

11219
3



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO

CARACTERIZACION DE LA NEUMONIA POR
Pneumocystis carinii EN EL SERVICIO DE
INFECTOLOGIA DEL HOSPITAL GENERAL DE
MEXICO

SECRETARIA DE SALUD
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO
ORGANISMO DESCENTRALIZADO



DIRECCION DE ENSEÑANZA



T E S I
QUE PRESENTA

DRA. LAURA OLIVIA ESTRADA HERNANDEZ
PARA OBTENER EL TITULO DE
ESPECIALISTA EN INFECTOLOGIA

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas •
UNAM a difundir en formato electrónico e impres.
contenido de mi trabajo receptor

NOMBRE: Laura Olivia Estrada

Hernandez

FECHA: 03 abril 2003

FIRMA: _____

MARZO 2003.





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 esta 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.

CARACTERIZACION DE LA NEUMONIA POR
Pneumocystis carinii EN EL SERVICIO DE
INFECTOLOGIA DEL HOSPITAL GENERAL DE
MÉXICO

El contenido y presentación de este trabajo es responsabilidad exclusiva del autor y tutor del mismo por lo que su reproducción total o parcial necesita la autorización por escrito de ambos.

AUTOR

~~Dra. Laura Olivia Estrada Hernández
Médico Residente de Infectología
Hospital General de México O.D.~~

TUTOR

~~Hilda Hidalgo~~
Dra. Hilda Hidalgo Loperena
Titular del Curso Universitario de Infectología
Jefe de servicio Infectología HGM

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

SUBDIVISION
DIVISION DE

REGISTRACION
PL. TERRAF

CARACTERIZACION DE LA NEUMONIA POR *Pneumocystis carinii* EN EL SERVICIO DE
INFECTOLOGIA EN EL HOSPITAL GENERAL DE MEXICO

AGRADECIMIENTOS

A mi madre, gracias por tu apoyo incondicional, sin ti no hubiera sido posible nada ni siquiera la vida

A mi padre, como justo tributo y homenaje por todo tu ejemplo y enseñanza de vida

A mis hermanos, va por ustedes chavos.

A la Dra. Hilda Hidalgo Loperena. Gracias Maestra por confiar en mi y darme la oportunidad.

Dr. Victor Hugo Rosales Salyano. Otra vez, gracias por el aliento y la ayuda cuando más lo necesitaba.

Santitos, Gracias AMIGO. Espero te guste.

Paola y Michelle, Gracias por la confianza y apoyo incondicional

Dr. Armando Juárez Manrique, Gracias por TODO. Espero no defraudarlo.

Umi, por ti y para ti corazón.

Marzo 2003

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

INTRODUCCIÓN

Desde hace ya varios años la Clínica de SIDA del servicio de Infectología se ha encargado del estudio y atención del paciente con infección VIH SIDA. Cada día la demanda de atención es creciente y llegan a nuestro Hospital pacientes con enfermedad terminal y patologías infecciosas y neoplásicas muy avanzadas y también muy floridas. Se ha calculado aproximadamente en promedio un total de 2500 consultas en un año en la consulta externa de esta clínica y aproximadamente 300 ingresos y de estos un muy buen porcentaje (38 a 40%) lo hacen por algún proceso infeccioso pulmonar. Se han considerado a los procesos infecciosos pulmonares como verdaderas urgencias por el compromiso respiratorio que muchas de las veces pueden culminar en la muerte de nuestros pacientes.

La idea de realizar este proyecto es determinar la incidencia de procesos infecciosos pulmonares en asociación con SIDA y de la gama de etiologías, determinar la incidencia de neumocistosis en nuestro Hospital. La gran mayoría de la población de este estudio se presenta con enfermedad terminal grave y muchos de ellos también debutando con una enfermedad definitiva. Por la gravedad de los casos se inicia de manera inmediata tratamiento empírico y es gratificante que en la gran mayoría de los casos la metodología diagnóstica confirma la impresión inicial y los pacientes mejoran (89% de los casos).

Presentamos este estudio retrospectivo, observacional y puramente descriptivo realizado en un periodo de un año de observación (enero 2001 a enero 2002) donde se determinan la frecuencia de la neumonitis por *P. carinii* como una de las principales neopatías asociadas a SIDA en la población del servicio de Infectología de Hospital General de México, se correlacionan con la metodología diagnóstica disponible y con la literatura mundial.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

EL PATOGENO

Es un microorganismo de baja virulencia que se ha encontrado en los pulmones de los seres humanos y en una gran variedad de animales en la naturaleza. Si bien los microorganismos de estos huéspedes tienen aspectos morfológicos idénticos, las evidencias de estudios antigénicos, transmisión experimental, cariotipificación cromosómica y huellas de DNA sugieren que existen diferencias de especies o cepas. El tamaño del genoma de *P. carinii* se ha estimado en 700 a 1000 pares de kilobases aproximadamente dos terceras partes del *Saccharomyces*

Diversos estudios han demostrado que al igual que los hongos, los genes de *P. carinii* para la dehidrofolatoreductasa y la timidilato sintetasa, dos blancos importantes de los fármacos, residen en cromosomas diferentes; esto contrasta con lo que ocurre con los protozoos en los cuales las secuencias codificadoras para estas enzimas están en un solo gen. Un estudio reciente demostró que *P. carinii* posee el factor de elongación 3 un factor necesario para la síntesis de proteínas que se halla en los hongos pero no en los protozoos. (3)

Las características que han ubicado a *P. carinii* como un protozoario es más bien morfológico, dentro de las que destacan: Apariencia ameboidiana, presencia de filopodia (Seudópodos delgados), fina estructura de mitocondria, pared y membrana celular. Otras evidencias de menor importancia son: la imposibilidad de crecer en medios de cultivos micológicos y la aparente carencia de ergosterol en la membrana celular así como su insensibilidad a la anfotericina B. En cambio las características que ubican a *P. carinii* como hongo es: Similitud del estado esporogénico con las ascosporas, escasez de organelos, pobre desarrollo mitocondrial y carencia de organelos invasivos. Sin embargo, la mayor evidencia de peso está en el análisis de material genético, particularmente del RNA ribosomal que tiene más similitud con hongos levaduriformes como *Cándida albicans* y *Cryptococcus neoformans*. (3)

Se han identificado tres estadios de desarrollo en el ciclo vital de *P. carinii*. La forma trófica o **trofozoito** el estadio más numeroso, es pequeña (1-4mm) y pleomórfica y por lo común se presenta en racimos; este estadio puede identificarse con la tinción de Giemsa por su núcleo rojizo y su citoplasma azul. Los estudios ultraestructurales han demostrado un sistema de organelas bastante primitivo pero en algunos hallazgos se han visto influidos por los métodos de fijación. El **quiste** es grande (5-8mm) y contiene hasta ocho formas hijas o cuerpos intraquísticos; el quiste posee una pared gruesa que se tiñe con tinciones de metenamina de plata. El **prequiste** (4 a 6 mm) es un estadio intermedio con aspectos morfológicos no tan bien definidos. (4)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

6

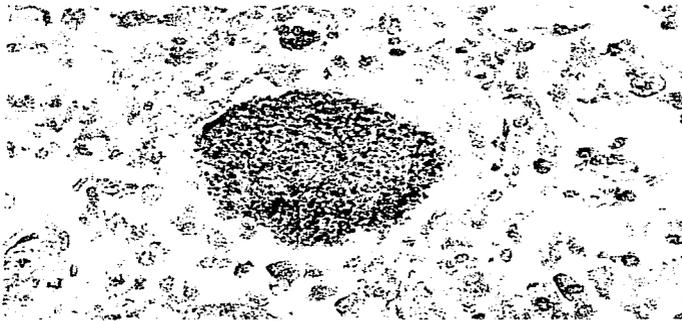


Figura 2. *Pneumocystis carinii* rodeado de abundantes neutrófilos y macrófagos. Tinción PAS/Giemsa lavado bronquioalveolar. Unidad de Patología HGM 2000

Los estudios bioquímicos han demostrado que la superficie de *P. carinii* es rica en residuos que contiene glucosa/manosa, N acetilglucosamina y galactosa/N-acetilgalactosamina. La glucosa es el hidrato de carbono más abundante en la pared del quiste. La presencia de β -1,3 glucano ha sido sugerida por la tinción de azul de anilina, la susceptibilidad de la pared quística a la acción de la cimoliasa, una β -1,3 glucanosintetasa y la eficacia de los fármacos inhibidores de los β -glucanos (equinocandinas) que fueron desarrollados como agentes micóticos en un modelo animal con neumonía por *P. carinii*.⁽⁵⁾

Los efectos de los inhibidores de β -glucanos sobre *P. carinii* han planteado

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

numerosas interrogantes acerca del ciclo vital del microorganismo. En general se piensa que la forma trófica se replica en forma asexual por fisión binaria mientras que el quiste se desarrolla a través de un ciclo sexual que culmina en la formación y liberación de los cuerpos intraquísticos. La mayoría de los fármacos que actúan sobre *P. carinii* parecen ejercer su acción sobre la forma trófica del microorganismo. Por el contrario los inhibidores de los β -glucanos utilizados como agentes terapéuticos reducen en forma selectiva el recuento de quistes, sin embargo cuando se emplean en forma profiláctica impiden el desarrollo de los estadios quístico y trófico. Estos resultados sugieren que el quiste desempeña un papel esencial en la replicación del estado trófico. Se han identificado dos grupos prominentes de antígenos. Se encontró un complejo de superficie grande denominado glucoproteína de superficie mayor (MSG) gpA o gp120, en los microorganismos derivados del ser humano y otros animales, que tiene un peso molecular de 95 a 104 kD en condiciones de reducción. La MSG es codificada por una familia de genes lo cual sugieren una posibilidad de variación antigénica. Los hidratos de carbono N-ligados constituyen aproximadamente un 10% de la masa molecular de esta glucoproteína.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

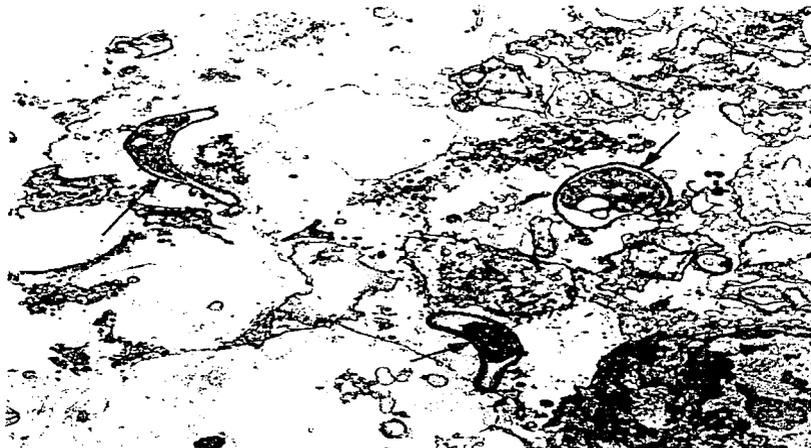


Figura 3. *Pneumocystis carinii* que muestra tres quistes colapsados y parcialmente vacíos en tejido de pulmón

Una de las funciones principales de la MGS consiste en la mediación de la interacción de *P. carinii* con el huésped. (6)

Otro complejo antigénico mayor es una glucoproteína que migra como una banda ancha de 45 a 55 kD y 35 a 45kD en *P. carinii* de la rata y del ser humano respectivamente. En forma reciente se ha clonado y reconocido una secuencia del gen que codifica el antígeno de 45 a 55 kD (p55) de *P. carinii* de la rata, el extremo 3' de la molécula estimula la respuesta inmune del huésped. La secuencia de aminoácidos prevista para p55 muestra un motivo repetido rico en residuos de ácido glutámico que, en otros microorganismos, se ha sugerido como un mecanismo para desviar la respuesta inmune del huésped. La banda de 35 a 45 kD de *P. carinii* humano es el principal antígeno hallado en las muestras de tracto respiratorio y la fracción más frecuentemente reconocida por el huésped, por lo tanto, este antígeno sirve como marcador importante de la infección por *P. carinii* (7)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

EPIDEMIOLOGIA

Es una enfermedad cosmopolita, se ha reportado prácticamente en todos los continentes, sobresalen Estados Unidos, Canadá y Chile, Europa Central y Sudáfrica. Aunque se ha aislado en medio rural y suburbano, no está claro aún su hábitat. Se ha aislado del agua, del aire así como de diversos sitios hospitalarios, incluso se pensó que era una infección netamente hospitalaria. La mayoría de los autores propone la vía pulmonar debido a que *P. carinii* se ha aislado en varias ocasiones sin embargo existen algunos reportes de aislamiento en agua, por la tanto la vía oral también es factible. La neumocistosis se presenta por igual en ambos sexos, siendo actualmente más frecuente en el sexo masculino, más bien relacionado por la mayor incidencia de SIDA en individuos de este sexo. Por lo que respecta a la edad se han reportado desde niños recién nacidos hasta adultos; los promedios de edad están más bien relacionados con factores predisponentes. La mayoría de los casos están relacionados con SIDA. Hay reportes que no reciben profilaxis, la infección puede estar presente hasta en más del 80% de los casos. El segundo grupo de importancia es el de los inmunocomprometidos por diversas causas como neoplasias hematológicas (leucemias y linfomas); otros tipos de cáncer, pacientes trasplantados, alcoholismo crónico, desnutrición severa y pacientes debilitados por largas estancias hospitalarias. Su periodo de incubación no está definido. La incidencia general en México se reporta en menor proporción que en el resto del mundo sin embargo los datos son controversiales; en diversos centros hospitalarios se comenta desde un 11 hasta un 51% de los casos asociados a SIDA. (1)(4)(5) (6)(7)

PATOLOGÍA Y PATOGENIA

Una vez que se ha inhalado *P. carinii*, éste escapa de las defensas de las vías aéreas altas y se deposita en los alvéolos. Se cree que la infección es iniciada por la unión del estadio trófico del microorganismo con la célula alveolar tipo 1. Esta interacción se ha estudiado pero no ha sido posible su análisis funcional por que la célula tipo 1 no se replica. Sin embargo, estudios recientes en los cuales se utilizan diferentes líneas celulares han sugerido que la adherencia de *P. carinii* requiere de un citoesqueleto intacto y puede ocurrir por varios mecanismos diferentes: Proteínas extracelulares como la fibronectina o la vibronectina sirven de puente entre la MSG de *P. carinii* y las células del huésped; también pueden

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ser importantes los receptores de manosa, los receptores de Fc y las lectinas de *P. carinii*. (6)

P. carinii mantiene una existencia extracelular en los alvéolos. Algunas evidencias sugieren que el microorganismo está sumergido en el líquido de revestimiento alveolar y no en contacto directo con el aire inspirado. Parece posible que *P. carinii* obtenga sus nutrientes de los constituyentes de líquido alveolar o de las células de revestimiento. También se han ideado mecanismos para evitar las defensas del huésped como la simulación antigénica por medio de la absorción de las moléculas del huésped a su superficie, la variación antigénica o la desviación o supresión de las respuestas inmunes del huésped. (7)(8)

Los defectos inmunes del huésped llevan a la replicación descontrolada de *P. carinii* y por lo tanto al desarrollo de infección son complejos y no se comprenden totalmente. Distintas evidencias sugieren que un factor importante es la alteración de la inmunidad humoral. Se ha informado que esta forma de neumonía es frecuente en humanos y modelos de experimentación con defectos en los linfocitos B, en pacientes con desnutrición proteica severa el cual es un factor de riesgo importante tanto por si misma como por ser una complicación de la enfermedad subyacente del paciente; en pacientes con una depleción selectiva de células CD4. La infección por parte es este microorganismo así como por antígenos específicos (MSG, p55) estimula la respuesta inmune mediada por células y la producción de citocinas en el huésped normal. De las citocinas, se ha demostrado que el factor de necrosis tumoral alfa y la interleucina 1 pero no la 6 son importantes en las defensas contra el microorganismo; Estas fracciones ejercen su principal efecto durante los estadios tempranos de la infección. (9)(10)

En general, se cree que la principal célula efectora del huésped contra *P. carinii* es el macrófago alveolar. El microorganismo puede unirse al macrófago a través de diversas vías que involucran a los receptores ya descritos. Esta interacción estimula un estallido oxidativo, la captación de arginina y la producción de óxido de nitrógeno y está mediada por elementos β -glucanos de la pared celular del microorganismo. La fagocitosis de *P. carinii* por parte del macrófago es incrementada por los anticuerpos que es probable que actúen como opsoninas; una vez ingerido, el microorganismo es rápidamente destruido. (8)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

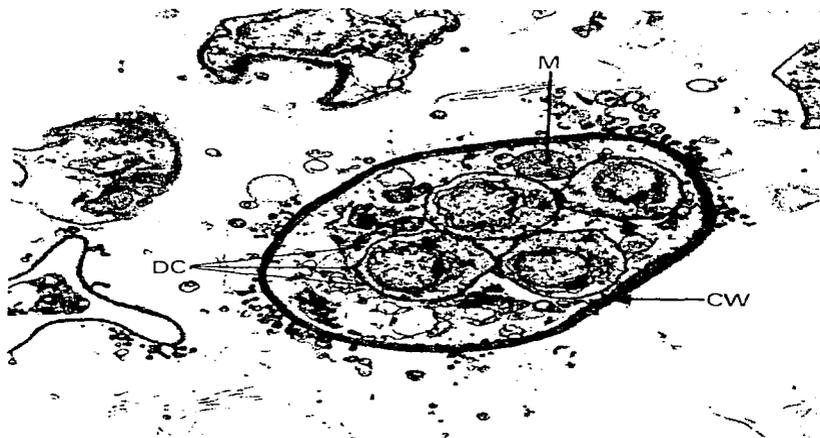


Figura 4. *Pneumocystis carinii* que muestra un quiste de pared gruesa (CW) con cuatro quistes hijos (DC). Se observa también una mitocondria (M) Parazitologie Clinica Zaman.

Si existe inmunosupresión, los microorganismos empiezan a proliferar y gradualmente ocupan la luz alveolar. El principal hallazgo histológico es la formación de un exudado alveolar eosinófilo espumoso; a medida que aumenta la severidad de la neumonía también puede producirse membrana hialina junto con fibrosis intersticial y edema. Los pacientes con SIDA tienen una mayor carga de microorganismo pero menor daño tisular que otros huéspedes inmunocomprometidos. Algunos pacientes presentan hallazgos atípicos como falta de exudado alveolar o desarrollo de lesiones cavitarias, granulomas o microcalcificaciones. Se observa un aumento de la permeabilidad alveolocapilar seguido de una evidencia de daño de las células tipo 1; estos cambios también son secundarios a la adherencia de *P. carinii*

Los cambios histológicos incluyen hipoxemia con aumento del gradiente de

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

oxígeno alveolocapilar (PAO₂ - PaC) y alcalosis respiratoria, alteración de la capacidad de difusión que sugiere bloqueo alveolo capilar y alteración en la distensibilidad pulmonar; la capacidad pulmonar total y la capacidad vital, Hay cada vez evidencias que sugieren que se producen cambios en el sistema de la sustancia tensioactiva que contribuyen a estas anomalías. El análisis del lavado bronquioalveolar ha revelado una disminución de los fosfolípidos de la sustancia tensioactiva y un aumento en la proteína tensioactiva SP-A. Entre los constituyentes fosfolípidicos, la fosfatidilcolina está disminuida pero la esfingomielina está aumentada. *P. carinii* suprime la secreción de fosfolípidos de la sustancia tensioactiva in vitro y datos preliminares sugieren que este efecto está mediado por la MSG. Este aumento en los niveles de la proteína de la sustancia tensioactiva que se observa en la neumocistosis no se ha encontrado en otros tipos de neumonía pero los mecanismos no se comprenden muy bien. (8) (9)(10)

Los cambios inflamatorios en los lactantes con neumonía intersticial plasmocitaria se caracterizan por un marcado infiltrado de plasmocitos. Por el contrario en los pacientes inmunocomprometidos en general se presenta una proliferación de células de tipo II (una típica respuesta de reparación) y un escaso infiltrado de células mononucleares. Sin embargo, estudios recientes sugieren que la respuesta inmune o inflamatoria del huésped frente a la infección por *P. carinii* es más compleja o inclusive lesiva. La presencia de mayor cantidad de neutrófilos en el lavado bronquioalveolar (un marcador de inflamación en el huésped) se ha asociado con mal pronóstico. Los enfermos de SIDA con neumocistosis con frecuencia experimentan un empeoramiento de la función respiratoria poco después de comenzar el tratamiento. Los corticoesteroides pueden prevenir este efecto y mejorar la supervivencia. La reconstitución inmunológica en ratones da como resultado una reacción hiperinflamatoria temprana y una alta mortalidad, los modelos de experimentación que sobreviven a este episodio se curan de la infección por *P. carinii*. (10)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

CUADRO CLINICO

Los siguientes síntomas indican la presencia de neumocistosis: fiebre, tos, disnea, escalofríos, dolor retroesternal y a veces generación de esputo y flemas. Algunos de los pacientes están asintomáticos.

L

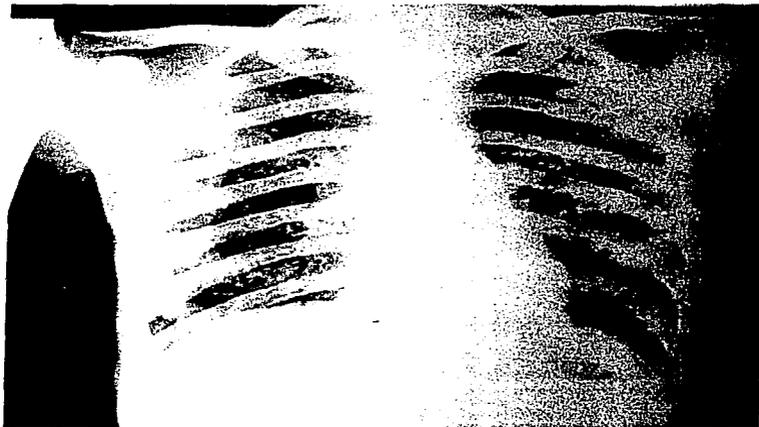


Figura 3. Incluso varios casos se presentan con estudios radiográficos prácticamente normales como este caso donde únicamente se observa congestión hilar bilateral y borramiento del ángulo costofrénico derecho. Infectología IIGM 2000

Los individuos infectados por VIH suelen tener inicialmente síntomas similares pero con un curso más insidioso en comparación con otros sujetos

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

inmunodeficientes. La duración de las manifestaciones incluye una mediana de 28 días con características que van desde fulminante hasta un curso crónico. La mayoría de los enfermos están febriles; algunos tiene estertores, taquipnea o ambos signos, en tanto que otros no arrojan anomalías en la exploración. En el 2% de los pacientes se ha descrito neumotórax. Dado que la neumocistosis que acompaña al neumotórax en individuos con VIH, en todo sujeto con SIDA y neumotórax espontáneo habrá que plantear la posibilidad de neumocistosis hasta no demostrar lo contrario. El broncoespasmo agudo remeda el asma de inicio reciente y puede ser un síntoma inicial pero es raro. Los pacientes que acuden al médico en esta fase tardía de su enfermedad y tiene la forma severa o grave, pueden producir perfiles hemodinámicas semejantes a las personas con sepsis por neumonía bacteriana. (11)(12)(13)

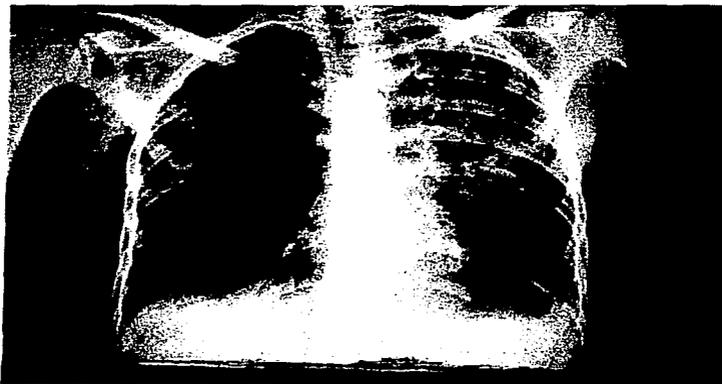


Figura 5: Masculino de 29 años de edad SIDA C3 que ingresa con dificultad respiratoria aguda y enfisema subcutáneo. Evolución torpidamente y fallece 72 horas después. Se determina por biopsia pulmonar post-mortem neumonitis por *P. carinii*. Infectología HCMA 2002

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Figura 6: Acrecentamiento de una radiografía de torax en un paciente con neumonía por *Pneumocystis carinii*.
Notese el patron nudo reticulo nodular de nudo de 3 milímetros. Infectología HIGM 1997

Antes de la era del SIDA rara vez se informaba de la diseminación de *P. carinii* más allá de los pulmones, sin embargo durante la última década la infección extrapulmonar por *P. carinii* ha recibido una considerable atención. La frecuencia de diseminación extrapulmonar se ha estimado del 1 al 3%. La incidencia es más elevada en los pacientes que han sido seguidos hasta estadios avanzados de SIDA y que no han recibido profilaxis primaria o la han recibido solo con pentamidina en aerosol. Es más probable que los pacientes que estén recibiendo pentamidina en aerosol presenten solo las manifestaciones extrapulmonares de la neumonía por *P. carinii* lo cual dificulta el diagnóstico. La frecuencia de compromiso de diversos órganos en una serie de 50 pacientes con SIDA fue la siguiente: ganglios linfáticos (46%); bazo (36%); hígado (32%); médula ósea (26%); tracto gastrointestinal (18%); ojos (18%); tiroídes (16%); suprarrenales (16%); riñones (16%); y otros sitios (2 a 12%).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Figura 8. Masculino 33 años, que tiene evolución de un mes con disnea progresiva rápidamente, fiebre y
tos escasamente productiva. En la radiografía de tórax observamos un patrón reticulonodular
difuso heterophaso, congestión hilar bilateral predominantemente derecho. Infestología
HGM 2000

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

DIAGNOSTICO

La biopsia o la aspiración con aguja fina muestras áreas llenas de necrosis llenas de material espumoso. La tinción con metenamina de plata de Gomori o anticuerpos monoclonales fluorescentes revela numerosos microorganismos. (12) Los signos radiológicos clásicos son infiltrados pulmonares alveolares difusos o intersticiales pero se han señalado infiltrados asimétricos e irregulares. Con la profilaxis con pentamidina en aerosol hay mayor posibilidad de que los pacientes tengan como manifestación inicial enfermedad predominante en lóbulos superiores, neumotórax o formación de quistes. Los quistes en caso de neumocistosis por lo común tienen una pared delgada, son múltiples o subpleurales. Aparecen en el lapso de meses y se resuelven con la terapia contra *P. carinii*. La rotura de un quiste subpleural puede ocasionar neumotórax espontáneo. En las radiografías de tórax se han descrito imágenes normales hasta infiltrados nodulares, cavitación del parénquima, bulas y otras alteraciones. La adenopatía intratorácica es rara pero también lo son los derrames pleurales y las lesiones endobronquiales. (13)(15) Las técnicas como ultrasonido y tomografía han sido útiles para el estudio de las lesiones de masa e infecciones extrapulmonares.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Figura 7 Autopsia de varón con SIDA y dificultad respiratoria
Donde se encuentran varias lesiones granulomatosas HGM
Unidad de Patología 1995

Las manifestaciones clínicas pueden no ser evidentes en particular en ganglios linfáticos y descubrirse solamente en la necropsia. Pero la fiebre y el resultado rápidamente letal es común en los pacientes con infección de varios órganos extrapulmonares. Entre las manifestaciones focales de la infección extrapulmonar se halla una masa en tiroides que aumenta de tamaño rápidamente, pancitopenia por necrosis de la médula ósea, manchas algodanosas en la retina, lesiones polipoides en el conducto auditivo externo, derrame pleural, numerosas lesiones hipodensas en bazo demostrables en el TAC calcificaciones puntiformes en bazo, hígado, suprarrenales y riñones. (13)(14)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Figura 4 Hombre de 27 años con diagnóstico de neumonía por *Pneumocystis carinii* demostrado por Histología y tinciones. Unidades de Infectología y Patología HGM 2000

Los procedimientos de medicina nuclear han demostrado una mayor captación pulmonar en los centellogramas con citrato de galio-67. IgG humana marcada con indio 111 y anticuerpos monoclonales marcados con tecnecio 99. También se ha informado una mayor depuración de pentaacetato de dietilentriamina marcada con tecnecio 99 inhalado, un marcador de permeabilidad de la membrana alveolocapilar.

La anomalía más frecuente hallada en estos casos es la alteración de la oxigenación; se ha empleado el análisis de la magnitud de la hipoxemia o el gradiente de oxígeno para evaluar la severidad de la enfermedad y monitorizar su evolución. Los niveles séricos de deshidrogenasa láctica (DHL) que parecen reflejar la lesión pulmonar aumentan en estos casos y disminuyen con un tratamiento exitoso; sin embargo la utilidad de la DHL sérica está limitada por que existe mucha superposición entre los diferentes grupos de pacientes y su aumento

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

puede producirse por otras enfermedades. Otro análisis de laboratorio que se realiza es el nivel de hemoglobina, el recuento de linfocitos y leucocitos y la determinación sérica de los niveles de albúmina sérica, enzima convertidora de angiotensina, de tiroxina, triyodotironina y de antígeno carcinoembrionario. Desgraciadamente ninguno específico para *P. carinii*. (14)(15)(16)

Se ha advertido que el número de linfocitos CD4 circulantes es un factor predictivo para el riesgo de neumocistosis en enfermos infectados por VIH. Los individuos con menos de 200 células CD4 tuvieron un riesgo relativo de 4.9 de presentar neumocistosis en comparación con personas que tenían un recuento mayor. Algunos enfermos pueden presentar la enfermedad incluso con recuentos más altos de CD4 pero el riesgo de que así ocurra es más pequeño.

En enfermos sintomáticos sin profilaxis una prueba ergométrica sencilla que consiste en 5 minutos de ejercicio en una escalera de dos peldaños (de Master) tuvo un valor predictivo negativo de 100%. Se definió una prueba normal como disminución del gradiente A-a del reposo al ejercicio de 5 mmHg o más. Se consideró anormal cuando el gradiente A-a en ejercicio o una disminución menor de 5 mmHg. La sensibilidad y el valor predictivo de la prueba fueron igual a la sola capacidad de difusión Según Stover una prueba negativa de ejercicio esencialmente elimina a *P. carinii* del diagnóstico (15)

Debe considerarse neumonía por *P. carinii* en todo paciente inmunocomprometido que desarrolle sintomatología respiratoria, fiebre y cuya radiografía de tórax sea anormal. El diagnóstico se debe efectuar por la demostración histopatológica del microorganismo. En el caso de infección extrapulmonar el diagnóstico puede sospecharse por la presencia de material eosinófilo atípico en forma de panel de abejas en el sitio afectado. Se ha empleado una gran variedad de tinciones para identificar a *P. carinii* en las secreciones del tracto respiratorio en manos experimentadas todas son altamente eficaces para demostrar al microorganismo. Las tinciones como metenamina de plata o una de sus variantes más simples (azul de toluidina, o violeta de cresilo) que tiñen en forma selectiva la pared del quiste pueden ser utilizadas en improntas, frotis o cortes de tejido y son factibles de interpretar. Los reactivos como el de Wright/Giemsa o una de sus variantes rápidas (Dic/Quik) tiñen todos los estadios de desarrollo de *P. carinii* así como las células del huésped. El blanco de calco flúor es un agente quimiofluorescente que se une a los polímeros β -ligados de los hongos y con *P. Carinni*. La tinción de Papanicolaou es un método sensible para detectar material eosinófilo espumoso que rodea a *P. carinii*. Puede utilizarse una técnica de tinción rápida que luego es seguida de un procedimiento de laboratorio más prolongado para la identificación definitiva.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

La inmunofluorescencia es la técnica inmunológica más utilizada para el diagnóstico siendo los sistemas instrumentales comerciales con anticuerpos monoclonales más sensibles que las tinciones histológicas. Se han hallado antígenos solubles de *P. carinii* por medio de inmunotransferencia. En algunos casos el patrón de inmunoreactividad varía con el tratamiento intensivo o con los episodios recurrentes de la enfermedad lo que plantea la posibilidad de cambios antigénicos o bien la existencia de diferentes cepas del microorganismo. El desarrollo de la amplificación de DNA por medio de la reacción en cadena de polimerasa ha producido un nuevo nivel de sensibilidad en la detección. Puede determinarse en sangre lo cual sugiere enfermedad pulmonar o extrapulmonar y puede utilizarse como prueba diagnóstica no invasiva. (16)



Figura 9. Tinción de Grocott *Pneumocystis carinii* en lavado bronquioalveolar, se observan abundantes neutrófilos y material espumoso inflamatorio HGM

En los últimos 20 años han evolucionado los métodos para definir el diagnóstico, antes de la epidemia de SIDA se requería de la obtención de tejido pulmonar abierto para biopsia. Al principio del decenio de 1980 se advirtió que con una broncoscopia fibroóptica acompañada de biopsia transbronquial y lavado

bronquioalveolar (LBA) los índices de confirmación diagnóstica eran grandes. Cuando se practican el lavado bronquioalveolar y la biopsia la sensibilidad varía del 94 al 100%. El LBA solo tiene un índice de confirmación diagnóstica entre 74 y 98%. La inducción de esputo es una de las diversas técnicas utilizadas para el diagnóstico; el esputo expectorado contiene saliva, moco, secreciones de la porción baja de las vías respiratorias y a menudo contaminado por contenido bucofaringeo. El esputo inducido se obtiene por tos forzada desencadenada por la inhalación de solución salina hipertónica después de que el individuo se limpia con gran cuidado la cavidad bucal para limitar al mínimo la contaminación bucal. Existe mayor posibilidad de que el esputo inducido en comparación con la saliva contenga elementos de la porción baja de las vías respiratorias como cilindros alveolares en los cuales puede identificarse *P. carinii*. La técnica exige colaboración del paciente y no brinda buenos resultados en sujetos con alteraciones mentales o que tienen disnea o broncoespasmo muy intensos y que no toleran la solución salina nebulizada. La sensibilidad varía del 55 al 95% dependiendo del centro hospitalario que lo practica y debe reservarse para los pacientes en quienes se sospecha la enfermedad y no utilizarse como método de muestreo sistemático. Otras técnicas son el lavado por catéter sin broncoscopia o introducción a ciegas y colocación de catéter en cuña para obtener muestras por lavado en pacientes intubados y se han realizado intentos de lavado por catéter en pacientes no intubados pero no se ha definido su sensibilidad ni su seguridad. (17)(18)(19)(20)

EVOLUCION Y PRONOSTICO

La historia natural de la neumonía no tratada en el huésped inmunocomprometido se caracteriza por una insuficiencia respiratoria progresiva que lleva a la muerte. El pronóstico se relaciona con el grado de hipoxemia en el momento de la presentación, se ha establecido que la presión arterial de oxígeno de 70 mmHg respirando al aire ambiente para separar la forma más leve de la forma severa. Cuando esto se expresa como el gradiente de oxígeno alveoloarterial la neumonía por *P. carinii* se clasifica como leve (< 35 mmHg), moderada (entre 35 y 45 mmHg) y severa (>45 mmHg). Otros marcadores pronósticos incluyen infiltrado

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

extenso en la radiografía de tórax, fibrosis o edema intersticial en la biopsia, neutrofilia en el lavado bronquioalveolar, niveles sericos elevados de DHL y marcadores generales de la severidad de la enfermedad (puntaje APACHE II)(16), las infecciones bacterianas o micóticas concurrentes complican el manejo médico y pueden aumentar la mortalidad de los pacientes. En los modelos animales con neumonía por *P carinii* las infecciones virales concomitantes incrementan mayormente la mortalidad. Principalmente si coexiste infección por citomegalovirus. Los factores del huésped que influyen sobre la evolución incluyen el estado nutricional, el estado de la enfermedad subyacente (en los pacientes con infección por VIH y otras inmunodeficiencias y se refiere a lo avanzado de la enfermedad) y al daño pulmonar previo (22)

El pronóstico de la neumonía es más favorable en hospitales con un alto grado de familiaridad en la atención de paciente con infección por VIH. Una clave en el manejo exitoso de este tipo de pacientes es el empleo temprano y agresivo de los recursos reportándose una sobrevida mayor del 60% de los casos a un año de la infección con este tipo de tratamiento.

La recuperación no se acompaña de desarrollo de la inmunidad adquirida y por tanto los pacientes están en la situación de riesgo de desarrollar episodios recurrentes de la enfermedad en tanto persistan condiciones de inmunosupresión. La neumonía recurrente por *P carinii* es más común en pacientes con SIDA (> 50 % de casos por año) que en otros huéspedes inmunocomprometidos. El riesgo de una recurrencia temprana (en 6 meses) es mayor cuando no se logra una reducción importante en el recuento de microorganismos en el LBA de seguimiento. No está claro si las recurrencias de la neumonía se deben a recaída o reinfección. Las manifestaciones clínicas son en común más leves en la neumonía recurrente que en la infección inicial. Si bien se cree que las recurrencias conllevan a un peor pronóstico datos más recientes han demostrado un resultado similar al episodio inicial. Otra complicación en los pacientes que se recuperan es el neumotórax. Además de un episodio previo de neumonía se ha implicado a la pentamidina en aerosol como un importante factor predisponente. También se producen neumatoceles, neumomediastino y enfisema subcutáneo. Parece que estas complicaciones están relacionadas con el grado de destrucción tisular que acompaña a la neumonía por *P carinii* aunque también pueden actuar otros mecanismos. El manejo de neumotórax puede ser difícil. (19)(21)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

TRATAMIENTO

Trimetoprim con sulfametoxazol

Salvo una reacción adversa identificada, es el fármaco más indicado para tratar la enfermedad en enfermos con SIDA, su dosis es de 20 mg/kg/día de TMP y 100 mgs/kg/día de SMX en tres o cuatro fracciones por vía endovenosa o en casos leves por vía oral por 21 días. El ajuste de la dosis hasta llegar a 12 mg/kg en tres fracciones permite la terapia eficaz ininterrumpida con la combinación de las dos sustancias en individuos que tiene dificultad para tolerarla. La incidencia de los efectos adversos como el exantema, la fiebre, hepatotoxicidad y supresión de la médula ósea es mucho mayor en individuos con SIDA (50 a 80%) en comparación con otros pacientes inmunodeficientes (10 a 20%).

Pentamidina

El isoteniato de pentamidina intravenoso constituye una alternativa en personas que no toleran TMP con SMX o que no reaccionan a tal combinación y que tienen neumocistosis grave. También tienen efectos adversos notables como la hipotensión, hipoglucemia, hiperglucemia, neutropenia, insuficiencia renal, prolongación del intervalo QT y arritmias cardíacas como taquicardia ventricular polimórfica (torsades de pointes) hasta en la mitad de los enfermos. La dosis recomendada es de 4 mgs por kilogramo de peso por día en goteo intravenoso durante una hora una vez al día pero en dosis menores (3 mg/kg/día) han sido eficaces para las formas leves a moderadas. La pentamidina en aerosol se ha utilizado contra la enfermedad activa pero se acompaña de tasas inaceptablemente altas de recaídas y no se considera una terapia adecuada contra la neumonía por *P. carinii*. (23)(24)

Otros tratamientos:

Se ha utilizado la combinación de trimetoprim con dapsona, con adecuadas concentraciones séricas cuando se administran juntos en comparación si se utilizan solos o con otros agentes antifolato con efectos adversos menos frecuentes. No se debe administrar dapsona sola para tratar neumocistosis. La atovaquona es una hidroxinaftoquinona ingerible sin un mecanismo conocido de acción que fue aprobada apenas en 1992 para utilizar en enfermos con neumonía por *P. carinii* en sus formas leves a moderadas. Es mejor tolerado, tiene una tasa mayor de ineficacia que TMP-SMX. Entre sus efectos adversos están exantema, fiebre y aumento de las enzimas hepáticas. La combinación de clindamicina con primaquina es otro régimen utilizado en casos leves a moderados. No se ha comprobado su real eficacia y sus efectos secundarios son exantema, fiebre, neutropenia y diarrea. (25) El trimetrexato es un antifolato parenteral potente

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

produciendo un beneficio claro. Su principal toxicidad es la supresión de la médula ósea y se atenúa con la leucovorina. Puede ser útil para los pacientes que necesitan terapia parenteral y no mejoran con la combinación de TMP-SMX y pentamida ambos por vía endovenosa.

Corticosteroides.

El mejor indicador pronóstico en cuanto a la supervivencia en casos de neumonía por *P carinni* es el nivel de oxigenación en el momento del diagnóstico, al deteriorarse la PaO₂ aumenta la mortalidad. Es necesario utilizar esteroides ingeribles o intravenosos en todos los pacientes con SIDA que tengan neumonía moderada o grave con Pao₂ menor de 70 mmHg o un gradiente alveoloarterial mayor de 355 mmHg, en el comienzo de cualquier terapia contra *P carinni* o en las primeras 72 horas del tratamiento. Se inicia con 40 mg de prednisona dos veces al día por 5 días para seguir con 20 mg ingeridos dos veces al día por 5 días y luego 20 mgs diariamente hasta completar la terapia a 21 días. Si se necesita tratamiento parenteral se usa metilprednisolona intravenosa a una dosis que sea el 75% de la recomendada (equivalencia) (27)

Según algunos informes la mortalidad en personas con SIDA es del 5 al 43%. En individuos con progresión interrumpida de la enfermedad a pesar de haber recibido terapia adecuada durante cinco días o en los que no muestran mejoría clínica después de siete o diez días, es ineficaz el tratamiento inicial y deben recibir otro fármaco. Dichos pacientes tiene tasas de mortalidad de 75 a 100%, Para los pacientes que necesitaron apoyo respiratorio, Franklin y colaboradores demostraron una mediana de supervivencia de 1.65 años en un estudio prospectivo. En aquellos que requirieron además del apoyo ventilatorio, presión positiva continua el lapso máximo de supervivencia de 4.86 años.

Es importante remarcar que tanto la anfotericina B como los principales derivados azólicos (miconazol, ketoconazol, itraconazol y fluconazol) no tienen actividad frente a *P. Carinni*, sin embargo en estudios recientes se ha comprobado que la terbinafina (derivado allamina) tiene potente acción in vitro frente a las formas quísticas y los reportes en modelos humanos se encuentran en fase de experimentación con excelentes resultados (28)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

PROFILAXIS

La profilaxis primaria es el uso de un fármaco para impedir el primer episodio de neumocistosis. El uso de medicamentos para evitar segundos episodios o repetición constituye la profilaxis secundaria. La profilaxis ha disminuido la incidencia de la enfermedad, retrasado el inicio de enfermedades definitorias de SIDA y aumentar la supervivencia (mediana) en pacientes con SIDA. Con base en estos hechos y la evidencia de que la neumocistosis aumente extraordinariamente conforme disminuye el número de linfocitos CD4 a menos de 200 células/mm³ está indicada la profilaxis a todo adulto o adolescente infectado por VIH incluidas embarazadas⁽²⁹⁾ con un número de linfocitos menor de 200 células por mm³. Entre las indicaciones para la profilaxis están:

- 1) Número de linfocitos CD4 menor de 200 células por mm³
- 2) Fiebre inexplicable > 38°C durante más de dos semanas
- 3) Antecedente de candidosis bucofaringea
- 4) Episodio previo de neumonía por *P. carinii*⁽³⁰⁾

Tres fármacos son eficaces para la profilaxis primaria y secundaria contra *P. Carinii* son TMP con SMX, dapsona y pentamidina en aerosol. La combinación de TMP con SMX constituye la más indicada a pesar de su alta prevalencia de efectos adversos. Fischl en 1988 demostró la eficacia de una tableta de potencia doble diariamente (160 mg de TMP con 800 mg de SMX) siendo incluso más eficaz que la pentamidina siendo esta última mejor tolerada. La combinación TMP con SMX es mejor que la pentamidina en aerosol para la profilaxis secundaria. No hay diferencias en la supervivencia. Las reacciones adversas fueron más frecuentes con TMP/SMX pero terminaron por tolerarlo después de un tratamiento de desensibilización. La dapsona es otro fármaco de acción sistémica eficaz en ambas profilaxis. En el caso de otros regímenes profilácticos no existen datos suficientes para recomendarlos; incluyen pentamidina en aerosol por medios de otros sistemas de nebulización, pentamidina intravenosa en forma intermitente, ingestión de fármacos como pirimetamina y sulfadoxazina, clindamicina y primaquina y atovaquona orales así como trimetrexato intravenoso. ⁽²⁵⁾⁽²⁶⁾⁽²⁷⁾⁽²⁸⁾

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

CARACTERIZACION DE LA NEUMONÍA POR *Pneumocystis carinii* EN EL SERVICIO DE INFECTOLOGIA DEL HOSPITAL GENERAL DE MEXICO

METODOLOGIA

El presente estudio tiene las siguientes características: observacional, retrospectivo y descriptivo y incluye a todos los pacientes que ingresan al servicio de Infectología en un período de 12 meses y que tuvieron como principales características clínicas ser portadores de infección VIH SIDA y algún proceso infeccioso respiratorio que ameritará su ingreso para estudio y tratamiento.

Se incluyeron a 98 pacientes de ambos sexos con edad media de 32 años, previo consentimiento informado. Se realizó a todos y cada uno de ellos protocolo de estudio que incluye examen clínico, estudio radiológico, estudios paraclínicos y cultivos de esputo los cuales se obtuvieron por varias técnicas. Una vez realizado este protocolo inicial, se inicia terapia antimicrobiana empírica que es susceptible de ser modificada o confirmada en virtud de los resultados microbiológicos.

Los pacientes fueron sometidos a una entrevista inicial dirigida, con datos recolectados en una hoja de captura que incluye antecedentes ocupacionales, con especial interés en enfermedades pulmonares subyacentes, toxicomanías, síntomas iniciales de presentación clínica, evolución, etc (Se anexa el modelo de recolección de datos). La primera parte de la hoja de recolección de datos en llenada en una entrevista inicial y el resto de datos clínicos y paraclínicos, resultados en general se van anexando conforme la información esta disponible y al final se realiza un análisis integral de cada caso.

Posteriormente se procede a la realización de estudios radiológicos (tele radiografía de tórax y proyecciones laterales en el momento de su ingreso y al término del tratamiento con fines comparativos).

Con la valoración clínica y radiológica inicial se elabora un diagnóstico presuncional y se determina si debe iniciar tratamiento empírico antimicrobiano, si las condiciones del paciente son graves o si puede esperar a una corroboración etiológica basada en cultivos y tinciones especiales, mismas que deben ser tomadas preferentemente antes del inicio de la terapéutica antimicrobiana.

Por diferentes técnicas se obtiene esputo en todos los casos para realización de cultivos y tinciones. En el primer caso se realizan cultivo bacteriológico, micológico y de

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Lowestein Jensen. En el segundo caso, se realiza tinción de Gram, tinta china, Ziehl Nielsen y PAS/Giemsa (Si estas dos ultimas tinciones resultan sugerentes de infección por *Pneumocystis carinii* se realiza tinción argéntica. Los pacientes son observados estrechamente en su evolución clínica por 3 a 5 días por el inicio de la terapéutica empírica, la cual debe ser ratificada o modificada prontamente para garantizar la mejoría de los pacientes estudiados.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO
SERVICIO DE INFECTOLOGÍA
BASE DE CAPTURA DE DATOS
PROTOCOLO DE TESIS NEUMOPATÍAS MÁS FRECUENTES EN PACIENTES CON SIDA EN EL HOSPITAL
GENERAL DE MÉXICO. UN AÑO DE EXPERIENCIA

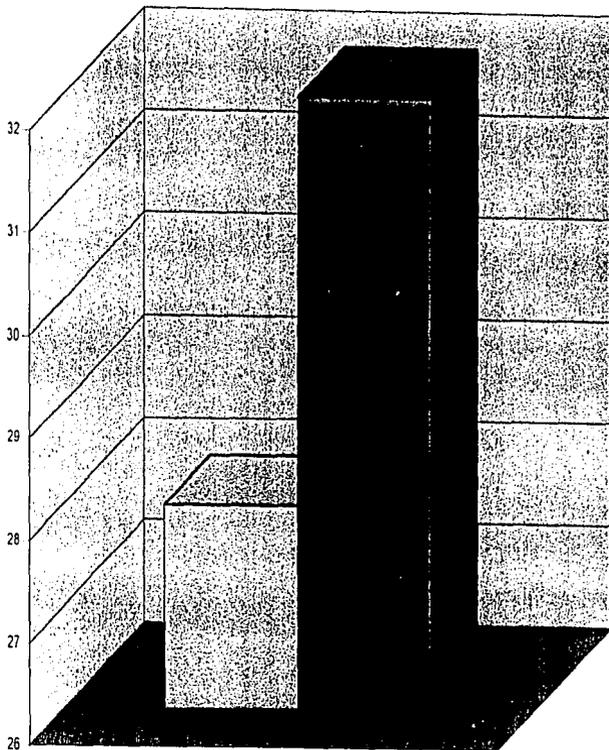
1. -Nombre
2. -Edad
3. -Antecedentes personales de importancia (anotar adelante tiempo de evolución)
 - 3.1. Tabaquismo
 - 3.1.1. Negativo
 - 3.1.2. Positivo
 - 3.2. Toxicomanías
 - 3.2.1. Negativo
 - 3.2.2. Positivo
 - 3.3. Exposición ocupacional
 - 3.3.1. Polvos industriales
 - 3.3.2. Asbesto
 - 3.3.3. fibra de vidrio
 - 3.4. Combe
 - 3.4.1. Positivo
 - 3.4.2. Negativo
 - 3.5. Tuberculosis pulmonar
 - 3.5.1. Demostrada y tratada
 - 3.5.2. Demostrada no tratada
 - 3.5.3. Negativo
4. -Ocupación
5. -Escala de Karnofsky previo a su ingreso)
6. -Estado nutricional
 - 6.1. Sin desnutrición
 - 6.2. Desnutrición leve
 - 6.3. Desnutrición moderada
 - 6.4. Desnutrición severa
7. -Enfermedades subyacentes
 - 7.1. Neoplasias
 - 7.2. Diabetes
8. -Diagnostico de infección VIH SIDA
 - 8.1. A su ingreso
 - 8.2. Menos de 1 año
 - 8.3. De uno a cinco años
 - 8.4. Más de 5 años
9. -Estadificación clínica
 - 9.1. Estadificación CDC 1993
 - 9.2. Estadificación clinica 1986 (IVC)
10. -Presentación clínica
 - 10.1. Dismea
 - 10.2. Fiebre
 - 10.3. Dolor torácico
 - 10.4. Taquipnea
 - 10.5. Tos
11. -Evolución clínica
 - 11.1. Aguda (menos de dos semanas)
 - 11.2. Subaguda (más de dos semanas)
12. -Exploración física
 - 12.1. Taquipnea
 - 12.2. Taquicardia
 - 12.3. Cianosis
 - 12.4. Otros (especificar)
13. -Estudios paraclínicos
 - 13.1. Hipoxemia leve (Grad. Aa <35mmhg)
 - 13.2. Hipoxemia moderada (35° 45mmhg)
 - 13.3. Hipoxemia severa (>45mmhg)
 - 13.4. Hipocapnia
 - 13.5. DHL (anotar valores)
14. -Estudios radiológicos
 - 14.1. Infiltrados difusos bilaterales
 - 14.2. Infiltrado difuso unilateral
 - 14.3. Nodulaciones
 - 14.4. Adenopatías mediastinales
 - 14.5. Neumotórax espontáneo

TESIS CON
FALLA DE PERSONA

- 14.6. Derrame pleural
- 14.7. Neumotoccele
- 14.8. Normal
- 15. -tratamiento
 - 15.1. Emprírico inmediato (al ingreso)
 - 15.2. Emprírico tardío (más de 48 hrs.)
- 16. -Uso de esteroides
 - 16.1. Sí
 - 16.2. No
- 17. -Resolución clínica
 - 17.1. Mejoría
 - 17.2. Defunción
- 18. -Cultivos:
 - 18.1. Bacteriano (anotar desarrollo)
 - 18.2. Micología (anotar desarrollo)
 - 18.3. Lowestein Jensen (anotar desarrollo)
- 19. -Tinciones
 - 19.1. Gram (anotar resultado)
 - 19.2. Ziehl Nielsen (anotar resultado)
 - 19.3. PAS (anotar resultado)
 - 19.4. Metenamina de plata (anotar resultado)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

DIAGNOSTICO DE SIDA EN RELACION A NEUMONIA



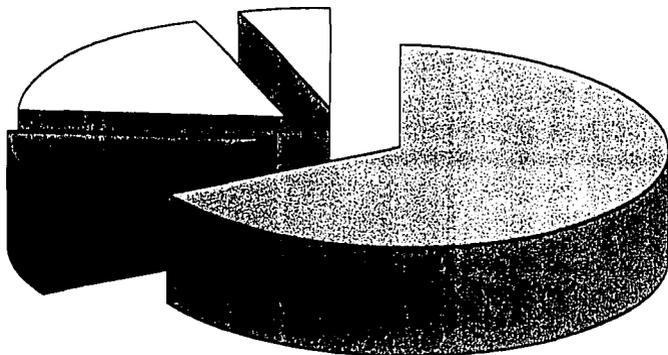
□ DEBUT

▒ INFECCION VIH YA CONOCIDA

INSTITUTO VENEZOLANO
DE INVESTIGACIONES
CIENTÍFICAS

32

NEUMONIAS ASOCIADAS A SIDA



TELEFON
FAMILIAR
NACIONAL

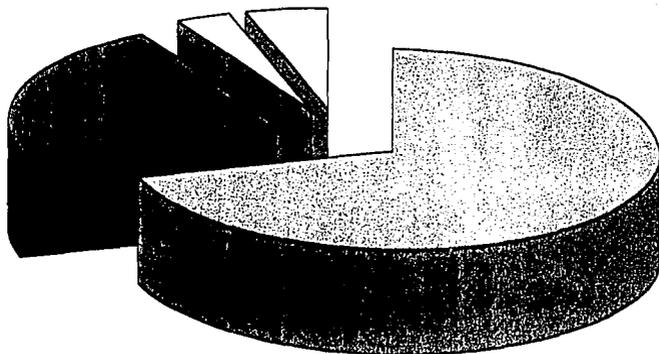
▨ PCP

■ BACTERIANAS

□ TB

▩ MICOTICAS

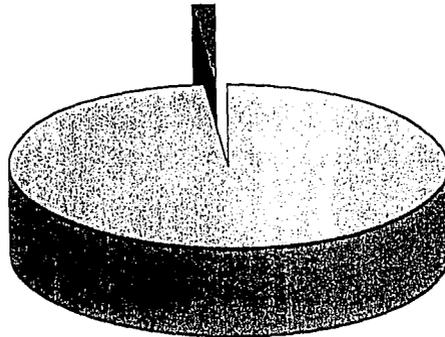
COINFECCIONES



- SOLO PCP
- BACTERIANA
- TUBERCULOSIS
- MICOTICA

TESIS 6001
FALL 1988
MICHIGAN

PRESENTACION DE LA NEUMONIA

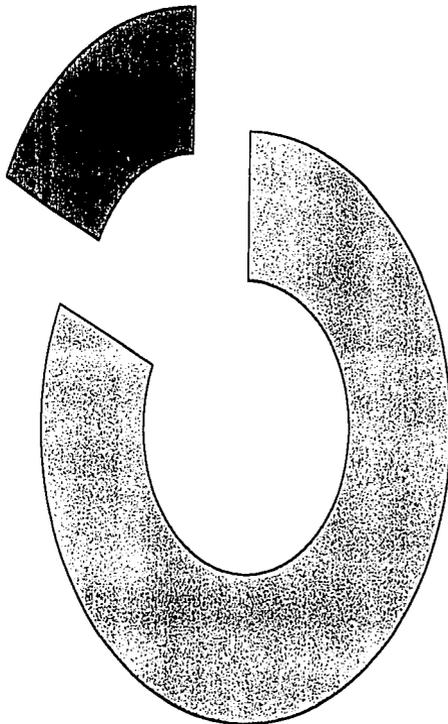


TESIS CON
FALLA DE CALIFICACION

▣ PRIMOINFECCION

■ RECIDIVA

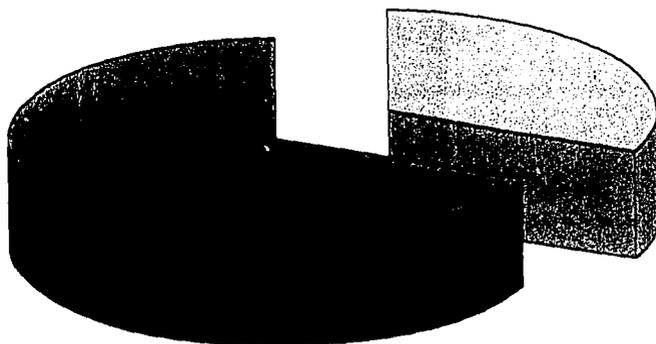
NEUMOCISTOSIS: DISTRIBUCION POR SEXO



TESIS CON
FALLA DE COCEN

VARONES
MUJERES

MORTALIDAD POR NEUMOCISTOSIS



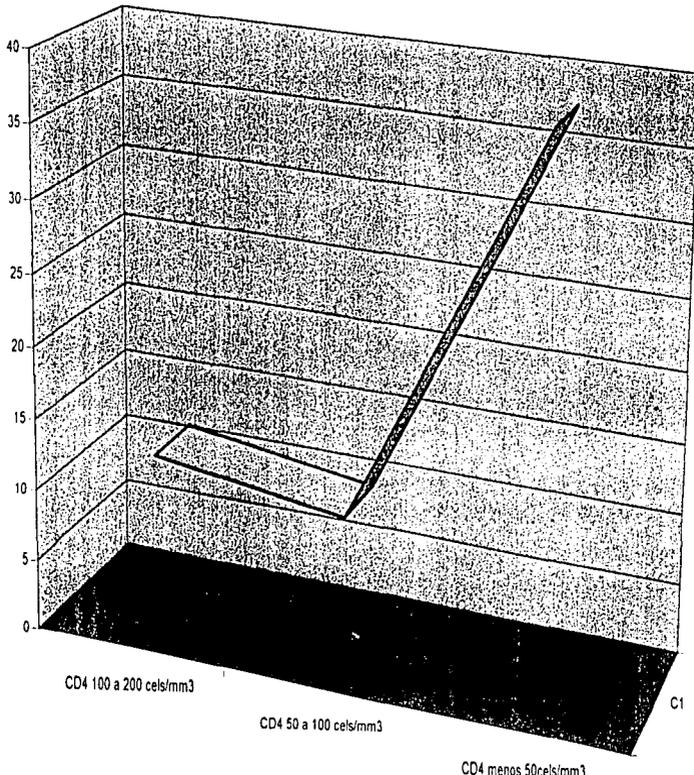
Fuente: Infectología HGM 2000

DEFUNCIONES

VIVOS

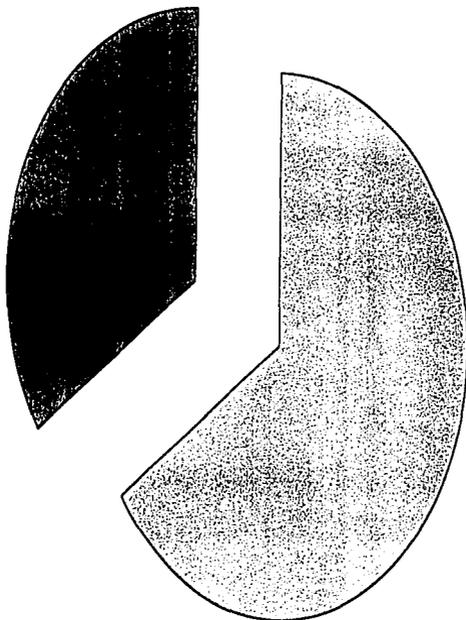
INSTITUTO DE INVESTIGACIONES
EN NEUMOLOGIA Y
TUBERCULOSIS

ESTADIFICACION AL MOMENTO DE LA NEUMONIA



1

TRATAMIENTO ANTIRETROVIRAL AL MOMENTO DE LA NEUMOCISTOSIS



□ CON TARAA
■ SIN TARAA

NEUMOCISTIS NO SAU
EN

NEUMOCISTIS NO SAU
EN

CARACTERIZACION DE LA NUEMOCISTOSIS EN EL SERVICIO DE INFECTOLOGIA HOSPITAL GENERAL DE MEXICO

RESULTADOS

En un periodo de 12 meses que abarcan del primero de enero al 31 de diciembre de 2002 fueron ingresados a la unidad de Infectología del Hospital General de México 98 pacientes con SIDA y enfermedad respiratoria. Todos los pacientes fueron incluidos en este estudio resultando 12 mujeres y 86 varones con una edad promedio de 32 años. Los pacientes que fueron ingresados a esta unidad que tenían el diagnóstico de SIDA (76%) (75 pacientes, 70 varones y 5 mujeres) y el resto (24%) durante su estancia hospitalaria fueron diagnosticados con SIDA basándose en pruebas de ELISA y Western Blot. No todos ellos estaban estatuificados según la clasificación CDC 1996 de acuerdo a carga viral y subpoblación CD4, solamente 60 pacientes (60%) contaban con estos estudios y prácticamente todos en clasificación C3. Los diagnósticos presuncionales de ingreso a la unidad de Infectología, están basados en la apreciación clínica de los médicos especialistas de la Consulta Externa resultando como sigue:

1) Neumonía por <i>P. carinii</i>	(61%)	(60 casos)
2) Tuberculosis pulmonar	(23%)	(22 casos)
3) Neumonía bacteriana	(14%)	(16 casos)
4) Neumonía micótica	(2%)	(3 casos)
5) Otros	(1%)	(2 casos)

Se analizará únicamente la información obtenida referente a SIDA asociado a neumonía por *Pneumocystis carinii*.

DELIMITACION DE LA MUESTRA

Se estudiarán 60 casos demostrados de neumocistosis de los cuales 11 casos son del sexo femenino y 49 casos son masculinos. Cuentan con edades promedio de 33.7 años. Treinta y dos pacientes con historia de SIDA de varios años (aproximadamente cuatro años en promedio) y los restantes 28 casos presentando neumocistosis como enfermedad definitoria del inicio de la enfermedad y debutando por tanto con SIDA. Cabe destacar que los 11 casos femeninos se encuentran en esta categoría y tres de los mismos corresponden a mujeres embarazadas (primer embarazo).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ANTECEDENTES PATOLÓGICOS DE IMPORTANCIA

Entre los antecedentes relevantes que pueden ser determinantes en la evolución y pronóstico de estos pacientes en el interrogatorio se encontraron los siguientes datos:

Tabaquismo positivo (44%), toxicomanías con el empleo de inhalantes (15%), neumopatías previas (exposición ocupacional, fibrosis pulmonar o infecciones recurrentes pulmonares) 5 y 11% respectivamente. Todos estos factores, como se ha revisado ya en el marco teórico, significan un factor de mal pronóstico por la baja reserva pulmonar independientemente de las alteraciones hormonales y celulares de la enfermedad de base (SIDA) ya que por sí mismas muestran alteraciones en el epitelio inflamatorio a nivel de la mucosa traqueobronquial, en los cilios y *per se* en la respuesta principalmente celular (macrófagos y neutrófilos). Influyeron en la mortalidad (19%) (20 pacientes) los cuales en su mayoría (18 pacientes) tenían cuando menos dos factores relevantes positivos durante el interrogatorio

CONDICIONES AL INGRESO A LA UNIDAD HOSPITALARIA

En cuanto a sus condiciones al ingreso a nuestra unidad de Infectología, dado que es un Hospital de concentración que atiende a la población sin seguridad social y bajo nivel socioeconómico y cultural, la gran mayoría de los pacientes ingresan con un índice de Karnosky (medición de la escala funcional de vida) menor de 50 puntos (76%). El restante 24% oscila entre una puntuación entre los 60 y 80 puntos. De manera particular observamos de manera proporcional por supuesto, mayor afectación de los varones en cuanto a escala funcional de vida y condiciones generales a su ingreso

De los sesenta casos estudiados, un poco más de la mitad están siendo tratados con tratamiento retroviral altamente efectivo establecido en la consulta externa de Infectología del HGM o bien en la Clínica Especializada Condesa. La totalidad de ellos, basado en tres drogas (inhibidores análogos de nucleótidos de transcriptasa reversa e inhibidores de proteasa). Once mujeres y 17 varones no tenían establecido tratamiento retroviral por que debutaron con las dos infecciones.

CUADRO CLINICO

La presentación clínica de los pacientes en general se presentó de la siguiente manera: 81% de todos los pacientes presentaron fiebre, 79% disnea progresiva de evoluciones variables pero en general al momento de su ingreso disnea severa, 78% de los pacientes presentan tos productiva y 19% dolor torácico. La sintomatología no resultaba específica para el diagnóstico diferencial por lo que muchas veces para emitir un diagnóstico presuncional para fines de este estudio, se echaron mano de los factores epidemiológicos y relevantes y de los estudios radiológicos de tórax. De manera retrospectiva. Podemos asegurar que los pacientes en quienes más tarde se corroboró pneumocistosis o tuberculosis activa fueron los pacientes con la sintomatología mas florida y estas mismas entidades fueron las causas de muerte en este grupo de pacientes.

TRATAMIENTO EMPIRICO

Debido a la alta sospecha de pneumocistosis, la mayoría de los pacientes recibieron tratamiento empírico con trimetoprim con sulfametoxazol 160/800 mgs cada 8 horas en fase intensiva por 21 días

RECOLECCION DE ESPECIMENES

La recolección de muestras de esputo fue obtenida de diferentes maneras: 42 pacientes fueron sometidos a fibrobroncoscopia, 46 pacientes fueron sometidos a lavado bronquial y a 12 pacientes se les realizaron técnicas de esputo inducido. Para considerar la muestra de esputo adecuada, se realiza un estudio inicial para determinar la presencia de al menos 10 células de epitelio bronquial, si cumplían este requisito eran procesadas con las técnicas habituales. En caso contrario eran remitidas por su nueva toma.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

DIAGNOSTICO MICROBIOLOGICO FINAL

Los diagnósticos finales los cuales fueron establecidos sobre la base de presentación clínica, antecedentes epidemiológicos, estudios radiológicos de tórax, cultivos y tinciones fueron como sigue:

- | | | |
|-----------------------------------|-------|--|
| 1) Neumonía por <i>P. carinii</i> | (60%) | (60 pacientes) |
| 2) Tuberculosis pulmonar | (13%) | (6 pacientes recientemente diagnosticados y 7 pacientes en reactivación) |
| 3) Histoplasmosis pulmonar | (5%) | (4 pacientes) |
| 4) Neumonía bacteriana | (4%) | (4 pacientes) |

Para establecer el diagnóstico de neumonía por *Pneumocystis carinii* es preciso demostrar formas trofozoitas en material bronquialveolar por las técnicas de PAS y Giemsa y corroboradas por metenamina argéntica. En caso de determinarse también la presencia de varios neutrófilos (material espumoso) era considerado marcador de mal pronóstico y como tal era reportado (Departamento de Citología y Anatomía Patológica Hospital General de México 2002).

Para determinar un caso de tuberculosis pulmonar el esputo eran procesado con la técnica de BAAR y tefido con tinción Ziehl Nielsen y se realizaba cultivo Lowenstein Jensen y BACTEC. Todos los casos fueron corroborados con estos dos métodos.

Para los casos de neumonía bacteriana demostrada en cuatro pacientes, se obtuvieron dos cultivos para *Pseudomona aeruginosa*, uno para *Klebsiella pneumoniae* y otro más para *Streptococcus pneumoniae*. Los demás desarrollos bacteriológicos no fueron considerados patógenos.

Para las neumonías micóticas, todas ellas causadas por *Histoplasma capsulatum*, se realizó examen directo e improntas de manera inicial y si se demuestran estructuras levaduriformes intracelulares principalmente dentro del polimorfonuclear, por técnica de Giemsa, se sembraban en medios selectivos Sabouroud o micosal agar y se mantenían en incubación por seis semanas. Dadas las características caprichosas de este hongo, solo logró demostrarse en el cultivo dos casos, pero basados en las tinciones iniciales y a la prueba terapéutica (itraconazol 200 Mg. por seis semanas) positiva es por lo que se incluyen como casos de histoplasmosis pulmonar. Cabe comentar que uno de estos casos se demostró como histoplasmosis diseminada. (Departamento de Micología HGM 2001)

COINFECCIONES

Se pudo demostrar infecciones agregadas o simultáneas en este grupo específico de pacientes ya como se ha comentado en párrafos previos. Las muestras se cultivaron en diferentes medios de cultivo microbiológicos lo que permite determinar la presencia de varios agentes etiológicos de manera simultánea que causaron la infección respiratoria. Los resultados fueron los siguientes:

Infección por *Pneumocystis carinii* únicamente

42 casos

Infección bacteriana asociada

- Pseudomona aeruginosa*
- Streptococcus pneumoniae*
- Staphylococcus aureus*
- Leuconostoc sp*

5 casos

5 casos

2 casos

1 caso

Tuberculosis asociada

- Reactivación

2 casos

Infecciones micóticas asociadas

- histoplasmosis

3 casos

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

FACTORES PRONOSTICOS

Para el caso particular de neumonía por *Pneumocystis carinii* se estudiaron de manera especial algunos factores considerados de mal pronóstico para su evolución siendo estos los siguientes:

- a) Deshidrogenasa láctica en suero incrementada. Considerada esta enzima como marcador de daño tisular, encontramos en todos nuestros pacientes valores extremadamente altos (en las determinaciones basales todos por arriba de 600 Uis y en los controles con incrementos progresivos basándose en evolución y gravedad reportándose como dato anecdótico determinaciones de 2900 y 3500 Uis en pacientes que incluso fallecieron.
- b) Hipoxia severa (18%). Este factor muy relacionado con la mortalidad y con la decisión terapéutica de inicio de esteroides
- c) Presencia de polimorfonucleares en líquido bronquioalveolar. Bien establecido como factor de pésimo pronóstico. De los casos que fallecieron (19 pacientes por pneumocistosis) 14 casos tenían en el frotis gran cantidad de polimorfonucleares rodeando al trofozoito de *Pneumocystis carinii*. (Más de 10 polimorfonucleares). No se realiza estudio de control, sin embargo la persistencia de estas células también es un indicador de reinfección o reactivación
- d) Asistencia mecánica ventilatoria. Solamente 2 pacientes ameritaron ventilación mecánica artificial y ambos sobrevivieron. Estos pacientes no tenían en lavado bronquioalveolar polimorfonucleares de lo cual asume su evolución hacia la mejoría y su rápida extubación. Se requirieron en los dos casos inicio de esteroides sistémicos por hipovolemia severa.
- e) Enfisema subcutáneo Se presentó enfisema subcutáneo en tres pacientes en uno de los cuales progreso hasta su forma severa de neumomediastino y neumotórax espontáneo. Aunque se ha considerado por muchos autores como indicio de mal pronóstico, los pacientes que lo presentaron en este estudio sobrevivieron en su totalidad.

ESTADIFICACION

De los 60 casos de pneumocistosis solamente 49 casos están estadificados sobre la base de subpoblación CD4. Basados en la literatura mundial que determina que con un recuento linfocitario menor de 200 células CD4 por milímetro cúbico la posibilidad de presentar infecciones oportunistas en este caso neumonía por *Pneumocystis carinii*, los datos obtenidos quedan como sigue:

1) CD4 entre 100 y 200 células por mm ³	10 pacientes
2) CD4 entre 50 y 100 células por mm ³	8 pacientes
3) CD4 menos de 50 células por mm ³	42 pacientes

TRATAMIENTO DEFINITIVO

Una vez demostrada la infección por *Pneumocystis carinii* está plenamente justificado administrar a los 60 casos trimetoprim con sulfametoxazol a razón de 5 y 15 mgs respectivamente de acuerdo a peso ideal por 21 días en la fase intensiva de tratamiento y más tarde con profilaxis secundaria hasta que en un seguimiento médico posterior estuviera justificada la suspensión de la profilaxis (cuenta de CD4 por arriba de 200 células por mm³). No es posible realizar en nuestro medio alguno otra forma de tratamiento de las ya descritas (dapsona, primaquina, etc) por los costos y dificultad en la disponibilidad de los mismos.

Siete pacientes resultaron ser alérgicos a TMP con SMX por lo cual se realizó también protocolo de desensibilización del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias.

En aquellos casos en los cuales se determinó alguna otra etiología se les administró el tratamiento correspondiente. Para las infecciones bacterianas se utilizaron cefalosporinas de cuarta generación o cefalosporinas antipseudomonaes por tres o cuatro semanas o bien quinolonas. Para las infecciones micóticas se utilizó itraconazol 100 mgs cada 12 horas por 16 a 24 semanas. Para las infecciones tuberculosas se utilizó el esquema antituberculoso basado en cuatro drogas (etambutol, rifampicina, isoniacida y pirazinamida)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

USO DE ESTEROIDES Y VENTILACIÓN MECÁNICA

Por su estado de gravedad (insuficiencia respiratoria progresiva), elevación progresiva de DHL sérica, hipoxia sostenida en las gaseometrías arteriales y determinación de neutrófilos en lavado bronquial fue necesario la administración de esteroides sistémicos (metilprednisolona e hidrocortisona) a 11 pacientes y tres de ellos requirieron ventilación mecánica asistida. De los 19 casos que fallecieron, cuatro estaban siendo tratados con esteroides sistémicos y solamente una de los casos que requirió apoyo mecánico ventilatorio falleció.

MORTALIDAD

El promedio de hospitalización en nuestros pacientes es de aproximadamente 24 días de estancia. La mortalidad observada en este tiempo de estudio es alta reportándose 19 defunciones y 41 casos sobrevivieron. En un seguimiento a un año posterior de su egreso ninguno de estos pacientes reingresó por la misma causa (infección respiratoria).

Finalmente debemos considerar que el rango de mortalidad durante este año de estudio fue del 19 al 20% (20 pacientes) considerando como principales causas de mortalidad la neumocistosis (78%) y la tuberculosis (22%). Para neumocistosis debemos considerar como principales marcadores de mal pronóstico determinaciones seriadas de DHL séricas muy altas, presencia de más de 10 polimorfonucleares en material bronquial, enfermedad avanzada y ausencia de tratamiento retroviral. De estos 20 casos, 18 varones y dos mujeres, de estas últimas consideramos ya que ambas estaban embarazadas, el factor embarazo como un condicionante adicional de inmunosupresión, lo que determinó la muerte de estas pacientes.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

CARACTERIZACION DE LA NEUMONIA POR *Pneumocystis carinii* EN EL SERVICIO DE INFECTOLOGIA DEL HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO

CONCLUSIONES

- 1.- La neumonía por *Pneumocystis carinii* es muy frecuente en nuestro medio incluso en el momento del estudio más que la tuberculosis pulmonar
- 2.- Se presenta con recuentos celulares inferiores a 200 células por mm³ lo que corresponde a la revisión de la literatura mundial, pero en la población estudiada encontramos como dato fundamental un recuento menor de 50 células (42 casos de 60 estudiados).
- 3) La alta sospecha de neumocistosis permite iniciar un tratamiento agresivo inicial y continuar con el mismo una vez que se ha corroborado con estudios histopatológicos y tinciones, factores que posiblemente permitieron, en este estudio, modificar la mortalidad.
- 4) Se pueden determinar, dentro del protocolo de estudio índices de mal pronóstico ya bien documentados en la literatura mundial (enfermedad avanzada, Karnosky bajo, neumopatía subyacente, hipoxia persistente, lavado enzimático, presencia de neutrófilos en lavado bronquial, uso de esteroides y ventilación mecánica y confecciones.) En este estudio, los únicos marcadores constantes de mal pronóstico fueron CD4 menores de 50 células por mm³, presencia de neutrófilos en lavado bronquial y Karnosky bajo los cuales estaban presentes en todos los pacientes que fallecieron.
- 5) Debemos sospechar coinfecciones en estos pacientes en quienes la alteración humoral y celular tan grave presente en SIDA predisponen no solamente a infecciones oportunistas sino también a reactivaciones de infecciones previas, infecciones virales y bacterianas asimismo por agentes atípicos. La frecuencia está reportada en el ámbito mundial en 20% aproximadamente. En nuestro hospital, para el año 2000 está calculada en 10.8% (Infección bacteriana agregada 7.8%, tuberculosis 1.2%, micosis pulmonar 1.3%, neumocistosis puras 89.2%.
- 6) La profilaxis primaria y secundaria en este tipo de pacientes es fundamental. Los regímenes terapéuticos basados en TMP con SMX son eficaces en nuestros pacientes. Todos los pacientes que sobrevivieron (41 casos) recibieron al egreso profilaxis secundaria y a un año después no habían presentado reactivaciones.
Se suspenden las profilaxis secundaria hasta que los recuentos linfocitarios CD4 se encuentren por arriba de 200 células

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

BIBLIOGRAFÍA

- 1) Stringer JR, Walcer PD. Molecular biology and epidemiology *Pneumocystis carinii* infection in AIDS. *AIDS*. 1996;10:361-367
- 2) Pfaller FJ, Delaney KM. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *N Eng J Med* 1998;338:803-860
- 3) Mazars E, Guyot K. Isoenzymic diversity in *Pneumocystis carinii* from rats, mice and rabbits. *J Infect Dis* 1997;175:655-660
- 4) Keely SP, Stringer JR. Genetic variation among *Pneumocystis carinii* hominis isolates in recurrent pneumocystosis. *J Infect Dis* 1995;172:595-598
- 5) Keely SP, Stringer JS. Sequences of *Pneumocystis carinii* species hominis strain associated with recurrent pneumonia vary at multiple loci. *J Clin Microbiol* 1997;35:2795-297
- 6) Batani SD. Ultrastructural morphology of intermediate forms as forms suggestive of conjugation in the life cycle of *Pneumocystis carinii*. *J Parasitol* 1996;82:163-171
- 7) Buffalo JJ. *Pneumocystis carinii* cell structure. Walker PD. New York: Marcel Dekker; 1999:25-42
- 8) Cushion MT. Idem
- 9) Ludgreen B, Elvin E. Transmission of *Pneumocystis carinii* from patients to hospital staff. *Thorax* 1997;52:422-424
- 10) Olsson M, Elvin E. A rapid and simple nested PCR assay for detection of *Pneumocystis carinii* in sputum samples. *Scan J Infect Dis* 1996;28:597-600
- 11) Chen FX, Ryan PA. Characteristic of acquired immunodeficiency syndrome in adults patients. *Ann Intern Med* 1984;100:163-167
- 12) Laing R, Bette R. Features and outcome of *Pneumocystis carinii* pneumonia according to risk category for HIV infection. *Sean J Infect Dis* 1998;137:1268-1274
- 13) Gyzan S, Paradis IL. Unexpectedly high incidence of *Pneumocystis carinii* infection after expositions. *Am Rev Respir Dis* 1988;137:1268-1274
- 14) Angelici E, Contini C. Reduction of plasminogen activator and plasminogen levels by macrophages in control subjects and patients AIDS. *AIDS* 1996;10:283-290
- 15) Zamman MK, White DA. Serum lactate dehydrogenase levels and *Pneumocystis carinii* pneumonia. Diagnostic and prognostic significance. *Am Rev Respir Dis* 1988;137:796-800
- 16) Benson CA, Spears J. Combined APACHEII score and serum lactate dehydrogenase as predictors of hospital mortality caused by first episode *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1991;144:319-323
- 17) Chary-Reddy S. Identification of extrapulmonary *Pneumocystis carinii* in immunocompromised patients by PCR. *J Clin Microbiol* 1996;34:1660-1665
- 18) Aslanzadeh J, Stelmach PS. Detection of *Pneumocystis carinii* with direct fluorescence antibody and calcofluor white stain. *Infection* 1996;24:248-250
- 19) Radio SJ, Hansens J. Immunohistochemistry of *Pneumocystis carinii* infection. *J Clin Microbiol* 1997;35:830-835
- 20) Bartlett M, Sten H. Detection Of *Pneumocystis carinii* DNA in air samples: Likely environmental risk to susceptible persons. *J Clin Microbiol* 1997;35:2511-2513
- 21) Gagliardi AJ, Stower. Endobronchial *Pneumocystis carinii* infection in patient with acquired immune deficiency syndrome. *Chest* 1987;91:963-964
- 22) O'Brien RF. In search of shortcuts. Definitive and indirect test in the diagnosis of *Pneumocystis carinii* pneumonia in AIDS. *Am Rev Respir Dis* 1998;139:1524-1527
- 23) Klien NC, Davidson PR. Trimethoprim-sulfamethoxazole versus pentamidine for *Pneumocystis carinii* pneumonia patients. Results of a large prospective randomized treatment trials. *AIDS* 1992;6:301-302
- 24) Fallon J, Kowas J. Treatment of *Pneumocystis carinii*. *Ann Intern Med* 1999;120:245-255
- 25) Black JR, Feinberg FT. Clindamycin and primaquine therapy for mild-to-moderate episodes of *Pneumocystis carinii* in patients with AIDS. *Clin Infect Dis* 1999;98:905-913
- 26) Donh MN, Weinberg W. Oral atovaquona compared with intravenous pentamidine for *Pneumocystis carinii* in patients with AIDS. *Ann Intern Med* 1994;121:174-180
- 27) Bozzette SA, Sattler FF. A controlled trial of early adjunctive treatment with corticosteroids for *Pneumocystis carinii* in the acquired immunodeficiency syndrome. *N Eng J Med* 1998;323:1451-1457
- 28) Bonifaz A. *Micología Médica Básica*. Méndez Editores 2002:353-360

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

- 29) Ahmad M, Mehta N *Pneumocystis carinii* in pregnancy. *Chest* 2001;120:2001-2011
- 30) Centers of Disease Control. Recommendations for prophylaxis against *Pneumocystis carinii* pneumonia for adults and adolescents infect with human immunodeficiency syndrome MMWR 2002
- 31) Stein M, O'Sullivan. Causes of death in person with human immunodeficiency virus infection. *Amm J Med* 1992;93:387-390
- 32) Daley CL. Pyogenic bacterial pneumonia in the acquired immunodeficiency syndrome *J Thorac Imaging* 1991;6:36-42
- 33) Bernstein J, Krieger B. Bacterial infection in the acquired immunodeficiency syndrome. *J. Inf Dis* 1985;4:472-475
- 34) Barcellini W, Rizzardi GP. TH1 and TH2 cytokine productions by peripheral blood mononuclear cells from HIV infected patients *AIDS* 1994;8:757-762
- 35) Pantaleo G, Koenig F. Defective clonogenic potential CD8 T lymphocytes in patients with AIDS *J Immunol* 1990;144:1696-1704
- 36) Ballet JJ, Sulcebe G. Impaired antipneumococcal antibody responses with AIDS related persistent generalized lymphadenopathy. *Clin Exp Immunol* 1987;68:479-487
- 37) Lane HC, Masur H. Abnormalities of B-cells activation's and immunoregulation in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1983;309:453-458
- 38) Scott ME, Landay AL. In vivo decrease in the expression of complement receptor 2 on B cells in HIV infection. *AIDS* 1993;7:37-41
- 39) Ellis M, Gupta S. Impaired neutrophil function in patients with AIDS of AIDS-related complex. *J Infect Dis* 1998;158:1268-1275
- 40) Moore RD, Keruly L. Neutropenia and bacterial infection in acquired immunodeficiency syndrome. *Arch Intern Med* 1995;155:1965-1970
- 41) Witt DJ, Craven DF. Bacterial infections in adults patients with acquired immune deficiency syndrome in AIDS-related complex. *Am J Med* 1987;82:900-906
- 42) Charson RE. Bacterial pneumonia in patients with human immunodeficiency virus infection *Sem Respir Dis* 1989;4:133-138
- 43) Amorosa JK, Hahass RG. Radiologic distinction of pyogenic pulmonary infection from *Pneumocystis carinii* pneumonia in AIDS patients. *Radiology* 1990;175:721-724
- 44) Sharma AM. Pulmonary manifestation of typhoid fever. *Chest* 1992;101:1144
- 45) Slater LN, Welch DF. A new recognized fastidious gram-negative pathogens as a cause of fever and bacteremia *N Engl J Med*. 1990;323:1587.
- 46) Ho DD, Pomeranz RJ. Pathogenesis of infections with human immunodeficiency virus *N Engl Med* 1987;278-286

TESIS CON
 FALLA DE ORIGEN