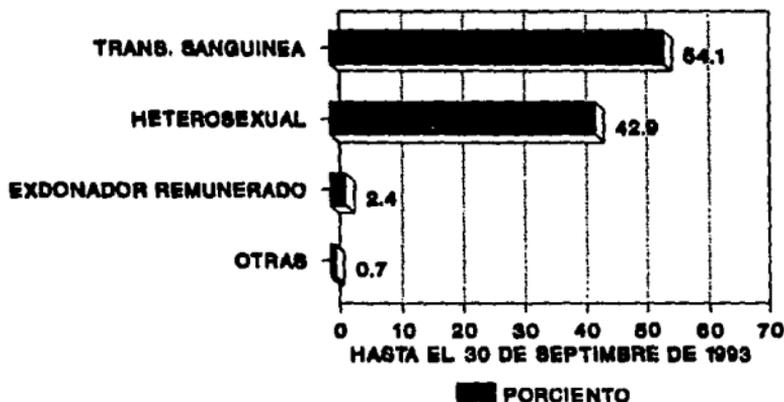
GRAFICA I. CASOS DE SIDA EN MEXICO POR CATEGORIA DE TRANSMISION EN ADULTOS

HOMBRES



GRAFICA II. CASOS DE SIDA EN MEXICO POR CATEGORIA DE TRANSMISION EN ADULTOS

MUJERES



**CUADRO IV. FRECUENCIA DE CASOS
DE SIDA EN AMERICA
HASTA EL 30 DE JUNIO DE 1993**

POSICION	PAIS	CASOS	TASA POR MILLON DE HABITANTES
1	ESTADOS UNIDOS	289,328	1,174
2	BRASIL	36,481	253
3	MEXICO*	15,484	177
4	CANADA	7,778	299
5	HAITI	3,886	558
6	COLOMBIA	2,957	98
7	HONDURAS	2,518	523
8	ARGENTINA	2,456	77
9	VENEZUELA	2,342	125
10	REPUBLICA DOMINICANA	1,839	268
	RESTO	6,921	65
	TOTAL	371,886	529

* Información hasta el 31 de agosto '93

EPI-COMASIDA
sept. 1993

**CUADRO V. FRECUENCIA DE CASOS
DE SIDA EN EL MUNDO
HASTA EL 30 DE JUNIO DE 1993**

POSICION	PAIS	FRECUENCIA	TASA POR MILLON DE HABITANTES
1	ESTADOS UNIDOS	289,328	1,174
2	TANZANIA	38,719	1,613
3	BRASIL	36,481	252
4	UGANDA	34,611	2,813
5	KENIA	31,185	1,306
6	MALAWI	26,955	3,476
7	FRANCIA	24,226	433
8	ZAIRE	21,888	628
9	ESPAÑA	18,347	478
10	ITALIA	16,868	293
11	MEXICO	14,961	172
12	COSTA DE MARFIL	14,655	1,262
13	ZIMBABWE	14,823	1,579
14	GHANA	18,285	728
15	RWANDA	9,486	1,484
	RESTO	117,772	272
	TOTAL	718,894	141

EPI-CONASIDA
agosto 1993

habitantes es de 1174 casos. El continente africano presenta las mayores tasas de incidencia, tenemos el caso de Uganda, donde la incidencia por cada millón de habitantes es de 2013 casos, México ocupa el décimoprimer lugar en frecuencia de casos en el mundo (Cuadro V), y el tercero en América, después de Estados Unidos y Brasil.

Con respecto a la neumonía infecciosa en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER) se reporta el 95% de pacientes ingresados con SIDA con este padecimiento con o sin otra patología agregada. En el Hospital " 20 de Noviembre " ISSSTE, se reportó en 1992 el ingreso de 45 pacientes con SIDA, presentando 34 pacientes problema pulmonar infeccioso, 21 de los 45 pacientes fueron reingresos con este u otro problema adicional, con estancia hospitalaria de 14.6 días.

La epidemiología de la neumonía en pacientes con SIDA así como los aspectos generales con respecto a su etiología, clínica y características diagnósticas, se tocarán en este apartado, abarcando principalmente los gérmenes más frecuentes en la etiología de las entidades arriba mencionadas.

A). PNEUMOCYSTIS CARINII

El P. carinii ha sido reconocido por muchos años como causa de neumonía severa en pacientes inmunosuprimidos. Este

organismo se vió por primera vez en el pulmón de puercos de Guinea por Chagas en 1909 y por Carinii en 1910, los cuales pensaban que representaba una forma de *Tripanosoma cruzi*.

En 1912 se reconoció que estas formas quísticas eran un nuevo organismo al que se le denominó *Pneumocystis carinii* debido a su forma, sitio de afección y al Dr. Carinii.

Esta forma parasitaria ocurre en pacientes inmunocomprometidos ya sea por agentes farmacológicos o por entidades patológicas, este tipo de neumonía se observó como una infección no común en 1981 en aproximadamente el 85% de homosexuales con SIDA.

La distribución del *P. carinii* es mundial, como lo de muestra el número de casos de pacientes vistos en todos los continentes y todos los climas. El órgano blanco es el pulmón, siendo la vía de entrada la aérea; aunque se ha descrito que muy raramente se observa en ojo, oído, corazón, riñón y médula ósea.

No se ha aclarado la forma de adquisición, pero se han descrito características generales importantes, primero: la infección por el organismo, comunmente cursa asintomática, segundo; este padecimiento no es frecuente en la población general y solo ocurre en pacientes inmunodeprimidos, t tercero: la infección es transmisible.

Con respecto a los cambios patológicos se describe la presencia de un exudado intraalveolar, infiltración intersticial pequeña o moderada de linfocitos y una mínima infiltración alveolar de macrófagos.

El exudado alveolar es esencialmente sin elementos celulares inflamatorios y usualmente se demuestra que contiene los quistes de *P. carinii*. Con respecto a los fenómenos inmunológicos, anticuerpos séricos y del tracto respiratorio se producen en el hombre con la exposición de *P. carinii*, estos anticuerpos no parecen estar relacionados a la susceptibilidad del huésped o a resistencia a la infección.

Los estudios de líquido bronquioalveolar en pacientes con SIDA han mostrado aumento de linfocitos en sus etapas iniciales, esto es dado al incremento en el porcentaje y número total de linfocitos supresor-citotóxico, y el papel de estas células es la interrelación con la función de los macrófagos locales. Los polimorfonucleares tienen un papel importante en la defensa, principalmente en la neumonía bacteriana más que en la neumonía por *P. carinii*, ya que en pacientes neutropénicos no es usual esta última neumonía.

clínicamente la presentación de la neumonía por *P. carinii* en el paciente con SIDA es de inicio insidioso y de mínima severidad en contraste a la neumonía bacteriana. El inicio generalmente es con fiebre la cual puede llegar hasta los 39 a 40°C., en el 79 a 100 % de los casos acompañada de disnea, tos productiva, dolor torácico, fatiga marcada y disminución de peso progresiva, observándose polipnea, importante y

cuando la neumonía es únicamente por *P. carinii* la exploración de campos pulmonares se puede decir que es normal, dato contrastante con la clínica pero característico de estos pacientes; sin embargo, el 7% de pacientes con SIDA y neumonía por *P. carinii* es asintomático.

Radiológicamente se observa en la placa de tórax un infiltrado intersticial difuso bilateral o un infiltrado de tipo alveolar en un 48 a 86%, aunque existen otros datos estadísticos que reportan un 6 a 23% de pacientes con Rx normal, un 30 a 35% con radiografía atípica y un 5% con infiltrado intersticial difuso unilateral, cabe mencionar que cuando la neumonía es de etiología mixta, puede existir consolidación lobar o segmentaria a datos radiográficos característicos de tuberculosis pulmonar, dependiendo como se mencionó, de la infección agregada al *P. carinii*.

B) MICOBACTERIAS

La epidemia de SIDA tuvo un profundo impacto sobre la morbilidad de la tuberculosis en los Estados Unidos. De 1981 a 1984 los reportes de casos de TB disminuyeron en promedio de 1706 casos (6.7%) por año, en 1985 solo disminuyó un 0.2% (54 casos) y en 1986 los 22768 casos reportados representaron un aumento de 567 (2.6%).

La disminución observada en 1981 a 1986 (4832 casos) se consideró aún como un indicador "normal" en los Estados Unidos, no obstante el incremento en 1986 marcó el primer aumento sustancial desde 1953 cuando se instituyó el reporte

Nacional de TB integralmente.

Existen varios puntos que apoyan que el SIDA o la infección por HIV estan involucradas en este cambio sin precedente (15):

Primero, otros desórdenes inmunológicos estan asociados a un incremento del riesgo de desarrollar TB clinica aparente, esto es biológicamente posible, que el severo compromiso de la inmunidad secundaria al SIDA e infección por HIV favoreceria la activación de infección tuberculosa latente preexistente.

Segundo, los Estados y Ciudades con gran incremento de casos de SIDA han aumentado también los casos de TB pulmonar, como por ejemplo: la Ciudad de Nueva York que ha aumentado como ninguna otra ciudad este tipo de casos, del 36%, de 1630 en 1984 a 2223 en 1986. Aún más indicativo, dentro de la ciudad de Nueva York las zonas con más incidencia de SIDA han aumentado también los casos de tuberculosis.

El tercer punto importante es que tomando en cuenta las áreas con relación de incremento SIDA-TB, también grupos especificos de edad (25 a 44 años.) y de raza (negros e hispanos) han aumentado la incidencia de estas patologías, aunque el reporte actual en este último punto abarca todos los grupos étnicos.

Otras ciudades de los Estados Unidos, presentan las mismas características como Los Angeles, Florida, Conecticut, Nework, San Francisco etc. Con respecto a la tuberculosis extrapulmonar, ésta se ha presentado sola o asociada a TB

pulmonar, en 1986, 82.5% de casos tuvieron TB pulmonar únicamente, 12.7% presentaron TB extrapulmonar sola y 4.8% presentó ambas.

Mycobacterium avium-intracellulare.- El *Mycobacterium avium* y el *Mycobacterium intracellulare*, son dos organismos relacionados estrechamente, estas mycobacterias no cromógenas forman un grupo unido denominado complejo *Mycobacterium avium-intracellulare*. Este organismo es la mycobacteria más comunmente aislada en pacientes con SIDA y neumopatía infecciosa, es el oportunista más frecuentemente reportado en estos pacientes, considerando por supuesto a *Cándida* y *P. carinii* en lo general.

El incremento del MAI como un patógeno importante en pacientes con SIDA ha hecho que se reconozca que su tratamiento difícil, toxicidad alta y la terapéutica corriente no haya mostrado aumento de la sobrevida o erradicación del organismo.

El conocimiento del MAI ha despertado interés en el entendimiento de su epidemiología y patogénesis así como la necesidad de quimioterapia efectiva. Este patógeno se conoció primero en las enfermedades pulmonares en ancianos con enfermedad pulmonar preexistente como EPOC, bronquiectasia, silicosis o TB primaria. El MAI se observó también en niños con linfadenitis cervical. Se ha reportado que en el 18% de pacientes con SIDA se encuentra diseminado

el MAI (67 de 366 pacientes estudiados por Hawkins), sin embargo, en autopsias realizadas, en 42 de 79 pacientes (53%) se corroboró este patógeno, por lo que nos vemos en la necesidad de realizar nuevos estudios y comparar resultados multicéntricos para unificar o encontrar discrepancias en la epidemiología de este microorganismo, así mismo debemos tratar de efectuar el diagnóstico del mismo con más certeza.

C) CITOMEGALOVIRUS

La importancia patogénica de la neumonitis por citomegalovirus (CMV) asociada a SIDA es controversial, y es incierta con respecto a la importancia de su aislamiento de la secreción pulmonar en pacientes con SIDA, en parte, por la dificultad en distinguir la infección por CMV de la enfermedad por CMV y de la alta frecuencia de co-infección pulmonar CMV con otros patógenos.

El CMV como todos los herpes-virus, pueden causar infección primaria, latente, recurrente, o persistencia crónica. La infección primaria, la cual es o no sintomática, ocurre cuando una persona no infectada previamente llega a ser infectada por CMV, en los Estados Unidos este tipo de infección ocurre en la infancia y en adultos jóvenes generalmente asintomática y de poca severidad. El CMV se puede cultivar en orina, sangre, LCR o de secreciones y la significancia clínica de infección primaria por este organismo en huéspedes inmunocomprometidos es el riesgo de enfermedad congénita que ocurre en pacientes embarazadas,

quiénes adquieren la infección primaria. La enfermedad oportunista de CMV en pacientes con SIDA no se da aparentemente por infección primaria, pues muchos pacientes con infección por HIV, no tienen evidencia de la misma que haya sido prolongada antes del desarrollo del SIDA (14).

El seguimiento de la infección primaria aguda, debe establecer una infección latente en la cual el genoma viral esta presente en células del huésped, pero los productos virales no están identificados, sin embargo años después de la infección primaria, el CMV latente puede reactivarse con renovada imitación viral, ocurriendo transitoriamente o por un período de tiempo prolongado resultando en infección crónica persistente, este cambio de latencia a cronicidad, activa la infección, resultado de la supresión de la inmunidad mediada por células. Durante la infección crónica persistente el CMV solo puede ser aislado frecuentemente de sangre y orina, es común encontrarlo en pacientes infectados por HIV. Se ha mencionado que el 100% de hombres infectados con HIV asintomáticos tienen evidencia serológica de infección por CMV siendo más de la mitad, CMV mutante obtenido en orina y semen. Así mismo la infección activa contribuye al defecto en la inmunidad observada en la enfermedad por HIV, muchos individuos infectados con este último virus con infección activa por CMV no presentan evidencia de enfermedad infecciosa oportunista. En pacientes con SIDA es difícil distinguir entre infección por CMV

subclínica y constitucional o enfermedad específica orgánica causada por el mismo.

Como en los individuos infectados con HIV asintomáticos, la infección activa por CMV es muy común en pacientes con SIDA, varias series de autopsias han demostrado histopatológicamente evidencia de infección activa especialmente en el pulmón, en 90% o más de los casos de SIDA. El CMV es aislado de lavado bronquial en el 38%.

En muchos de estos casos existen cambios citopatológicos en múltiples órganos con infección extensa por CMV.

Los criterios para el diagnóstico de neumonitis por CMV en pacientes con SIDA son clínicos e histopatológicos (incluyendo ausencia de otros patógenos) pueden estar presentes antes de la terapia antiviral específica.

El aislamiento del CMV de secreción respiratoria o tejido pulmonar para el diagnóstico de neumonitis por CMV podría disminuir la sensibilidad y especificidad de estos criterios, la sensibilidad puede disminuir porque el aislamiento del CMV en cultivo de células requiere frecuentemente de 1 a 3 semanas y la decisión de tratamiento puede que se prolongue; la especificidad esta moderadamente reducida porque el CMV puede ser aislado en neumonitis y en pacientes asintomáticos. Exactamente, la presencia de antígenos CMV intranucleares e inclusión citoplasmática, característica del efecto citopático del CMV podría ser confirmado por inmunoensayo o hibridación molecular, el CMV se aísla de secreción respiratoria o tejido pulmonar en 13 a

37 % en pacientes con SIDA y neumonía por *P. carinii*. Varios estudios sugieren que la co-infección por CMV predice pobremente el resultado clínico en neumonía por *P. carinii*, la mortalidad reportada es del 14% en pacientes con *P. carinii* y CMV no aislado, comparado con el 92% en pacientes con ambos.

D). NEUMONIA BACTERIANA Y MICOTICA

1. La incidencia reportada de neumonía bacteriana en pacientes con SIDA, varía ampliamente. Stovert (22) en un estudio de 130 pacientes con SIDA quienes se presentaron en un hospital privado, solo a 4 pacientes (5%) se les diagnosticó neumonía bacteriana, en este estudio 7% de pacientes refirieron el uso de drogas parenterales. Otro estudio realizado por Polskey (23) de la misma institución, refirió también el 4% de la neumonía mencionada en pacientes con SIDA. Murray en un estudio multicéntrico (24) de 441 pacientes con SIDA reportaron que el 3% de alteraciones pulmonares se debieron a neumonía bacteriana. En contraste, Witt (25) reportó en pacientes hospitalizados con el síndrome y con antecedente de uso de droga parenteral, el 31% de neumonía bacteriana (18 de 59 pacientes), este alto porcentaje refleja en parte la gran frecuencia de neumonía adquirida intrahospitalariamente (8 de 29 episodios) vistos en esta serie, sin embargo la mayoría de casos (21 de 29) fueron adquiridos en la comunidad.

Es interesante la observación de que todas las neumonías adquiridas en la comunidad ocurrieron en pacientes con abuso

de drogas parenterales sin otros factores de riesgo identificables, sugiriendo que esta población presenta alto riesgo para padecer neumonía bacteriana.

Nash (26) en estudios de autopsia reportaron 9 a 35% de incidencia de neumonía bacteriana, este alto porcentaje reflejó el hecho de que los estudios usan criterios menos estrictos para este tipo de neumonía y ven solo enfermedad terminal. Sin embargo los pacientes con SIDA comunmente presentan más de un tipo de patología pulmonar con respecto a su etiología.

El problema de identificar neumonía bacteriana en pacientes con SIDA, con otras enfermedades pulmonares fue alto, en el estudio de Smith (27) se reportó que pacientes con SIDA y Neumonía por *P. carinii* y neutrofilia por lavado bronquioalveolar tuvieron alta mortalidad que aquellos con cuenta de neutrófilos menor. El autor postuló un síndrome similar al SIRPA mediado por polimorfonucleares en estos pacientes, sin embargo 3 de los 4 pacientes que murieron tuvieron cultivo de esputo con bacterias (*staphylococcus aureus* en dos casos y *Pseudomonas aeruginosa* en el otro). Clínicamente el paciente con neumonía por estafilococo presenta en forma aguda disnea, fiebre, tos productiva, dolor torácico pleurítico y hemoptisis, la Rx de tórax muestra consolidación lobar, infiltrado nodular o derrames. La mortalidad de la neumonía por *Staphylococcus aureus* es aproximadamente del 38% según comparación de varios estudios realizados por Levin (27).

La mayoría de las neumonías adquiridas en la comunidad en pacientes con SIDA, son causadas por *Streptococcus pneumoniae* o *Hemophilus influenzae*, el primero se presenta más frecuentemente en pacientes con SIDA, que en la población general o que en pacientes hospitalizados sin SIDA. Esto ha sugerido que los pacientes con SIDA tienen un defecto en la inmunidad humoral como se mencionará más adelante, además tienen un incremento en la vulnerabilidad a estos y otros organismos encapsulados tal vez por disfunción esplénica. En un estudio 3 de 7 pacientes con SIDA y neumonía bacteriana dada por *Streptococcus pneumoniae* o *Hemophilus influenzae* presentaron esplenomegalia. La presentación clínica es indistinguible que en un paciente sin SIDA con presencia de fiebre, tos productiva con Rx presentando consolidación segmentaria o lobar, sin embargo el curso clínico es más severo en los pacientes con el síndrome de inmunosupresión adquirida. El *Hemophilus influenzae* es el otro organismo frecuente en neumonía bacteriana adquirida en la comunidad y es similar al *S. pneumoniae* en incidencia, presentación clínica así como respuesta a la terapéutica, aunque una diferencia es la radiografía de tórax que puede presentar un infiltrado intersticial difuso indistinguible de la imagen del *P. carinii*. Con respecto a la neumonía intrahospitalaria, también se presenta en pacientes con SIDA y los gérmenes etiológicos son los mismos que en la neumonía en pacientes

sin SIDA como *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae*, *Enterobacter aerógenes* etc.

2. Neumonía micótica.- Las anormalidades inmunológicas y en particular los defectos de la inmunidad celular vistos en los pacientes con SIDA, predisponen a infección bacteriana y micótica. El hongo más frecuentemente observado después de *Cándida albicans* es el *Criptococcus neoformans*. De 16000 pacientes con SIDA reportados en el CDC, la criptococosis es la tercera infección por oportunistas más frecuente después de *Cándida* y *P. carinii*, presentándose en 7% de los pacientes. En otra gran serie reportada se observó una incidencia de 2 a 9%. Clínicamente, la mayoría de estos pacientes (67 a 85%) presentaron meningitis criptocócica y aproximadamente una tercera parte de estos pacientes desarrollaron problema pulmonar.

El porcentaje de pacientes con SIDA y criptococosis que presentan enfermedad pulmonar primaria, es relativamente baja (4 a 6%). Clínicamente se presenta disminución de peso, fiebre, tos productiva y disnea con dolor pleurítico teniendo una duración de días a meses. La radiografía de tórax puede mostrar infiltrado intersticial difuso o infiltrado alveolar uni o bilateral con o sin derrame pleural del cual se toma cultivo que es generalmente negativo por lo que es necesaria la broncoscopia para lavado bronquial o biopsia.

Los antígenos séricos pueden ser encontrados en el 75% de los pacientes, y el cultivo como se mencionó es negativo,

siendo la broncoscopia con lavado bronquial sensible en un 67% y la biopsia transbronquial en 100%. Con respecto al *Histoplasma capsulatum* se sugiere que tiene una incidencia del 5% en área endémica en pacientes con SIDA clínicamente sin diferencias sustanciales y con Rx con infiltrado micronodular, alveolar, intersticial o difuso así como posiblemente nódulos y cavitaciones. Las pruebas serológicas son parte importante es esta enfermedad mencionándose que el 100% de pacientes presentan la prueba positiva. El *Coccidioides immitis* es uno de los patógenos más frecuentes en la población de SIDA y se habla de un 27% de incidencia en estos pacientes, el *Aspergillus* otro patógeno, es todavía más raro.

La *Cándida* ha sido el indicador de enfermedad según el CDC en pacientes sospechosos de SIDA. El 90% de pacientes que involucran pulmón tendrán candidiasis diseminada, corroborada por autopsia.

III. INMUNOPATOGENESIS DE LA INFECCION DEL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA

Aunque el curso de la infección por HIV varía según el paciente se han reconocido características comunes. La infección primaria con HIV es seguida de respuesta humoral y celular, con un período prolongado de latencia clínica (media de 10 años) durante la cual el paciente esta usualmente asintomático. Los diferentes mecanismos patogénicos de infección por HIV varían considerablemente durante cada etapa de evolución de la enfermedad (1)

Con respecto al síndrome agudo, en 50 a 70% de pacientes con infección primaria con HIV, desarrollan un síndrome agudo "mononucleosis like" aproximadamente 3 a 6 semanas después del inicio de la infección (1), este período se relaciona con niveles altos de viremia y en una semana a tres meses existe una respuesta inmune al HIV. Este se disemina ampliamente durante este estado inicial de infección sugiriendo altamente que el curso subsecuente de infección debe estar influido por el sitio de localización del virus (2), particularmente en los órganos linfoides durante este período corto. Así mismo la inmunidad específica del HIV iniciada durante este estado se asocia con una disminución dramática de la viremia, sin embargo esta inmunidad es aparentemente inadecuada para suprimir la replicación viral completamente, persistiendo la expresión del HIV en los ganglios linfáticos, hasta que la viremia a nivel plasmático es difícilmente detectada y el RNA_m del HIV también es indetectable en las células mononucleares de la sangre periférica. Por lo tanto la viremia detectable disminuye marcadamente o desaparece semanas o meses después del síndrome agudo y el cambio es temporalmente asociado con el inicio de una respuesta inmune específica contra el HIV. Lo anterior es altamente creíble, sin embargo, aquella replicación viral nunca es completamente reducida, así mismo es detectable en ganglios linfáticos durante el aparente estado latente de la infección.

Aunque un porcentaje sustancial de pacientes con infección por HIV, no presentan un síndrome clínico agudo reconocible después de la infección primaria, los eventos descritos arriba probablemente ocurren con la ausencia de síntomas.

Con respecto a la latencia clínica, después de la infección primaria, disminución viral, aparición de inmunidad específica y la aparente reducción de la replicación viral, muchos pacientes tienen un período de latencia clínica que puede durar años. Este término es engañoso, sin embargo durante este período virtualmente todos los pacientes presentan un deterioro gradual del sistema inmune manifestado por la depleción de células T CD4, así mismo aunque un paciente enfermo siempre tiene más células infectadas que no expresan RNA_m-HIV detectable que células en las cuales la expresión viral es rápidamente detectada, nunca hay un estado verdadero de latencia microbiológica completa durante el curso de la infección.

El más obvio y cuantificable aspecto del deterioro que ocurre durante el estado de latencia clínica, es la depleción de células T CD4 en sangre periférica, aunque esta depleción ocurre sin gran aumento de las concentraciones virales en el plasma (manifestadas por antigenemia p24 o cultivo viral) la replicación viral en órganos linfoides junto con el espectro de eventos inmunológicos que están directa o indirectamente desencadenados por el virus deben contribuir a esto, por lo tanto, la enfermedad por HIV es

claramente progresiva durante el llamado "periodo de latencia".

Enfermedad clínica aparente.- El inevitable desenlace del deterioro progresivo del sistema inmune que ocurre en pacientes con HIV se define como síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida siempre y cuando este no sea causado por otro tipo de microorganismos o neoplasia conocida. Excepciones a la correlación directa entre deterioro de la función inmune y enfermedad clínica aparente son la linfadenopatía generalizada progresiva que algunos pacientes tienen al inicio del curso de la infección y que deben ser causada por una respuesta inmune vigorosa contra HIV en los ganglios linfáticos. El sarcoma de Kaposi por ejemplo, se presenta generalmente antes de la inmunodeficiencia severa, no así la neumonía, la cual generalmente se debe a gérmenes oportunistas en su mayor parte por la mencionada inmunodeficiencia.

La profunda inmunosupresión severa, que ocurre durante esta fase de infección por HIV es el estado final de los eventos inmunopatogénicos que inician el tiempo de infección primaria, cuando el virus diseminado y sembrado en los órganos linfáticos continúa por años por medio de la mencionada latencia clínica por estados microbiológicos activos de la infección.

Mecanismos inmunopatogénicos de infección por HIV.- En pacientes con infección por HIV la inmunosupresión es debida tanto a la cuenta como a la función de las células CD4. In

vitro, las células asesinas y la formación de sincitia ocurre por medio de efecto citopático directo mediado por el HIV. Las células asesinas son resultado de la acumulación de DNA viral) no integrado o de la inhibición de la síntesis proteica celular después de la infección por HIV (1). La formación de sincitia resulta de la fusión de la membrana celular de una célula infectada con la membrana celular de células CD4 no infectadas, las cuales resultan en células multinucleadas gigantes. Una relación directa entre la presencia de sincitia y el grado del efecto citopático del virus en células individuales, ha sido demostrado in vitro y durante el aislamiento de HIV, la fase acelerada de infección in vivo tiene una gran capacidad de inducir sincitia in vitro.

Respuesta inmune específica de HIV.- La respuesta inmune humoral y celular contribuye a la inmunidad antiviral. El mayor efecto antiviral de anticuerpos se atribuye a sus propiedades neutralizantes, sin embargo los anticuerpos dirigidos solo algunas regiones de la cubierta del HIV debe tener una función protectora adicional a su habilidad citotóxica celular dependiente, mediada por anticuerpos después de la unión con la célula asesina natural, llevando a cabo la muerte de células infectadas por HIV. Los linfocitos T citotóxicos específicos-HIV juegan un importante papel en la respuesta inmune contra el HIV encontrándose en un importante porcentaje de pacientes con HIV. Estos mecanismos de inmunidad y las células efectoras,

tiene un doble papel, el primero es proteger el inicio de la respuesta inmune ayudando el control hasta "limpiar" al organismo de la infección, el segundo, es un papel patogénico durante la fase crónica de la infección cuando los mismos mecanismos deben ser el resultado de la eliminación de células infectadas por HIV, contribuyendo al deterioro progresivo del sistema inmune.

IV. INMUNOLOGIA PULMONAR

Componente celular de las defensas pulmonares del huésped. El análisis de los componentes celulares en el lavado bronquioalveolar revelan que cerca de 15 millones de células se obtienen con un simple lavado con 300 ml. de solución salina estéril.

Los macrófagos constituyen la mayor parte de células con un 65 a 90%, seguido de linfocitos con un 10 a 15% en el adulto normal no fumador. Neutrófilos, basófilos y eosinófilos se cuentan en un 1% o menos. Generalmente el 70% de los linfocitos son células T, 5 a 10% son células B y el resto son células "nulas". El 40% de 60% de linfocitos en el líquido pulmonar como en la sangre son células inductoras-auxiliadoras basado en la identificación de anticuerpos monoclonales OKT4 o Leu3, estas células son ahora referidas como células CD4, 20 a 30 % de linfocitos T del lavado bronquioalveolar (BAL) son células supresoras-citotóxicas, también en base a la identificación de

anticuerpos monoclonales OKT8 o leu2 referidas ahora como células CD8. Así, en el lavado bronquioalveolar de un adulto normal no fumador la relación de células CD4/CD8 es aproximadamente 1.5-2 a 1, siendo similar en la sangre periférica. Mientras el 5 a 10% de linfocitos obtenidos por lavado bronquioalveolar son linfocitos B, solo una pequeña porción de estos parece ser secretor activo de inmunoglobulina en un tiempo.

La evaluación funcional de los linfocitos en el lavado bronquial demuestra similitudes con linfocitos de sangre periférica, sensibilidad a mitosis y antígeno, producción de linfocinas y reacciones linfocíticas mixtas.

Componente soluble de las defensas pulmonares del huésped. Las células efectoras inmunes solas, no son capaces de defender al tracto respiratorio afectado en forma adecuada, por lo tanto el líquido epitelial pulmonar es también fortalecido abundantemente con numerosos componentes esenciales solubles.

La secreción de IgA e IgG son las dos inmunoglobulinas presentes en gran cantidad, no así la IgM y la IgE y cantidades no cuantificables se han encontrado de IgD. Dos fuentes potenciales de inmunoglobulinas existen: síntesis local y trasudación del plasma. La presencia de cualquier proteína en el líquido epitelial pulmonar depende de la cantidad local sintetizada y del tamaño molecular de la misma, la última determina en parte, la contribución vía trasudación del flujo intravascular, por ejemplo, las

moléculas relativamente pequeñas tales como la albúmina (67000 D) difunde frente a la membrana alveolo capilar fácil y completamente, mientras que las proteínas grandes tal como la IgM (900 000 D) difunde más lentamente, a menos que la integridad de la membrana alveolocapilar este alterada. Muchas otras proteínas constituyentes de una reacción inflamatoria, como los componentes del complemento de ambas vías, clásica y alterna, estan presente en el fluido epitelial pulmonar.

En gran parte, nuestro entendimiento actual de las anomalías inmunológicas presentes en la interfase superficie-aire de la vías respiratorias bajas que es el fluido epitelial pulmonar, viene de estudios de lavado bronquio-alveolar. En suma, el lavado bronquio-alveolar tiene un papel bien establecido en el diagnóstico de enfermedades pulmonares asociados con SIDA, por la tanto, las actividades clínicas y de investigación pueden servir simultáneamente cuando se efectúa el lavado bronquio-alveolar.

Macrófagos y monocitos en SIDA.

Una pregunta relevante con respecto a la función de los monocitos es si estos funcionan normalmente o existe un defecto dado por un problema intrínseco de los mismos. y/o por condiciones insuficientes de linfocinas. Esta pregunta no puede ser contestada definitivamente. Sin embargo estudios de monocitos de sangre periférica (precursores de macrófagos alveolares) o células Langerhans (macrófagos like

en la piel) sugieren que los macrófagos alveolares de pacientes con SIDA probablemente no funcionan normalmente y que este defecto es al menos particularmente atribuible a una carencia de producción de linfocinas por linfocitos T. El Centro de Control de Enfermedades (28) reportó en 1988 que muchos pacientes con SIDA tienen disminución en el número circulante de macrófagos HLA 2DR+, Luft (29) sugiere que la expresión Ia está aumentada. La función antimicrobiana de monocitos de sangre periférica y macrófagos alveolares parece intacta en pacientes con SIDA. Los monocitos HLA-DR positivos pueden estar activados por incubación in vitro con un producto de activación de células T humanas, el interferón. En suma los monocitos de pacientes con SIDA responden y demuestran actividad aumentada contra patógenos intracelulares cuando se activan con gama interferón in vitro o cuando este mismo se administra in vivo. También los macrófagos alveolares de pacientes con SIDA reaccionan completamente al gama interferón in vitro, sin embargo muchos de los estudios citados previamente sobre la función macrófago/monocito en pacientes con SIDA, no han usado al organismo que más comúnmente causa infecciones como P. carinii, Mycobacterias y citomegalovirus entre otros, así mismo los efectos bactericidas normales de los macrófagos, como se reportan en estos estudios, no son normales en pacientes con SIDA. La hipótesis que los macrófagos de estos pacientes no funcionan normalmente posiblemente por un defecto inherente a estas células, es apoyado por estudios

relevantes, que estos no responden a la quimiotaxis y no regulan la respuesta normal de células T. Por lo tanto este problema del defecto intrínseco y condición insuficiente de linfocinas, están presentes en pacientes con SIDA, y deben ser al menos parcialmente responsable de la infección por oportunistas.

Células polimorfonucleares en SIDA.

Como se mencionó previamente, se demuestra un aumento en el nivel de neutrófilos en el líquido de lavado bronquio-alveolar de pacientes en etapa inicial del síndrome de inmunodeficiencia. En estudio de ratas infectadas con *P. carinii* previamente, la neumonía bacteriana se asocia con neutrofilia, lo que le confiere la capacidad de protección ante ese organismo, comprobado con la desaparición del mismo en dichas ratas no inmunodeprimidas en el humano la neutrofilia se presenta en raras ocasiones en el líquido de lavado bronquio-alveolar en pacientes con SIDA, siendo la infección por HIV el punto importante en la susceptibilidad para el *P. carinii*.

Linfocitos en SIDA:

Como se mencionó previamente, el líquido de lavado bronquio-alveolar de pacientes con SIDA frecuentemente demuestra un gran aumento de la variedad citotóxica de linfocitos. Esta ha sido observación de varios investigadores que han evaluado el tipo de células y subtipos de linfocitos. Un estudio reciente revela que muchos de estos linfocitos funcionalmente linfocitos T citotóxicos específicos de HIV

pueden reconocer y matar macrófagos alveolares infectados con HIV in vitro. Así mismo los linfocitos T CD8 en virtud de su citotoxicidad para macrófagos alveolares infectados con HIV inducen eventos de inflamación local en el pulmón. Dado que el número total de macrófagos obtenidos por lavado bronquioalveolar de pacientes con SIDA, no es significativamente menor que aquellos de control normal y que el número de macrófagos infectados con HIV es pequeño, no parece probable que los linfocitos T citotóxicos específicos de HIV jueguen un mayor papel en el estado de inmunodeficiencia de los pulmones.

V. METODOS DE DIAGNOSTICO PULMONAR EN SIDA.

En el examen físico del paciente con neumonía y SIDA existen datos que podemos llamar característicos, pero no específicos y mucho menos patognomónicos como es la excitación de la tos a la inspiración prolongada combinada con hallazgos auscultatorios nulos que sugiere la posibilidad de neumonía por *P. carinii* (85% de neumonías en el SIDA) así mismo se acompaña de toda la gama de manifestaciones como son la fiebre, fatiga, debilidad general, pérdida de peso, taquicardia, taquipnea y en ocasiones síndrome diarréico. Cuando la neumonía es aguda, se sospecha etiología bacteriana como se mencionó en la sección II. El laboratorio muestra comunmente anemia normocítica normocrómica, leucopenia con disminución

absoluta de la cuenta de linfocitos, la velocidad de sedimentación es marcadamente elevada así como la deshidrogenasa láctica, pero el mecanismo de elevación de la misma no se conoce aún. Además del examen clínico y del laboratorio llamado de rutina, existen pruebas y exámenes que pueden orientar y apoyar el diagnóstico de neumonía en pacientes con SIDA como es la placa de tórax, examen de esputo, gasometría arterial etc., hasta llegar a la biopsia a pulmón abierto con el fin de obtener un diagnóstico etiológico certero. Se consideran como pruebas de escrutinio a la Rx. de tórax, gasometría arterial, pruebas de función pulmonar y gammagrama pulmonar con gallium 67, las cuales por parámetros preestablecidos hacen sospechar la etiología en neumopatía infecciosa en pacientes con HIV teniendo alta sensibilidad pero baja especificidad. La inducción de esputo por nebulización, el lavado bronquioalveolar, la biopsia transbronquial y la biopsia a pulmón abierto son métodos de diagnósticos que presentan gran sensibilidad y especificidad en este tipo de padecimiento.

Placa de Rx de tórax.

El estudio radiográfico de tórax es el examen inicial de gabinete que se debe realizar a todo paciente con compromiso pulmonar sea o no infección con HIV. En un estudio realizado en San Francisco (H. General), solo el 8% de pacientes (7 de 92) con neumonía y SIDA mostraron parénquima pulmonar normal. Un patrón intersticial en el parénquima es más común en procesos pulmonares infecciosos en estos pacientes, la

presencia de adenopatías y/o derrame pleural con o sin infiltración pulmonar parenquimatosa sugiere infección por hongos o mycobacterias. La neumonía por *P. carinii* presenta un infiltrado intersticial bilateral difuso en el 86% de los pacientes, sin embargo esta presentación puede variar e inducir segmentos intersticiales infiltrados distribuidos a diferente nivel, consolidaciones o infiltrados nodulares con o sin cavitación central.

Las características radiográficas típicas de la tuberculosis vistas en pacientes no inmunocomprometido no se observan en pacientes con infección por HIV. En un estudio realizado por Pitchenik y Robinson, diez de 17 pacientes con SIDA y tuberculosis tuvieron placa de tórax mostrando adenopatía intratorácica (7), solo uno tuvo radiografía típica evidente de tuberculosis tal como infiltrado localizado en lóbulo superior sin adenopatía hiliar o mediastinal. La cavitación no fue vista en ninguno de los pacientes.

Estos hallazgos fueron confirmados en un estudio por Chaisson y col. en San Francisco (8), 20 pacientes con SIDA y tuberculosis fueron comparados con 22 pacientes con tuberculosis sin SIDA, los pacientes con el síndrome tuvieron mas infiltrado difuso o miliar (60%) y adenopatía intratorácica (20%) que los pacientes sin SIDA (30 y 0% respectivamente). Los infiltrados focales fueron vistos en 15 pacientes (68%) sin SIDA y en 7 (35%) con SIDA. Con respecto a las lesiones cavitadas, se observaron 5 en pacientes sin SIDA y solo uno en pacientes con el síndrome.

Otras causas de infiltrado intersticial difuso en pacientes con SIDA incluyen citomegalovirus, neumonitis intersticial linfocítica y neumonitis intersticial no específica. Los procesos bacterianos adquiridos en la comunidad presentan consolidación focal o segmentaria sin diferencia sustancial con pacientes no infectados con el HIV. En la neumonía por *P. carinii* con tratamiento, se observan cambios en los hallazgos radiológicos en una a dos semanas de terapia antimicrobiana. La sensibilidad de este estudio es alta si tomamos en cuenta que por sí solo el *P. carinii* presenta cambios radiológicos en el 86%, aumentando la sensibilidad hasta un 92% cuando el problema pulmonar es mixto (bacteriano, tuberculoso, micótico), esto mismo hace que la especificidad disminuya hasta menos del 20%. No obstante que la radiografía de tórax tiene alta sensibilidad (92%), en pocos casos existe una radiografía normal por lo que se debe realizar un seguimiento radiológico y observación clínica semanal antes de decidir la broncoscopia con lavado bronquioalveolar en pacientes con radiografía de tórax normal y persistencia de síntomas, el tiempo de seguimiento dependerá del estado clínico del paciente.

Gasometría arterial:

La gasometría arterial es la segunda prueba a realizar posterior a la radiografía de tórax. Dentro de los hallazgos de la misma se observa hipoxemia severa e hipocapnia, que se ve en la neumonía por *P. carinii*. La determinación de la diferencia alveolo-arterial de oxígeno ($P[A-a]O_2$) tomada en

reposo y en ejercicio es una prueba para detectar enfermedad pulmonar, un incremento al realizarla con ejercicio es tomado como prueba positiva. La P(A-a)O₂ se usa también como pronóstico. Brenner y col. describieron un 43% de mortalidad en pacientes P(A-a)O₂ mayor de 30mmHg comparado con 9% en aquellos con P(A-a)O₂ menor de 25 mmHg. La prueba gasométrica con ejercicio consiste en: previa toma de gasometría basal seguida de ejercicio durante 1.5 minutos con posterior gasometría arterial. Se considera anormal si la P(A-a)O₂ aumenta 10 mmHg y "normal" si ésta disminuye por debajo del valor basal. Solo 64% de pacientes con neumonía por P. carinii presentan gasometría anormal en condición de reposo, lo que aumenta a 91% posterior al ejercicio. Con respecto a la neumonía por otra etiología los resultados son semejantes por lo que se llega a la conclusión que la gasometría arterial con ejercicio tiene una sensibilidad de 91% y especificidad de 77%. (19)

Pruebas de función pulmonar.

En pacientes con SIDA y neumonía por P. carinii, las pruebas de función pulmonar revelan frecuentemente anomalías en la capacidad pulmonar total, capacidad vital y capacidad de difusión. Estas anomalías no son específicas de P. carinii y no implica que algunos procesos pulmonares estén presentes. Así mismo las pruebas de función pulmonar particularmente la capacidad de difusión debe ser usada en la evaluación diagnóstica de un paciente con síntomas pulmonares y hallazgos radiográficos normales. Si la

capacidad de difusión es anormal (menos del 80% del valor calculado) se debe considerar el estudio por inducción de esputo o lavado bronquialveolar. Si los síntomas pulmonares persisten en la fase de capacidad de difusión normal, está indicado el estudio pulmonar con gallium 67.

El significado clínico de las pruebas de función pulmonar (incluyendo la gasometría arterial) está en su sensibilidad para detectar neumonía por *P. carinii*. Esta neumonía presenta alteraciones en la capacidad de difusión del monóxido de carbono y de la gasometría arterial con ejercicio, ambas son altamente sensibles en la detección del *P. carinii*, la primera aún más que la radiografía de tórax y la gasometría, por supuesto se tiene que tener la experiencia necesaria para poder interpretar dichas pruebas de espirometría y capacidades de difusión. Las pruebas de función pulmonar tienen un 90% de sensibilidad y 15% de especificidad en pacientes con neumopatía infecciosa y SIDA. (19)

Gamagrama pulmonar con gallium 67.

Esta prueba es utilizada en la evaluación de individuos infectados con HIV y que presentan procesos pulmonares, la sensibilidad de esta prueba para la detección de *P. carinii* es alta 95 a 100% (9), sin embargo la especificidad es menor (20%).

El uso de un gran sistema como este, incrementa la especificidad hasta el 90%, pero disminuye la sensibilidad.

**SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD DE LAS PRUEBAS
DE ESCRUTINIO EN PACIENTES
HIV+ Y NEUMOPATIA INFECCIOSA .**

ESTUDIO	SENSIBILIDAD	ESPECIFICIDAD
RADIOGRAFIA DE TORAX	92 %	28 %
GASOMETRIA ARTERIAL	91 %	68 %
PRUEBAS DE FUNCION PULMONAR	98 %	15 %
GAMAGRAMA PULMONAR CON GALLIUM 67	95-100 %	28 %

**SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD DE LOS METODOS
DIAGNOSTICOS EN PACIENTES
HIV+ CON NEUMOPATIA INFECCIOSA**

METODO DIAGNOSTICO	SENSIBILIDAD	ESPECIFICIDAD
INDUCCION DE ESPUTO		
a). P. carini	79%	39%
b). Otra etiologia	94%	88%
FIBROBRONCOSCOPIA		
a). LBA.	85% (97%)*	97%
b). BTB.	88 - 98%	97%
c). LBA. + BTB.	95% (100%)**	98%
BIOPSIA A PULMON ABIERTO	95 - 100 %	98%

* Referencia (12)

** Referencia (11)

LBA: LAVADO BRONQUIALVEOLAR

BTB: BIOPSIA TRANSBRONQUIAL

Se menciona que la prueba con gallium debe ser más sensible en la neumonía por *P. carinii* en forma temprana que la placa de tórax, Britian y col. estudiaron 20 pacientes con SIDA, 7 pacientes (35%) quienes tuvieron Rx de tórax normal, tuvieron daño difuso en los pulmones con una subsecuente broncoscopia diagnóstica para *P. carinii*. Similares hallazgos fueron reportados por Kramer y col. de 29 pacientes con *P. carinii* solo 15 tuvieron anomalías radiográficas correlacionadas con los hallazgos del gamagrama con gallium 67.

En la mayoría de casos de SIDA la placa de tórax y/o las pruebas de función pulmonar no dan evidencia de alteración pulmonar. Clásicamente los cambios intersticiales difusos bilaterales son vistos comunmente en la neumonía por *P. carinii* no complicada, menos comunmente y como se ha mencionado en la parte referente a Rx. de tórax, se presentan nódulos, infiltrados y cavidades así como infiltrado lobar o segmentario. El gamagrama pulmonar con gallium 67 se usa en pacientes con fiebre, tos persistente con radiografía de tórax, gasometría y pruebas de función pulmonar normales o sospechosas. Los pacientes con SIDA con cambios radiográficos claros, no necesitan un estudio centellográfico con gallium 67.

Examen de esputo.

La inducción de esputo en pacientes conocidos o sospechosos de infección con HIV es útil para establecer un diagnóstico

de *P. carinii* u otra infección pulmonar, necesitando obviamente la broncoscopia.

Esta es una prueba diagnóstica, no un examen de escrutinio y puede ser reservado para aquellos pacientes con sospecha de infección pulmonar.

El esputo es inducido por inhalación de solución salina al 3% mediante un nebulizador ultrasónico. La nebulización es continua por 15 a 20 minutos, la primera y segunda parte de la inducción de esputo son colectadas separadamente en cajas de petri estériles. Las muestras que son positivas para *P. carinii*, se pueden cultivar para micobacterias y hongos. En muchos casos, el esputo negativo para *P. carinii* podría no ser cultivado, ya que los pacientes serían candidatos a broncoscopia para obtención de mejores muestras. El uso de esta prueba ha sido analizado en dos estudios: Pitchenick y col de la Universidad de Miami desarrollaron la inducción de esputo en 43 pacientes quienes subsecuentemente tuvieron lavado bronquialveolar y biopsia transbronquial. El *P. carinii* se diagnosticó en 20 pacientes, 11 de 20 (55%) tuvieron esputo positivo para *P. carinii*, esto podría hacer notar que la presencia de macrófagos alveolares y no el volumen del esputo, correlacionaría con la detección de *P. carinii*.

De las once pruebas positivas para *P. carinii*, seis (55%) contenían macrófagos alveolares y cinco (45%) no lo tenían. El promedio del volumen del esputo en el cual el *P. carinii*

fue hallado, es aproximadamente de 6.6 ml y los falsos negativos fueron en promedio 8.7 ml.

En el H. General de San Francisco, Bigby y col. examinaron 32 pacientes sospechosos de infección pulmonar por oportunistas de los cuales 25 tuvieron *P. carinii*, catorce (56%) fueron detectados por el examen de esputo inducido, 18 pacientes con una prueba inducida de esputo negativa, por broncoscopia, 11 fueron positivos para *P. carinii*.

El valor predictivo negativo (verdadero negativo sobre verdaderos positivos más falsos negativos) fue de 39% (7 de 18), así un esputo inducido negativo no excluye un diagnóstico de *P. carinii*. El análisis subsecuente de inducción de esputo en el H.G. de San Francisco ha mostrado una sensibilidad de 79% y un valor predictivo negativo de 51%. El incremento de la experiencia con inducción de esputo, bajo condiciones de rutina, muestra que en estudios clínicos tiene indicación por ser sensible, seguro, de bajo costo y con alto promedio diagnóstico en neumopatía infecciosa en pacientes con HIV. La sensibilidad y especificidad de este estudio se ve incrementada en 94 y 80% respectivamente en la neumopatía infecciosa de origen bacteriano tuberculoso y micótico.

Examen serológico.

El anticuerpo de *P. carinii* no es un indicador relevante de enfermedad porque existe una alta prevalencia de Ac-*P. carinii* presente en la población normal y los pacientes

inmunosuprimidos no generan un riesgo significativo en anticuerpos. Las pruebas serológicas son similarmente irrelevantes.

Broncoscopia.

En pacientes infectados con HIV y enfermedad pulmonar, el lavado bronquial y la biopsia transbronquial, son pruebas altamente sensibles para la identificación de patógenos. Stover y col. describieron los resultados de 72 procedimientos broncoscópicos de pacientes con SIDA (10). La sensibilidad para todas las etiologías de infección pulmonar fue 88% para biopsia transbronquial, 85% para lavado bronquialalveolar así como del 94% cuando se combinan los dos métodos. La sensibilidad para *P. carinii* fue del 94%. Broadbuss y col. reportaron los resultados de 276 fibrobronoscopías realizadas en 171 pacientes con diagnóstico o sospecha de SIDA (11). La broncoscopia inicial detectó 96% de patógenos identificables (166 de 173). El lavado bronquial tuvo una sensibilidad de 86% (124 de 145) y la biopsia transbronquial fue de 87% (133 de 153), cuando estos métodos se combinaron, la sensibilidad fue de 100%. Solo el lavado bronquial tuvo una sensibilidad del 89% para *P. carinii*, siendo la biopsia transbronquial del 97% para el mismo. El neumotórax ocurrió en 23 de 253 biopsias (9%), con 15 (5.9%) de pacientes que requirieron catéter de toracotomía para la reexpansión pulmonar. Solo 23 pacientes

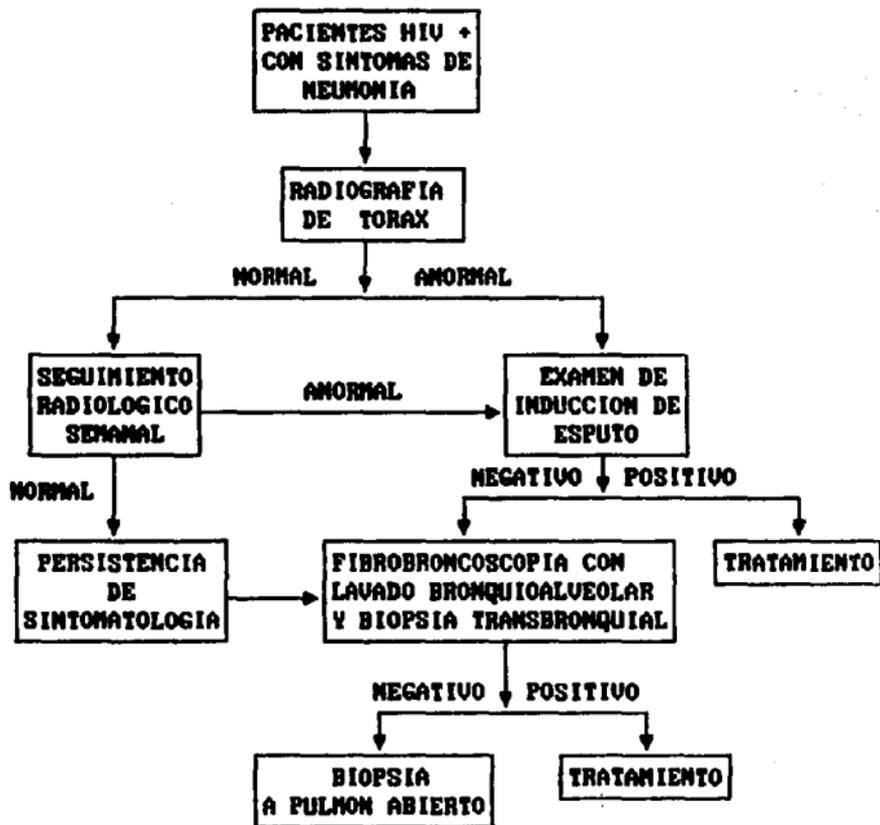
tuvieron lavado bronquial debido al alto riesgo de la biopsia transbronquial sin reporte de complicaciones.

En un estudio prospectivo de Golden y col. (12) que utilizaron lavado bronquioalveolar como método exclusivo para el diagnóstico de neumonía para *P. carinii*, este fue detectado en 36 de 37 pacientes (97%) con un curso clínico compatible con este diagnóstico, no se reportaron complicaciones. Esto hace objetivo que el lavado bronquioalveolar tiene una alta sensibilidad semejante a la biopsia transbronquial sin complicaciones importantes. En el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER) de la Ciudad de México, en pacientes con neumopatía infecciosa y SIDA se realiza además de la inducción de esputo (con semejante sensibilidad y especificidad a la literatura americana), la fibrobroncoscopia más lavado bronquioalveolar unicamente sin realización de biopsia transbronquial debido a la alta frecuencia de complicaciones (principalmente neumotórax), siendo la biopsia a pulmón abierto el paso a seguir en caso de que el lavado resulte negativo. En el pabellón 10 del INER se reporta neumotórax secundario a biopsia transbronquial en el 40% de pacientes con este método diagnóstico. (20)

Biopsia a pulmón abierto.

La biopsia a pulmón abierto es una indicación rara para el diagnóstico de enfermedad pulmonar en pacientes con SIDA ya que la alta sensibilidad de las pruebas antes mencionadas,

permite realizar el diagnóstico. Fitzgerald y col. estudiaron 42 biopsias a pulmón abierto en pacientes con diagnóstico de SIDA, 29 tuvieron un procedimiento de broncoscopia no diagnóstico. Las indicaciones de este tipo de biopsia son: a). contraindicación de la fibrobroncoscopia por alteraciones de la coagulación o falla respiratoria, b). lavado bronquioalveolar y biopsia transbronquial no diagnóstica y c). deterioro del paciente a pesar del tratamiento adecuado que indique alteración pulmonar adicional. (13)

ALGORITMO DIAGNOSTICO EN PACIENTES
HIV POSITIVOS CON NEUMOPATIA INFECCIOSA

VI. CONCLUSIONES

1. Los métodos de escrutinio y diagnóstico siempre deben ser relacionados con el cuadro clínico del paciente.
2. El personal del laboratorio y gabinete, así como el médico deben estar capacitados para la realización e interpretación de las pruebas de escrutinio y métodos diagnósticos en pacientes HIV positivo con neumopatía infecciosa.
3. Se consideran pruebas de escrutinio a la radiografía de tórax, gasometría arterial, pruebas de función pulmonar y gammagrama pulmonar, con parámetros establecidos para sospechar etiología por su alta sensibilidad y su baja especificidad.
4. Se consideran métodos diagnósticos. la inducción de esputo lavado bronquioalveolar, biopsia transbronquial y biopsia a pulmón abierto por su alta especificidad en la etiología de pacientes HIV positivo con neumopatía infecciosa.
5. El incremento en la experiencia de inducción de esputo bajo condiciones de rutina, hace que el estudio sea más sensible y específico en pacientes con neumopatía infecciosa, además de ser seguro y de bajo costo.

6. El lavado bronquioalveolar tiene alta sensibilidad y especificidad semejante a la biopsia transbronquial en pacientes HIV positivo con neumopatía infecciosa presentando menos complicaciones que esta última.

7. La biopsia a pulmón abierto unicamente se realiza cuando esta contraindicado la fibrobroncoscopia con lavado bronquioalveolar y biopsia transbronquial debido a la alta sensibilidad y especificidad de estos y al alto riesgo quirúrgico de la primera, no obstante su alta sensibilidad y especificidad.

BIBLIOGRAFIA

1. Pantaleo. G.: THE IMMUNOPATOGENESIS OF HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS INFECTION, New England Journal Medicine 1993;328:327-35.
2. Hölşberg P.: PATHOGENESIS OF DISEASES INDUCED BY HUMAN LYMPHOTROPIC VIRUS TYPE I INFECTION, New England Journal of Medicine 1993(abr);328(16):1173-79.
3. Burman L.A.: DIAGNOSIS OF PNEUMONIA BY CULTURES, BACTERIAL AND VIRAL ANTIGEN DETECTION TEST AND SEROLOGY WHITH SPECIAL REFERENCE TO ANTIBODIES AGAINST PNEUMOCAL ANTIGENS, JID 1991,163(may):1087-91.
4. Centers for disease control U.S.; Departament of Health and Human Services, CLASIFICATION SYSTEM FOR HUMAN T LYMPHOTROPIC VIRUS TYPE III/LYMPHADENOPATHY-ASSOCIATED VIRUS INFECTIONS; Ann. Int. Med;1986;105:234-37.
5. Weiss P.J.:INITIAL LOW CD4 LYNFOCITE COUNTS IN RECENT HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS INFECTION ANDS LACK OF ASSOCIATION WITH IDENTIFIED COINFECTIONS, JID 1992;166: 1149-53.
6. Clinical topic; DIAGNOSTIC ALGOTIHM FOR PNEUMOCYSTIS CARINII PNEUMONIA, Aids Clinical Care 1993;1(3):13.
7. Pitchenick A.E.: THE RADIOGRPHIC APPEARANCE OF TUBERCULOSIS IN PATIENTS WITH AIDS, Am. Rev. Resp.Dis. 1985;131:393-96.

8. Centers for Disease Control Update:AIDS WEEKLY SURVEILLANCE REPORT, February 1,1988.
9. Coleman:CORRELATION BETWEEN GALLIUM LUNG SCANS AND FIBROPTIC BRONCHOSCOPY INPATIENTS WITH PCP AND AIDS, Am. Rev. Res. Dis. 1984;130:1166-69.
10. Stover D.E.:THE ROLE OF BRONCHOSCOPY AND BRONCHOALVEOLAR LAVAGE, Am. Rev. Res. Dis. 1984;101: 1-7.
11. Broadus, C.: BRONCHOALVEOLAR LAVAGE AND TRANSBRONCHIAL BIOPSY FOR THE DIAGNOSIS OF PULMONARY INFECTIONS IN THE AIDS, Ann. Int. Med. 1985;102:747-52.
12. Golden, J.A.:BRONCHIOALVEOLAR LAVAGE AS THE EXCLUSIVE DIAGNOSTIC MODALITY FOR PNEUMOCYSTIS CARINII PNEUMONIA, Chest 1986;90:18-21.
13. Fitzgerald, W.:THE ROLE OF OPEN LUNG BIOPSY IN PATIENTS WITH THE AIDS, Chest 1987;91:659-61.
14. Jacobson, M.A.:CYTOMEGALOVIRUS INFECTIONS:PULMONARY EFFECTS OF AIDS, Clinics Chest Medicine 1988;9 (3): 443-44.
15. Pitchenik, A.E.:MYCOBACTERIAL DISEASE: EPIDEMIOOGY, DIAGNOSIS, TREATMENT AND PREVENTION, Clinics Chest Medicine 1988;9(3):426-28.
16. Fels, A.O.:BACTERIAL AND FUNGAL PNEUMONIAS, Clinics Chest Medicine 1988;9(3):449-55.

17. Epidemiología, Boletín mensual, Sistema Nacional de Salud; 1992;7(8).
18. Epidemiología, Boletín mensual, Sistema Nacional de Salud; 1993; 10(7).
19. Stover,D.:Pulmonary Función Test,Chest 1988;9:473-79.
20. Sada:Archivo clínico, Pabellón 10. INER, comunicación personal.
21. Archivo clínico, Servicio de Medicina Interna Centro Hospitalario "20 de NOVIEMBRE", ISSSTE.
22. Stover DA: Spectrum of pulmonary disease associated with the acquired immune deficiency syndrome, Am J Med. 1985;78:429.
23. Polskey B: Bacterial pneumonia in patients with the acquired immuno deficiency syndrome. Ann Intern Med, 1986;104:38.
24. Murray JF: Pulmonary complications of the acquired immuno deficiency syndrome, N. Engl J. Med, 1984; 310:1682.
25. Witt D.J: Bacterial infections in adult patients with acquired immune deficiency syndrome (AIDS) and AIDS related complex, Am J Med, 1987;82:900.
26. Nash G: Pathologic features of the lung in the acquired immune deficiency syndrome (AIDS): An autopsy study of seventeen homosexual males, Am J Clin Pathol, 1991; 81;6.

27. Levine S. Bacterial pneumonia in patients with acquired immune deficiency syndrome (AIDS), *Clinics in Chest Medicine*, 1991;9:3.
28. Centers for Disease Central: AIDS weekly surveillance report-United States AIDS program. Center for infectious diseases, Centers for disease control, 1990;18.
29. Luft B J: Toxoplasmic encephalitis. *J Infect Dis* 1988; 157:1-6.
30. CONASIDA: SIDA/ETS. Boletín mensual, agosto 1993, año 7 No. 8.
31. CONASIDA: SIDA/ETS. Boletín mensual, sept. 1993, año 7 No. 9.
32. CONASIDA: SIDA/ETS. Boletín mensual, oct. 1993, año 7 No. 10.