



Universidad de Ciencias Médicas de Ciego de Ávila
Hospital Universitario “Dr. Antonio Luaces Iraola”



Título: Características clínicas y epidemiológicas de pacientes con sida sospechosos de Neumonía por *Pneumocystis jirovecii* en la provincia de Ciego de Ávila

Autor: Dr. Pedro Aquiles Guardado Córdoba.

Tutor: Dr. Fernando Antonio Díaz Mizos.

Asesores:

Dra. Belkys Toledo Franco.

Dra. Maité Sosa Jiménez.

Tesis para optar por el Título de
Especialista de Primer Grado en Medicina Interna

Ciego de Ávila
2010



PORTADILLA

Autor:

Pedro Aquiles Guardado Córdova.

Doctor en Medicina.

Especialista de Primer Grado en Medicina General Integral.

Residente de Medicina Interna.

Tutor:

Fernando Antonio Díaz Mizos.

Doctor en Medicina.

Especialista de Primer Grado en Medicina Interna.

Profesor Auxiliar de Medicina Interna.

Máster en Infectología y Enfermedades Tropicales.

Asesores:

Belkys Toledo Franco.

Especialista de Primer Grado en Medicina General Integral.

Especialista de Primer Grado en Geronto-Geriatría.

Profesora Instructora de Geronto- Geriatria.

Máster en Longevidad Satisfactoria.

Maité Sosa Jiménez.

Especialista de Primer Grado en Medicina Interna.

Profesora Instructora de Medicina Interna.

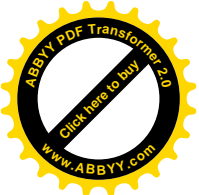
Máster en Longevidad Satisfactoria.



PENSAMIENTO

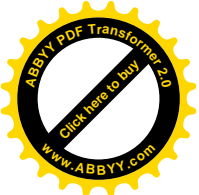
El arte de la medicina constituye un desafío constante y raras veces, o nunca, se logra dominarlo por completo.

G. Zuidema



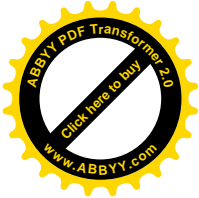
DEDICATORIA

A todo el pueblo cubano por su ejemplo de solidaridad, resistencia y dignidad; en ESPECIAL a los profesores que constantemente enseñan sus experiencias y conocimientos, nos dan aliento de seguir, y a todos los que de una y u otra manera han colaborado con este trabajo.



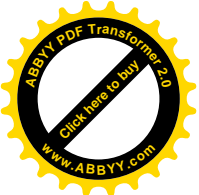
AGRADECIMIENTOS

A mi familia por su amor incondicional mis profesores y compañeros por todo el apoyo que me han brindado en cada etapa de mi vida como profesional y en lo personal; sobre todo, a Dios del bien todopoderoso por cada aliento que me da día a día.



ÍNDICE

Introducción.....	1
Objetivos.....	4
Marco Teórico.....	5
Método.....	32
Análisis y Discusión de los Resultados.....	38
Conclusiones.....	47
Recomendaciones.....	48
Referencias Bibliográficas.....	49



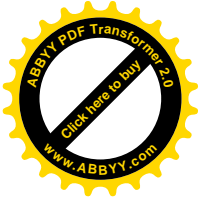
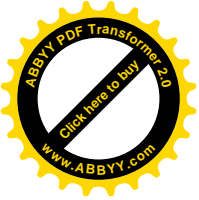
RESUMEN

Con el objetivo de describir las características clínicas y epidemiológicas de la Neumonía por *Pneumocystis jirovecci* en adultos portadores del Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH), se realizó un estudio observacional descriptivo de corte transversal en los Hospitales de Ciego de Ávila y Morón desde enero de 2007 hasta diciembre de 2008.

El Universo estuvo constituido por los pacientes portadores del VIH con diagnóstico sospechado de Neumonía por *Pneumocystis jirovecci* y la Muestra quedó conformada por 18 enfermos

La Neumonía por *Pneumocystis jirovecci* se presentó con mayor frecuencia entre los 25 y los 34 años (61,1%), en la raza blanca (44,4%) y en el sexo masculino (27,7%). El 77,7% de los pacientes presentó Conteo de Células CD4 positivas inferior a 200 células por mm³ y dentro de las manifestaciones clínicas prevaleció la tos seca y la disnea (100% en ambos casos). El 66,6% de los encuestados padeció otras infecciones oportunistas asociadas. El 50 % de los casos mostró Radiografías de tórax normales y en el 100% los niveles sanguíneos de la enzima Deshidrogenasa Láctica (LDH) estuvieron elevados. En el 100% de los pacientes la complicación más frecuente fue la Hipoxemia. El 72,2% de los enfermos se encontraba bajo Tratamiento Antirretroviral Altamente Efectivo (TARVAE) y el 88,8% de los casos tuvo una respuesta favorable al tratamiento antimicrobiano.

Palabras Claves: Neumonía por *Pneumocystis*, Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida

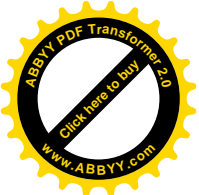


INTRODUCCIÓN

La Neumonía por *Pneumocystis carini*, conocida en el argot médico como PCP (por sus siglas en inglés), es la infección oportunista más común en pacientes infectados con el VIH. Las siglas PCP, condenadas por el tiempo, siguen siendo usadas en la práctica clínica. *Pneumocystis* es un género de hongo intracelular encontrado en el tracto respiratorio de muchos mamíferos y humanos. El microorganismo fue descrito primeramente por Chagas en 1909 y pocos años más tarde por Delanões, quien finalmente lo nombró con el apellido del Dr. Carini después de que éste lo aislara en ratas infectadas. Posteriormente el Dr. Otto Jirovec y su grupo aislaron el microorganismo en humanos y así el agente causal de la Neumonía por *Pneumocystis* fue renombrado como *Pneumocystis jirovecci*. (1, 2)

Durante la Segunda Guerra Mundial se reportaron por primera vez en Europa Central y Oriental casos de Neumonía Intersticial causadas por este patógeno en niños prematuros y severamente malnutridos. Antes de los años 80 del siglo veinte, se diagnosticaban menos de 100 casos de Neumonía por *Pneumocystis* anualmente en los Estados Unidos. La enfermedad se presentaba en individuos inmunocomprometidos, a saber, pacientes con cáncer bajo régimen de Quimioterapia y receptores de trasplante de órganos sólidos que recibían agentes inmunosupresores en su tratamiento. En 1981 los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) reportaron Neumonía por *Pneumocystis* en cinco varones homosexuales previamente sanos residentes en Los Ángeles, California. Esto condujo al descubrimiento del Síndrome de Inmodeficiencia Humana (SIDA) y abrió una nueva era en el capítulo de las enfermedades infecciosas. (3, 4, 5)

Pneumocystis jirovecci es hoy uno de los tantos microorganismos causante de infecciones oportunistas amenazantes para la vida en pacientes con infección avanzada por VIH. En la primera década de la epidemia por este virus se reportaron más de 100 000 casos de Neumonía por *Pneumocystis* en los Estados Unidos, en ausencia de otras causas de inmunosupresión. (6)

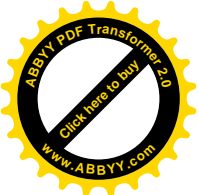


La enfermedad se desarrolla en condiciones de afectación de la inmunidad celular y humoral en el huésped. Una vez inhalado, el microorganismo se adhiere a los alveolos y se inicia una replicación incontrolada porque los macrófagos alveolares activados son incapaces de erradicar a los *Pneumocystis* en ausencia de células CD4 positivas. Aumenta la permeabilidad alveolo-capilar y ocurren cambios fisiológicos que incluyen hipoxemia, alcalosis respiratoria y alteraciones de las capacidades pulmonares total y vital. Para el diagnóstico se requiere de un examen microscópico para la identificación del germen en una muestra de esputo, líquido bronco-alveolar o tejido pulmonar, pues no se ha logrado cultivar el *Pneumocystis* en ningún medio de cultivo. (7, 8, 9)

Antes del uso generalizado de la profilaxis para la Neumonía por *Pneumocystis*, la frecuencia de la infección por este germen solía ser bastante elevada (hasta un 88%). Hoy día con el uso rutinario de la profilaxis, este tipo de neumonía es muy rara en los receptores de trasplante de órganos sólidos y ha disminuido significativamente en pacientes infectados con el VIH, más aún con el uso de la Terapia Antirretroviral Altamente Efectiva (TARVAE). A pesar de esto, la Neumonía por *Pneumocystis* es aún la infección oportunista más frecuente en pacientes con VIH. La prevalencia mundial de los cuadros neumónicos causados por este agente es muy difícil de estimar, teniendo en cuenta que para su diagnóstico definitivo confirmado se requiere del acceso a una atención médica moderna, no disponible en todo el mundo. (10)

En Cuba no hay estadísticas sobre la incidencia de Neumonía por *Pneumocystis* aunque sabemos que el número de pacientes portadores del Virus de la Inmunodeficiencia Humana ha aumentado considerablemente, de manera que en el año 1990 la incidencia reportada fue de solo 28 casos y en 2008 alcanzó la cifra de 458 casos lo que presupone que el número de enfermos con Infecciones Oportunistas en general y con Neumonía por *Pneumocystis jirovecii* en particular, también haya aumentado. No obstante, la situación es difícil de evaluar dadas las dificultades para el diagnóstico definitivo de esta infección. (11)

En Ciego de Ávila después de la descentralización del manejo del paciente con VIH/SIDA, nos hemos enfrentado por primera vez al desafío que plantea el



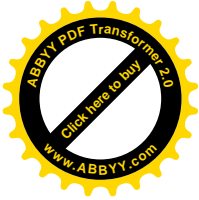
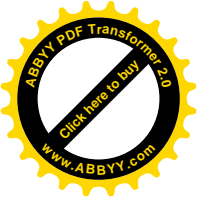
diagnóstico y tratamiento de la Neumonía por *Pneumocystis jirovecii*. Como se adolece de los medios para la confirmación microscópica del agente causal, el diagnóstico de presunción se sustenta en el cuadro clínico, los datos de laboratorio y el patrón radiológico de la enfermedad. Sobre esta base se inicia el tratamiento con las drogas de elección a todos los casos con criterios para su uso.

Problemática:

La ausencia de investigaciones en la provincia de Ciego de Ávila que reflejen el comportamiento de la Neumonía por *Pneumocystis* en cuanto a sus características clínicas, humorales y epidemiológicas así como la respuesta al tratamiento, motivó la realización de este estudio a fin de obtener una perspectiva de trabajo futura para el manejo de esta infección oportunista que muestra un alto índice de presentación, a pesar del tratamiento antirretroviral, en el paciente portador del VIH.

Pregunta de Investigación:

¿Cuál será el comportamiento de la Neumonía por *Pneumocystis* en los pacientes portadores del VIH en la provincia de Ciego de Ávila?



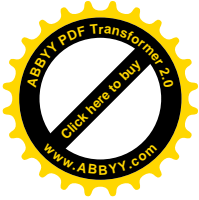
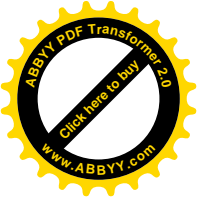
OBJETIVOS

I. General

1. Describir el comportamiento clínico y epidemiológico de la Neumonía por *Pneumocystis jirovecii* en adultos portadores del Virus de Inmunodeficiencia Humana, ingresados en los Hospitales de Ciego de Ávila y Morón desde enero de 2007 hasta diciembre de 2008.

II. Específicos

1. Distribuir la muestra de estudio según edad, grupo racial y sexo.
2. Determinar las principales manifestaciones clínicas de los pacientes estudiados.
3. Describir los resultados de los medios diagnósticos en los pacientes estudiados atendiendo a:
 - a) Conteo de Células T CD4 positivas.
 - b) Patrón Radiológico predominante.
 - c) Niveles de LDH en sangre.
4. Distribuir los casos en estudio según tratamiento antirretroviral altamente efectivo (TARVAE).
5. Determinar el comportamiento de otras infecciones oportunistas en los pacientes estudiados.
6. Caracterizar las complicaciones más frecuentes en estos pacientes.
7. Determinar la respuesta al tratamiento antimicrobiano.



MARCO TEÓRICO

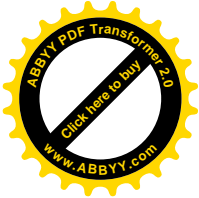
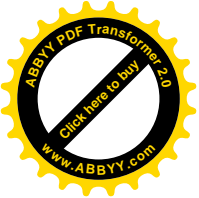
Historia y Características del Agente Biológico.

La identificación y clasificación completa del *Pneumocystis* tomó muchas décadas. Los primeros reportes se remontan a los albores del siglo XX con los trabajos de Carlos Chagas y Antonio Carini. Ambos investigadores creyeron que habían identificado nuevas formas de tripanosomas. Años más tarde, Delanoës reconoció que Chagas y Carini habían descubierto una nueva especie con un tropismo único para el pulmón: el *Pneumocystis carini*. (12)

La clasificación taxonómica del *Pneumocystis* fue debatida durante algún tiempo. Inicialmente fue confundido con un tripanosoma y posteriormente con un protozoo. Se clasificó como protozoo atendiendo a las características morfológicas de la pequeña forma trófica, la forma quística más grande, el desarrollo de hasta ocho progenies dentro del quiste, la ruptura del quiste para liberar nuevas formas tróficas y la respuesta a tratamientos útiles contra protozoarios. (13)

En 1988 el análisis del Ácido Ribonucleico (ARN) de una pequeña subunidad ribosomal en un caso de Neumonía por *Pneumocystis*, estableció una conexión filogenética con el reino de los hongos. Desde entonces, toda la información genómica subsecuente ha corroborado la pertenencia del *Pneumocystis* a los Hongos Ascomycetous. La secuencia de pares de bases de su Ácido Desoxiribonucleico (ADN) mitocondrial, contiene genes de subunidades de NDH deshidrogenasa y subunidades de citocromo oxidasa, lo que muestra una similitud del 60% con los hongos y solo de un 20% con los protozoarios. La Dihidrofolato reductasa (DHFR) del *Pneumocystis*, al igual que en los hongos, es una enzima única con peso molecular más bajo que la actividad doble de la Timidilato sintetasa-DHFR de los protozoos. Por último el *Pneumocystis* tiene afinidad por tinciones para hongos y su estructura se parece más a estos, aunque no crezca en los medios en que usualmente éstos se cultivan. (13,7, 8)

Los *Pneumocystis* han sido identificados virtualmente en todas las especies de mamíferos. En el ser humano los estudios serológicos han demostrado una



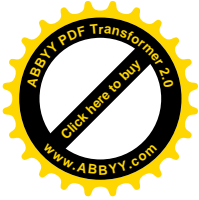
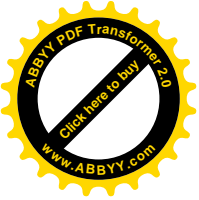
seropositividad casi universal en las poblaciones estudiadas a la edad de dos años. Los Pneumocystis son una familia de microorganismos con características genéticas propias y son huésped-específicos. Por ejemplo, el Pneumocystis que infecta los humanos no puede infectar a las ratas y viceversa. La razón para esta rigurosa especificidad al huésped aún no está clara. (14, 15)

Cuando la Reacción en Cadena de la Polimerasa (RCP) ha sido aplicada a pacientes con Neumonía por Pneumocystis, solo se ha encontrado *P. jirovecci* y por esa razón la especificidad del nombre de la especie adquiriría importancia sólo si se encuentran especies adicionales de Pneumocystis que sean capaces de infectar al hombre. (16, 17, 18)

El mayor obstáculo para estudiar el Pneumocystis es la incapacidad para alcanzar un crecimiento sostenido de este microorganismo fuera del pulmón del huésped. Muchos investigadores han intentado cultivarlo usando técnicas diversas pero ninguno ha tenido éxito. La utilización de sistemas libres de células que usan medios para crecimiento de protozoos, bacterias y hongos, así como la aplicación de sistemas de cultivo de tejidos con variedades de líneas celulares, no han tenido ningún éxito. Los intentos para estimular el ambiente intraalveolar y para suplementar los medios con numerosos aditivos (surfactante, homogeneizados de pulmón, varios compuestos químicos) también han sido inútiles. Hasta que el microorganismo pueda ser cultivado *in vitro*, el modelo de Neumonía por Pneumocystis de animal infectado seguirá siendo fuente de estudio. (18)

El Pneumocystis habita primariamente como un patógeno alveolar sin invadir el huésped. En raros casos se disemina en el contexto de una inmunosupresión severa subyacente o de una infección incontenible. Este microorganismo se desarrolla en tres estadios morfológicos distintos:

1. Esporozoito: forma prequística que atraviesa por tres estadios: precoz, intermedio y tardío.
2. Trofozoito: pequeñas formas tróficas extraquísticas de 1 a 4 μm de diámetro que representan un estadio intermedio entre las otras formas.
3. Quiste: de forma esférica o semilunar, con diámetro 5- 8 μm y varios cuerpos intraquísticos o esporas.

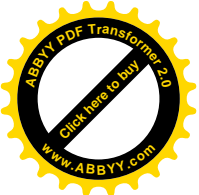


Las formas tróficas son predominantemente haploides, aunque también existen formas diploides, mientras que el quiste contiene dos, cuatro u ocho núcleos. (18,7, 10)

La disponibilidad de técnicas moleculares ha propiciado avances fundamentales en la comprensión de la biología del *Pneumocystis* en los últimos años. Se han identificado moléculas claves en el ciclo celular mitótico, en el ensamblaje de la pared celular, en la cascada de transducción de señales y en las vías metabólicas. El uso de sistemas micóticos heterólogos para estudiar la expresión de los genes del *Pneumocystis* ha ayudado en este esfuerzo, pero será necesario el análisis bioquímico y genético dentro del organismo para confirmar la función de estas moléculas una vez que sea posible cultivar este microorganismo.

La primera molécula específica identificada del *Pneumocystis* fue una glucoproteína con una masa molecular aparente en condiciones de reducción de 95 a 120 Kd llamada Glucoproteína A (glucoproteína mayor de superficie). Esta molécula glicosilada con carbohidratos, contienen manosa y juega un papel importante en el acoplamiento del *Pneumocystis* a las células del huésped. La Glucoproteína A consiste en una mezcla de proteínas que son codificadas por una familia de genes en el *Pneumocystis* pero una sola Glucoproteína A es expresada por el *Pneumocystis* en cada momento. Esta glucoproteína de superficie es inmunogénica y antigénicamente diferente en todas las formas del *Pneumocystis* que infectan a los distintos huéspedes mamíferos. El componente fundamental de la pared celular del quiste es el beta-1,3-glucano, el cual está compuesto de homopolímeros de moléculas de glucosa con un centro de carbohidrato relacionado con un beta-1,3 y cadenas laterales de glucosa relacionada con beta-1,6 y beta-1,4. (19 - 23)

La pared del quiste también contiene quitinas y otros polímeros complejos, incluyendo melaninas. Además de ofrecer estabilidad a la pared celular, el glucano del *Pneumocystis* es al menos parcialmente responsable de la marcada respuesta inflamatoria en los pulmones de los huéspedes infectados. El gen de la beta-1,3 glucano sintetasa del *Pneumocystis*, GSC1, media la polimerización del uridin 5'-difosfoglucosa a beta-1,3-glucano. Los inhibidores de la beta-1,3-glucano sintetasa son efectivos en el aclaramiento de las formas quísticas del

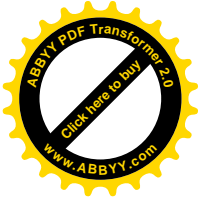
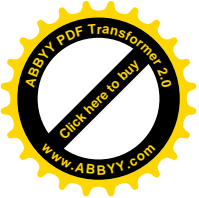


Pneumocystis de los pulmones de los animales infectados. La perturbación del acoplamiento de la pared celular representa un blanco atractivo para el tratamiento de la neumonía por Pneumocystis porque la maquinaria biosintética para la generación de glucanos no está presente en los mamíferos. (23, 24)

Dado que actualmente no es posible hacer crecer Pneumocystis fuera de un huésped infectado, se ha realizado el análisis funcional del ciclo celular del Pneumocystis y de las moléculas de transducción de señales con el uso de expresión heteróloga en hongos relacionados. La kinasa cdc2 ciclo-dependiente del Pneumocystis, la cd 13 tipo B, y la fosfatasa mitótica cdc 25, todas complementan la función de regulación del ciclo celular en levaduras que albergan mutaciones para estos genes. Los hongos usan cascadas de transducción de señales de proteína-kinasa activada por mitógenos para regular las respuestas celulares para el apareamiento, el stress ambiental, la integridad de la pared celular y el crecimiento por pseudohifas o filamentosos. Las moléculas de proteína-kinasa activada por mitógenos, homólogas a las encontradas en las vías de apareamiento y de integridad de la pared celular, se han identificado en el Pneumocystis. El gen que codifica a la proteína-kinasa activada por mitógenos del Pneumocystis (PCM), complementa funcionalmente la señal de feromona en *Saccharomyces cerevisiae*. Más aún, el hallazgo de aumento de la actividad de PCM en formas tróficas comparada con la de los quistes, sugiere que las formas tróficas usan esta vía para transiciones en el ciclo de vida del organismo. En la vía de la integridad de la pared celular, la kinasa Bck1 y Mpk1 funcionan en respuesta a la temperatura elevada. (25 - 28)

Las formas tróficas del Pneumocystis se adhieren fuertemente al epitelio alveolar en la medida en que se establece la infección. La unión del Pneumocystis a las células epiteliales en el pulmón activa vías de señalización específicas en los organismos, incluyendo el gen que codifica la kinasa PCSTE20, cuya señal responde al apareamiento y proliferación de los hongos. Se han identificado otras moléculas de señalización, incluyendo receptores de feromonas putativas, subunidades de proteínas G heterotriméricas y factores de transcripción. (28, 29)

Los investigadores han evaluado moléculas específicas dentro del Pneumocystis como blancos potenciales para las drogas. Estas moléculas incluyen:



1. Dihidrofolato reductasa: su producto es el blanco del trimetoprim; timidilato sintetasa.
2. Inosin monofosfato deshidrogenasa: es inhibida por el ácido micofenólico.
3. S-adenosil-L-metionina: esteroil C-24 metiltransferasa: está involucrado en la biosíntesis del esteroil.
4. Lanosterol 14 α -desmetilasa: es la enzima blanca de los compuestos antifúngicos azoles.

Trabajando continuamente en la clonación del genoma del *Pneumocystis*, se anticipa la identificación de blancos de tratamiento adicionales. (30, 31)

Características Epidemiológicas de la Neumonía por *Pneumocystis*.

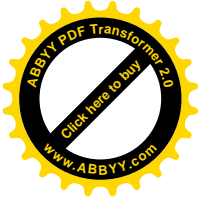
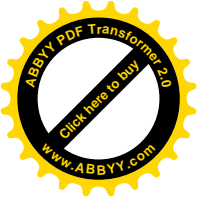
Transmisión

La transmisión del *Pneumocystis* no es del todo comprendida ni ha sido identificado su nicho ambiental. Durante décadas fue popular la teoría de la reactivación de una infección latente por *Pneumocystis*. Esta teoría sostiene que el microorganismo permaneció latente dentro de una persona y causó enfermedad cuando el sistema inmune falló. Actualmente hay evidencia de que la transmisión de persona a persona es el modo más probable de adquirir nuevas infecciones, aunque la adquisición desde fuentes ambientales también puede ocurrir. Las personas no infectadas pueden ser portadores asintomáticos del *Pneumocystis*. Aunque los resultados de estudios en animales y humanos favorecen la transmisión aérea, actualmente no se recomienda el aislamiento respiratorio de los pacientes con esta enfermedad, pero es prudente prevenir el contacto directo de enfermos con otros huéspedes susceptibles. (32, 33, 34)

Edad, grupo racial y sexo.

Pneumocystis jirovecii no muestra predilección por un grupo étnico específico pero es un hecho ampliamente recogido en la literatura médica, la íntima asociación entre la mayor edad del individuo y la evolución tórpida de los cuadros respiratorios provocados por el agente biológico que nos ocupa, con el consecuente incremento de la mortalidad. (34, 1, 2, 4)

Thomas y Limper en su trabajo sobre *Casuística y monografía de Neumonía por *Pneumocystis** publicada en la *New England Journal of Medicine*, demuestran que



el aumento de la edad es un factor de mal pronóstico en la PCP y que esta entidad guarda una particular relación con el grado de inmunodeficiencia del paciente. (34)

La infección por VIH no muestra predilección por una raza en particular porque todos los seres humanos son vulnerables al contagio, de manera que indistintamente del color de la piel lo que favorece la infección por *Pneumocystis jirovecii* es el estado de inmunosupresión del enfermo.

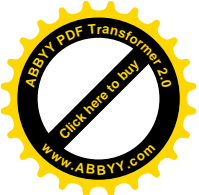
Existe una diferencia de género en el comportamiento del VIH. La bibliografía consultada en su totalidad avala una mayor incidencia de esta terrible enfermedad en el sexo masculino si bien otros investigadores dedicados a la Neumonía por *Pneumocystis* en el paciente con VIH, concuerdan en que las mujeres tienen una mejor respuesta inmunológica a la agresión por este microorganismo lo que les otorga beneficios en cuanto a pronóstico y supervivencia al sufrir una *Pneumocystosis Pulmonar*. (34,6, 10)

Respuesta del Huésped a la Infección por *Pneumocystis jirovecii*.

Se requieren respuestas inflamatorias efectivas en el huésped para controlar la agresión que sufre el parénquima pulmonar por el *Pneumocystis*. La inflamación exuberante también promueve la lesión pulmonar durante la infección. La Neumonía severa por *Pneumocystis* está caracterizada por inflamación neutrofílica pulmonar que provoca daño alveolar difuso, trastornos del intercambio gaseoso e insuficiencia respiratoria. De hecho, el daño respiratorio y la muerte están más estrechamente correlacionados con el grado de inflamación pulmonar que con la carga de microorganismos. Aunque los pacientes con neutropenia ocasionalmente se infectan con *Pneumocystis*, no parecen estar desmesuradamente predispuestos a esta infección en comparación con otros grupos de pacientes inmunocomprometidos. (35, 36)

Respuesta Linfocitaria al *Pneumocystis*: Papel de los Linfocitos T CD4+

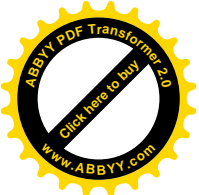
Las respuestas inmunes dirigidas contra el *Pneumocystis* involucran interacciones complejas entre linfocitos T CD4+, macrófagos alveolares, neutrófilos y los mediadores solubles que facilitan el aclaramiento de la infección. En particular, la



actividad de las células T CD4+ es capital en las defensas del huésped contra el *Pneumocystis*, tanto en animales como en humanos y el riesgo de infección aumenta con un conteo de células CD4+ menor de 200 por milímetro cúbico. Las células CD4+ funcionan como células de memoria que orquestan la respuesta inflamatoria del huésped por medio del reclutamiento y activación de otras células efectoras inmunes, incluyendo monocitos y macrófagos, para atacar a los microorganismos. Los ratones con Inmunodeficiencia Severa Combinada (IDSC) carecen de células T y B funcionales y se puede desarrollar en ellos una infección espontánea por *Pneumocystis* a las tres semanas de edad, ofreciendo un excelente modelo para la comprensión de la función de los linfocitos en esta enfermedad. Los ratones con IDSC tienen infección progresiva por *Pneumocystis*, a pesar de la presencia de neutrófilos y macrófagos funcionales. Cuando el sistema inmune es reconstituido con el uso de células esplénicas CD4+, sin embargo, los ratones readquieren la capacidad de aclarar la infección de una manera efectiva. (37, 38)

Los mecanismos por los cuales las células CD4+ median la defensa contra el *Pneumocystis* solo han comenzado a emerger en años recientes. El Factor de Necrosis Tumoral alfa derivado de macrófagos (TNF- α) y la Interleucina-1, se cree que sean necesarios para iniciar las respuestas pulmonares a la infección por *Pneumocystis*, que son mediados por células CD4+. Las células proliferan en respuesta a antígenos del *Pneumocystis* y generan mediadores de citocinas, incluyendo linfotactina e interferón gamma. La linfotactina, una quimiocina, actúa como un potente quimotáctico para un mayor reclutamiento de linfocitos en la Neumonía por *Pneumocystis*. El Interferón gamma activa fuertemente la producción, por parte de los macrófagos, de TNF- α , superóxidos y especie de nitrógenos reactivos, cada uno de los cuales está implicado en la defensa contra el *Pneumocystis*. El interferón gamma aerosolizado reduce la intensidad de la infección en ratas infectadas con *Pneumocystis*, independientemente del grado de depleción de CD4+. (35, 39)

Aunque los linfocitos T son esenciales para el aclaramiento de los *Pneumocystis*, los datos sugieren que las respuestas de células T también pueden causar lesión pulmonar sustancial durante la neumonía por este hongo. Por ejemplo, en ratones

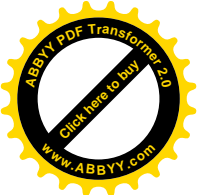


con IDSC infectados con Pneumocystis, ocurre una oxigenación y función pulmonar normales hasta el estadio tardío de la enfermedad. Cuando se reconstituyen los sistemas inmunes en estos animales con el uso de células esplénicas intactas. Tiene lugar una intensa respuesta inflamatoria mediada por células T, que resulta en un intercambio gaseoso sustancialmente trastornado. En ausencia de una inflamación pulmonar enérgica, el Pneumocystis tiene poco efecto directo sobre la función pulmonar. De manera similar, en pacientes que han sufrido trasplante de médula ósea, el comienzo clínico de la Neumonía por Pneumocystis y de la mayoría de las marcadas alteraciones de la función pulmonar, ocurren durante el injerto. La Neumonía por Pneumocystis también provoca una acumulación marcada de linfocitos CD8+ en el pulmón. (40, 41)

Los Macrófagos en la Defensa del Huésped contra el Pneumocystis

Los macrófagos alveolares son los principales fagocitos que median la captación y degradación de los microorganismos en los pulmones. Cuando no hay opsoninas en el líquido de la capa de células epiteliales, la captación de Pneumocystis es mediada principalmente a través de los receptores de manosa de los macrófagos, moléculas de reconocimiento de patrón que interactúan con la Glucoproteína A. Una vez que han sido captados por los macrófagos, los Pneumocystis son incorporados a los fagolisosomas y degradados.

Los macrófagos alveolares activados son incapaces de erradicar por completo al Pneumocystis sin la cooperación de linfocitos CD4⁺. Por otra parte, la función de los macrófagos está dañada en los pacientes con SIDA y enfermedades malignas, situación que resulta en una reducción del aclaramiento de los Pneumocystis. Se ha demostrado que durante la infección por este microorganismo, los macrófagos alveolares sufren un elevado ritmo de apoptosis por un incremento en la captación y consecuente hiperconcentración intracelular de poliaminas que se generan por la sobre expresión de un inhibidor antienzimático. Se piensa que los B-glucanos, componentes estructurales fundamentales del Pneumocystis, sean la causa directa de la sobre expresión de esta molécula. En los animales depletados de macrófagos está dañada la resolución de la infección por Pneumocystis. Los macrófagos producen una gran variedad de citocinas proinflamatorias así como quimiocinas y metabolitos eicosanoides en respuesta a la fagocitosis de los



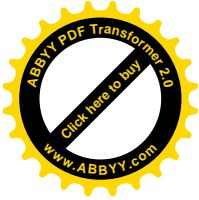
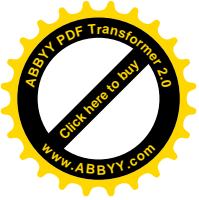
Pneumocystis. Aunque estos mediadores participan en la erradicación de este agente biológico, también promueven la lesión pulmonar. (40, 42, 43)

Red de citocinas y quimiocinas

El TNF- α tiene efectos importantes durante la Neumonía por Pneumocystis. El aclaramiento de los Pneumocystis se demora cuando el TNF- α es neutralizado por anticuerpos. El TNF- α promueve el reclutamiento de neutrófilos, linfocitos y monocitos. Aunque esta acción es importante para el aclaramiento de los microorganismos, estas células lesionan el pulmón al liberar oxidantes, proteínas catiónicas y proteasas. El TNF- α también induce la producción de otras citocinas y quimiocinas incluyendo Interleucina 8 e Interferón gamma, que estimulan el reclutamiento y activación de las células inflamatorias durante la infección micótica. (44)

La pared celular del Pneumocystis contiene abundantes beta-glucanos y la producción de TNF- α por los macrófagos alveolares es mediada por el reconocimiento de los mismos. Los macrófagos despliegan varios receptores potenciales para los glucanos incluyendo Integrina CD 11b / CD 18 (CR3), Dectina-1 y receptor tipo peaje 2 (toll-like receptor 2). La activación de los macrófagos por los Pneumocystis es aumentada por las proteínas del huésped tales como Vitronectina y Fibronectina que unen los componentes glucanos en el microorganismo. (45, 46, 47)

Las quimiocinas cisteína-X amino ácido-cisteína, tales como Interleucina 8, proteína macrófago-inflamatorio 2 y la proteína inducida por el interferón de 10 kD, generan una potente quimiotaxis para neutrófilos de importancia durante la infección por Pneumocystis. La Interleucina 8 está relacionada con la infiltración pulmonar por neutrófilos y con la alteración del intercambio de gases durante la Neumonía severa por Pneumocystis. Además el nivel de Interleucina 8 en el líquido obtenido por lavado bronco-alveolar puede servir como un factor predictor de compromiso respiratorio grave y muerte debido a la enfermedad. Los beta-glucanos aislados del Pneumocystis estimulan a los macrófagos alveolares y a las células epiteliales alveolares para producir marcadas cantidades de proteína 2 inflamatoria de macrófagos. Los neutrófilos reclutados hacia los pulmones liberan



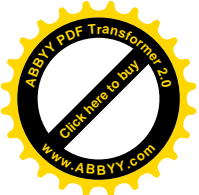
especies oxidantes reactivas, proteasas y proteínas catiónicas que dañan directamente las células del endotelio capilar y las células epiteliales alveolares. (48, 49, 50)

Proteínas y células epiteliales alveolares

Las formas tróficas se adhieren estrechamente a las células alveolares tipo 1 a través de interdigitaciones de sus membranas con las del huésped. La unión del *Pneumocystis* al epitelio es facilitada por las interacciones de las proteínas en el huésped, como la fibronectina y la vitronectina que se unen a la superficie del *Pneumocystis* y median la adherencia a los receptores de integrina presentes en el epitelio alveolar.

En los tejidos infectados las células alveolares tipo 1 con *Pneumocystis* adheridos, aparecen erosionadas y con formación de vacuolas, sin embargo, los estudios con cultivos de células epiteliales del pulmón han mostrado que aunque la adherencia del *Pneumocystis* reduce la reparación proliferativa del epitelio, esto no rompe la estructura o función de barrera de las células epiteliales alveolares por sí solo. Es improbable que la adherencia del *Pneumocystis* al epitelio alveolar sea por sí mismo causante del daño alveolar difuso en la neumonía severa. Más bien, las respuestas inflamatorias en el huésped son las responsables por el compromiso de la superficie alveolo capilar. (51)

La microscopía electrónica revela que los *Pneumocystis* están embebidos en exudados alveolares ricos en proteínas, con un contenido abundante de fibronectina, vitronectina y proteínas surfactantes A y D. La proteína surfactante B está reducida durante la Neumonía. Las proteínas surfactantes A y D interactúan con los componentes de Glucoproteína A de la superficie del *Pneumocystis*. La proteína surfactante A modula las interacciones del *Pneumocystis* con los macrófagos alveolares y la proteína surfactante D media la agregación del *Pneumocystis*, pero como los microorganismos agregados son captados pobremente por los macrófagos, muchos de ellos escapan a la eliminación. Los fosfolípidos surfactantes pulmonares que contribuyen a la baja tensión superficial en los alveolos, están reducidos durante la Neumonía por *Pneumocystis* y las anomalías en la composición y función del surfactante son consecuencia de la



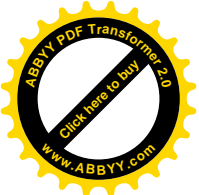
respuesta inflamatoria del huésped, más que de los efectos directos de los microorganismos sobre los componentes del surfactante. (52, 53, 54)

Características Clínicas de la Neumonía por Pneumocystis

La Neumonía por Pneumocystis es a menudo la enfermedad definitoria de SIDA en pacientes infectados con VIH, ocurriendo más frecuentemente cuando el conteo de células T auxiliaadoras (CD4+) es menor de 200 células por milímetro cúbico. Se describe una amplia gama de condiciones patológicas asociadas a inmunosupresión que predisponen a la Neumonía por Pneumocystis que incluye desde inmunodeficiencias primarias hasta las producidas por tratamiento inmunosupresor crónico, como ocurre en pacientes que han recibido un trasplante o son portadores de una neoplasia o una enfermedad sistémica que requieren de terapéutica esteroidea, quimioterapia o radioterapia. (55 - 61)

El inicio de la Neumonía por Pneumocystis en los individuos con infección por el VIH es generalmente insidioso, con una media de evolución de tres a cuatro semanas y marcado por un progreso sintomático lento pero mantenido que incluye fiebre, escalofríos, sudoración, malestar general, fatiga y disnea de esfuerzo. Las manifestaciones clínicas del período de estado son:

1. Tos: Manifestación cardinal de la enfermedad. Es por lo general seca, no productiva. En ocasiones se presenta desde meses antes de que se realice el diagnóstico. Puede acompañarse de expectoración mucosa muy escasa.
2. Disnea: Aparece una vez que la oxigenación está comprometida, es de carácter moderado a severo y generalmente aparece en una etapa más tardía de la enfermedad. Los pacientes en quienes no se detalla una historia clara de disnea de esfuerzo de empeoramiento progresivo frecuentemente aquejan cierta limitación para la realización de sus actividades. La disnea aguda con dolor pleurítico puede indicar el desarrollo de un Neumotórax o un Neumomediastino.
3. Hemoptisis: es una rareza y al igual que el derrame pleural o el dolor pleurítico no relacionado con Neumotórax, deben hacer pensar en un diagnóstico alternativo.
4. Fiebre: Suele ser baja. Está presente entre el 80 y el 90% de los casos. En algunos pacientes con SIDA la Neumonía por Pneumocystis puede



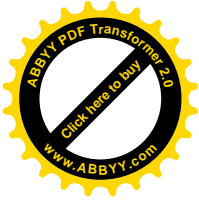
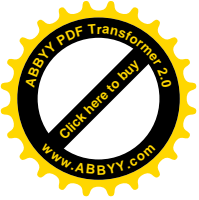
comportarse como una Fiebre de Origen Desconocido (FOD) con sintomatología respiratoria mínima y cuadro inespecífico prominente (fiebre, malestar general, fatiga y sudoración nocturna). Ante esta situación se deben descartar otras causas frecuentes de este síndrome en enfermos de SIDA, como Sinusitis oculta, Retinitis por Citomegalovirus, Endocarditis e infección diseminada por *Mycobacterium avium*.

5. Dolor torácico: Es frecuente una sensación de presión retroesternal que se intensifica con la tos y la inspiración profunda. (62, 69)

Al examen físico los hallazgos son limitados e inespecíficos. La taquipnea es mínima en los episodios leves, mientras que en los casos graves llegan a emplearse los músculos accesorios de la respiración anunciando la inminencia de la falla respiratoria con necesidad de apoyo ventilatorio mecánico artificial. Muchas veces sobreviene la muerte a pesar del apoyo ventilatorio. (63)

Puede constatarse taquicardia y cianosis. La auscultación pulmonar muestra pocas anomalías y es negativa en la mayoría de los casos. Los estertores solo se presentan en el 30 a 40% de los enfermos y son casi siempre un hallazgo tardío en los cuadros graves. Se presentan crepitantes con características estetoacústicas que traducen “sequedad” con “crujidos en papel de celofán”. Se han reportado casos con sibilancias y roncacos, asociados a una disminución de las velocidades de flujo espiratorio y de la respuesta al tratamiento con broncodilatadores. Debido al solapamiento de las manifestaciones clínicas el cuadro puede evolucionar varias semanas y pasar desapercibido por lo que se requiere un alto índice de sospecha y una anamnesis y examen clínico exhaustivo para su detección temprana.

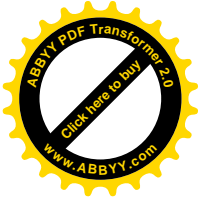
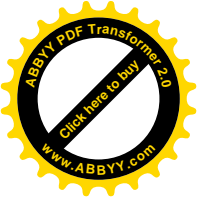
Otros eventos clínicos también pueden presentarse. El Neumotórax, si bien constituye una forma de presentación atípica de la infección pulmonar por *Pneumocystis*, es una de las causas fundamentales de Neumotórax en pacientes con SIDA, (50 a 95% en un estudio), por lo que se recomienda la evaluación diagnóstica para demostrar *Pneumocystis* y el tratamiento contra el mismo, junto a la reexpansión pulmonar en todos los casos SIDA que desarrollen un Neumotórax no traumático. Se plantea que el Neumotórax se asocia con cierta



frecuencia a fístulas broncopleurales refractarias y cavitación pulmonar crónica, que constituye otra de las atipicidades en la Pneumocistosis pulmonar, afectándose con más frecuencia los lóbulos superiores. Estas cavidades suelen preceder al Neumotórax. Ahora se sabe que ambos procesos pueden ser parte del curso natural de la enfermedad y no relacionarse con historia de tratamiento con aerosoles, tabaquismo, ventilación con barotrauma, broncoscopia. En el pasado estas condiciones fueron invocadas como factores predisponentes obligatorios. Por otra parte, se sabe que la Neumonía por Pneumocystis puede ser causa secundaria de Proteinosis alveolar. (64 – 68,4)

Las estadísticas reflejan que entre el 0,5 y 3% de los pacientes con infección pulmonar por Pneumocystis tienen además afección extrapulmonar; más frecuente en los que padecen inmunodeficiencia extrema, en aquellos que no utilizan profilaxis anti-Pneumocystis o la realizan con la forma aerosolizada de Pentamidina. Se ha descrito Mastoiditis, Coroiditis, Pólipos del conducto auditivo externo, lesiones cutáneas o necrosis digital secundaria a Vasculitis, obstrucción del intestino delgado, formaciones nodulares en estómago y duodeno con ascitis, infiltración hepática o esplénica, linfadenopatía hiliar o mediastinal, tiroiditis, alteración del timo, el corazón, el riñón y otros órganos, así como citopenias por toma de la médula ósea. La toma tiroidea puede presentarse con dolor local, hipertiroidismo o hipotiroidismo y bocio que puede ser multinodular o comportarse como un nódulo tiroideo solitario. Por lo general el tiroides es “frío” en las Gammagrafías y el diagnóstico se realiza mediante aspiración con aguja fina. La coroiditis se presenta como lesiones en placas, de color blanco-amarillento un poco elevado, que casi siempre se limitan al tracto uveal, respetan los vasos retinianos y no dejan evidencia de inflamación intraocular. El Sarcoma de Kaposi se presenta en un número no despreciable de casos. (70, 71, 72)

La dermatitis seborreica facial es frecuente. Las adenopatías generalizadas mayores de 1 cm. son raras debido a que los pacientes con este tipo de Neumonía casi siempre tienen una inmunodeficiencia grave y los ganglios son hipoplásicos.



Infecciones oportunistas en el curso de la Neumonía por *Pneumocystis jirovecii*.

Se expresa desde cuadros banales de Candidiasis bucal, hallazgo prácticamente constante en los pacientes que no reciben tratamiento antimicótico, hasta infección extrapulmonar extensa, presagio de mal pronóstico, frecuentemente asociado a falla orgánica y muerte.

La infección limitada a un solo sitio extrapulmonar habitualmente responde favorablemente al tratamiento. Un por ciento no despreciable de pacientes con Neumonía por *Pneumocystis* tienen asociada una segunda afección pulmonar como la Tuberculosis. (73, 74, 75)

Imagenología de la Neumonía por *Pneumocystis*

Radiografía simple de Tórax.

A. Hallazgos radiográficos típicos.

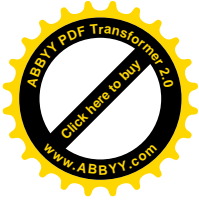
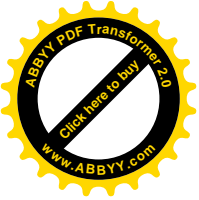
1. Infiltrados intersticiales perihiliares bilaterales que se hacen progresivamente homogéneos y difusos a medida que progresa la enfermedad, primero hacia las bases y luego hacia arriba, siguiendo un patrón “en alas de mariposa” aunque los vértices suelen ser respetados.

B. Hallazgos radiográficos infrecuentes.

1. Nódulos solitarios o múltiples.
2. Infiltrados asimétricos o de lóbulos superiores (más frecuentes en pacientes que reciben Pentamidina en aerosoles).
3. Neumatocelos.
4. Cavitaciones quísticas únicas o “en panal de abeja.
5. Neumotórax.
6. Neumomediastino.
7. Derrames pleurales.
8. Linfadenopatía torácica con o sin calcificaciones.

Otros estudios Imagenológicos.

1. Tomografía Axial Computarizada (TAC): es un estudio más sensible que la Radiografía de tórax convencional pues aun cuando este último examen sea normal, hecho que ocurre con bastante frecuencia, la TAC de alta resolución puede revelar una atenuación extensa “en vidrio molido” o



lesiones quísticas, e incluso consolidación alveolar difusa con engrosamiento bronquial. En caso de toma extrapulmonar puede mostrar calcificaciones y lesiones de baja atenuación en los órganos involucrados. (76)

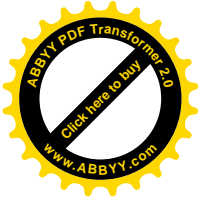
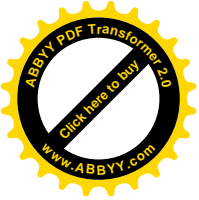
2. Gammagrafía pulmonar con Galio o Tecnecio: puede ser útil en algunas situaciones particulares. El Galio 67 se acumula en los macrófagos activados a través de receptores de transferrina en zonas de inflamación pulmonar, pero la captación pulmonar aumentada es un hallazgo no exclusivo de la infección por *Pneumocystis*. La especificidad mejora cuando los Gammagramas se califican como positivos solo si la captación de Galio en el pulmón iguala o excede la del hígado. Aunque las imágenes con Galio no se leen hasta 48 ó 72 horas después de la inyección, pueden ser útiles en pacientes con Enfermedad pulmonar crónica que presenten síntomas respiratorios que se agravan. (76,5, 10)

Papel de la LDH en la Neumonía por *Pneumocystis*.

La enzima Deshidrogenasa Láctica (LDH) está casi siempre elevada a más de 500 mg/dl, a veces con valores muy altos, lo que incrementa su sensibilidad en estos pacientes, pero el hallazgo también carece de especificidad y es probable que sea un reflejo de la inflamación y lesión pulmonares subyacentes. Se ha visto que en casos de tratamiento exitoso, los valores de esta enzima disminuyen en muestras seriadas. Cuando esto no ocurre, empeora el pronóstico y la resistencia a la terapia medicamentosa es mayor. Los pacientes infectados por el VIH tienen datos de enfermedad avanzada con un recuento de linfocitos CD4+ en sangre periférica inferior a 200 células/mL. (76,1, 3, 4, 10)

Otros medios diagnósticos para la Neumonía por *Pneumocystis*.

El Recuento Leucocitario es absolutamente inespecífico porque varía en función de la enfermedad de base del paciente (raramente se presenta leucocitosis). El estudio hemogasométrico suele mostrar hipoxemia que tiene un alto valor predictivo y pronóstico. En el momento de la presentación, el 80% de los casos tiene una Presión arterial de Oxígeno ($Pa O_2$) menor de 80 mm Hg o un aumento del gradiente alveolo-arterial de oxígeno $[(A-a) Do_2]$ mayor de 15 con aire ambiental. En los pacientes que no se comportan de esta manera, la prueba de

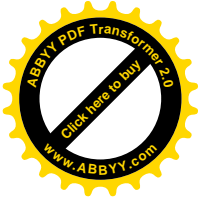
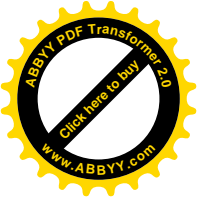


ejercicio gradual produce aumentos de la (A-a) Do_2 y desaturación de oxígeno, demostrable por oximetría de pulso. La capacidad de difusión del monóxido de carbono habitualmente es menor del 80%. La dosificación de S-adenosilmetionina en siete pacientes con diagnóstico confirmado de Neumonía por Pneumocystis mostró niveles plasmáticos menores en relación con otros pacientes aquejados de otras infecciones pulmonares. La utilidad de esta prueba necesitará ser confirmada en estudios cohortes más grandes. (77,3, 4, 10, 63)

El diagnóstico definitivo de esta enfermedad puede ser difícil debido a la inespecificidad del cuadro clínico, el uso de drogas profilácticas en el tratamiento de pacientes infectados con el VIH y la infección simultánea con otros microorganismos (como el Citomegalovirus) en un huésped inmunocomprometido. Por lo tanto una evaluación diagnóstica inequívocamente positiva requiere del examen microscópico para la identificación del germen en una fuente clínicamente relevante como muestras del esputo, líquido broncoalveolar o tejido pulmonar, pues como se ha dicho ya, el Pneumocystis no es cultivable. (77, 10, 15)

Los lavados bucales y la inducción del esputo con solución salina hipertónica, son técnicas sencillas e incruentas que sólo requieren personal adiestrado y dedicado. El esputo inducido con salino hipertónico es más útil, con un rendimiento diagnóstico que varía entre el 50 y el 90%. Debe ser el procedimiento inicial usado para diagnosticar Neumonía por Pneumocystis, particularmente en pacientes con SIDA. (77,4, 5, 15)

Si la muestra inicial del esputo inducido es negativo para Pneumocystis, entonces se debe realizar broncoscopia de fibra óptica con lavado broncoalveolar (LBA), que es más sensible y proporciona datos sobre la carga de microorganismos, la reacción inflamatoria del hospedador y la existencia de otras infecciones oportunistas, por lo que sigue siendo la piedra angular del diagnóstico. Como ventaja adicional, este método puede aplicarse a pacientes con toma del estado de conciencia que imposibilite la colaboración para recoger muestras de esputo. Los pacientes con SIDA y Neumonía por Pneumocystis tienen un número significativamente mayor de Pneumocystis en sus pulmones y una menor cantidad de neutrófilos si los comparamos con los pacientes con Neumonía por Pneumocystis en ausencia de SIDA. Esta mayor carga de microorganismos

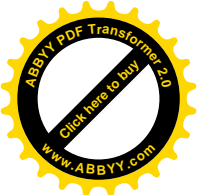


redunda en un elevado rendimiento diagnóstico del esputo inducido y del líquido obtenido mediante LBA para confirmar la enfermedad en pacientes con SIDA, comparado con otras condiciones asociadas a inmunosupresión y *Pneumocystis* pulmonar. Estas técnicas disminuyen su efectividad si el paciente está recibiendo aerosoles con Pentamidina y en el caso del LBA, la rentabilidad diagnóstica aumenta si se muestrean varios lóbulos pulmonares. (77, 78, 79)

Rara vez se necesitan métodos altamente invasivos como la biopsia transbroncoscópica o quirúrgica, a pesar de ofrecer mayores ventajas para el diagnóstico, sobre todo con la modalidad quirúrgica que ofrece un 100% de certeza diagnóstica al contar con mayor cantidad de tejido disponible para el estudio histológico. Con independencia de cuál sea el método de recolección de las muestras biológicas que contienen el *Pneumocystis jirovecii*, en última instancia, estas deben ser teñidas para su observación mediante microscopía óptica o electrónica. (79,3, 5, 15)

Las formas tróficas (Esporozoitos y Trofozoitos) de este patógeno oportunista pueden ser detectadas con tinción de Papanicolaou modificado, Wright–Giemsa, o tinción de Gram–Weigert. Los quistes pueden ser teñidos con Gomori, Metenamina de plata, Violeta de cresilo, Azul de toluidina O, o Calciflúor blanco. En la actualidad muchos laboratorios utilizan tinciones inmunofluorescentes basadas en anticuerpos monoclonales frente a la pared del quiste y los antígenos del Trofozoito, por tanto tiñen las dos formas, lo cual es importante porque las formas tróficas son generalmente más abundantes durante la Neumonía por *Pneumocystis*. Los anticuerpos monoclonales además, tienen una mayor sensibilidad y especificidad en muestras de esputos inducidos que las tinciones convencionales, aunque la diferencia es mucho menor en el líquido de lavado broncoalveolar. (80, 81)

La Reacción en Cadena de la Polimerasa (RCP) se utiliza para detectar Ácidos nucleicos del *Pneumocystis*. Tiene una mayor sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de Neumonía por *Pneumocystis* en muestras de esputo inducido y líquido de lavado broncoalveolar, que las tinciones convencionales cuando se utilizan imprimaciones de RCP para el gen de la subunidad grande del RNA

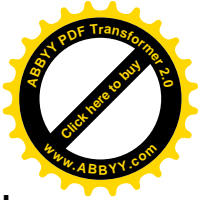
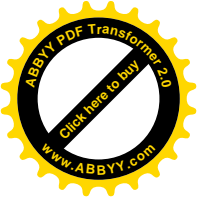


ribosomal de la mitocondria del Pneumocystis. En pacientes con resultados positivos de la RCP en líquido de lavado broncoalveolar o esputo pero con frotis negativos. El manejo clínico de la enfermedad sigue siendo un desafío ya que pudiera no diferenciarse colonización de infección y se han visto casos falso positivos, aunque ante la duda se recomienda el tratamiento de estos pacientes siempre que se mantenga la inmunosupresión. Se está estudiando el uso de los B- d- glucanos en la práctica clínica como marcadores serológicos en la PCP. (82, 83)

Complicaciones de la Neumonía por Pneumocystis.

El pronóstico en la PCP es variable y depende de muchos factores, en especial de las complicaciones que pueden desarrollarse. Las más frecuentes son la hipoxemia, el distress respiratorio, el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, la hepatitis reactiva, la toma del sensorio y el fallo multiorgánico.

El menor número de células inflamatorias en pacientes con Neumonía por Pneumocystis relacionada con el SIDA se correlaciona con una mejor oxigenación y supervivencia comparada con la Neumonía por Pneumocystis en pacientes sin SIDA. Los pacientes con síntomas ligeros de Neumonía por Pneumocystis a menudo pueden ser tratados como pacientes ambulatorios con el uso de terapia oral y seguimiento estrecho. Sin embargo, los pacientes con hipoxemia significativa deben ser hospitalizados para la administración de terapia intravenosa. El desarrollo de una Neumonía de empeoramiento progresivo con insuficiencia respiratoria, es la razón más común para el ingreso en Unidad de Cuidados Intensivos. En la mayoría de los pacientes con SIDA y Neumonía por Pneumocystis el índice de mortalidad es del 10 al 20% durante la infección inicial. Esta cifra aumenta sustancialmente con la necesidad de ventilación mecánica. El índice de mortalidad en pacientes con Neumonía por Pneumocystis en ausencia de SIDA es del 30-60%, dependiendo de la población en riesgo, con mayor probabilidad de muerte en los pacientes con cáncer que en aquellos que son receptores de trasplante de órganos o los que sufren de enfermedades del tejido conectivo. (83)



Profilaxis y Tratamiento de la Neumonía por Pneumocystis. Papel del TARVAE.

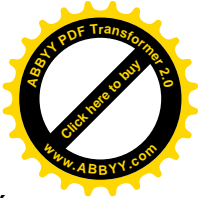
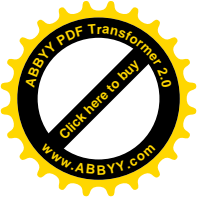
Profilaxis.

La profilaxis primaria contra la Neumonía por Pneumocystis en adultos infectados por VIH, incluidas las mujeres embarazadas y pacientes que reciben TARVAE, debe comenzar cuando el conteo de CD4+ es menor de 200 células por milímetro cúbico o si hay historia de candidiasis orofaríngea.

Los medicamentos recomendados para la profilaxis incluyen el Trimetoprim–Sulfametoxazol (TMP-SMX) por vía oral (de elección), Pentamidina en aerosol, el Dapsone ya sea usado como monoterapia (100mg/d) o combinado con Pirimetamina (50 mg/d de Dapsone y 50 mg de Pirimetamina semanalmente). La Atovacuna y la asociación de Primaquina con Clindamicina son otras modalidades terapéuticas. (83,15, 62)

Los pacientes que han tenido episodios previos de Neumonía por Pneumocystis deben recibir profilaxis secundaria de por vida, a menos que ocurra reconstitución del sistema inmune como resultado del TARVAE. (84)

La profilaxis primaria o secundaria se debe discontinuar en pacientes infectados con VIH que han tenido una respuesta al TARVAE, demostrado por un aumento del conteo de CD4+ por encima de 200 células por milímetro cúbico por un período de tres meses. Se debe reintroducir la profilaxis si el conteo de CD4+ cae a menos de 200 células por milímetro cúbico. Los pacientes que no están infectados con VIH pero que reciben medicamentos inmunosupresores o que padecen una inmunodeficiencia heredada o adquirida, deben recibir profilaxis contra la Neumonía por Pneumocystis. En una serie retrospectiva, una dosis de Prednisona equivalente a 16 mg o más por un período de ocho semanas, estuvo asociada con un riesgo significativo para desarrollar Neumonía por Pneumocystis en pacientes que no tenían SIDA. Observaciones similares se han descrito en pacientes con cáncer o Conectivopatías tratados con Corticosteroides. La noción de que el Trimetoprim–Sulfametoxazol está contraindicado en la profilaxis de la Neumonía por Pneumocystis en pacientes tratados con Metotrexate, puede estar fuera de moda, porque en pacientes tratados con dosis de hasta 25 mg de



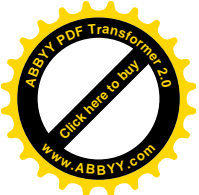
semanales de este fármaco y sometidos a profilaxis, no se desarrolló mielosupresión severa. Este tipo de enfermos necesitan recibir suplementos de Folato (1 mg por día), o de Leucovorín al día siguiente de realizarse Hemograma completo y pruebas de función hepática. (85)

Tratamiento.

De los medicamentos usados para tratar la Neumonía por Pneumocystis, el Trimetoprim–Sulfametoxazol (TMP-SMX), que actúa inhibiendo secuencialmente dos enzimas claves en la síntesis del Ácido fólico del microorganismo [Dihidrofolato reductasa (DHFR) y Dihidropteroato sintetasa (DHPS)]. Se considera el tratamiento de elección por su alta efectividad. Otra buena razón es su amplio espectro de actividad contra muchos patógenos respiratorios, recordemos que entre un 15 y 18% de los pacientes con Neumonía por Pneumocystis, albergan una segunda infección respiratoria bacteriana. La dosis usual es de 5 mg/Kg. de TMP, 25 mg/Kg. de SMX fraccionado en tres o cuatro subdosis, durante 14 días en pacientes no infectados con VIH y durante 21 días para los que sí lo están. La vía de administración puede ser oral o endovenosa. (85,4, 5, 10)

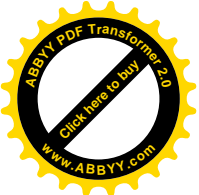
En aquellos casos que cursen con deterioro del intercambio de oxígeno, de moderado a severo (determinados por una $PaO_2 < 70$ mm Hg o una $D(A-a)O_2 > 35$ mm Hg), el tratamiento debe ser estrictamente parenteral puesto que los fármacos con alta biodisponibilidad oral, como el TMP-SMX, pueden presentar absorción errática a nivel intestinal en sujetos con hipoxemia severa. Adicionalmente, los pacientes con SIDA pueden sufrir una Enteropatía y Malabsorción, por lo que las concentraciones plasmáticas del medicamento pueden alcanzar niveles subterapéuticos cuando el fármaco se emplea por vía oral. En los pacientes con SIDA la respuesta inicial al tratamiento es habitualmente demorada, de manera que resulta prudente esperar al menos siete días antes de concluir que el tratamiento no está funcionando. (85,1, 4, 5)

A pesar de la gran utilidad del TMP-SMX, los efectos adversos a las Sulfas (fiebre, rash, citopenias, hepatitis medicamentosa, hipercaliemia, trastornos gastrointestinales, etc.) son comunes y los pacientes con hipersensibilidad conocida a este grupo farmacológico no pueden tolerar este tratamiento. De la



población general que se expone a las Sulfas solo el 0,1% experimenta los efectos adversos de este medicamento, pero la incidencia de reacciones alérgicas es hasta diez veces superior en los pacientes con SIDA, en los que el evento adquiere formas más severas de presentación, atribuibles a la acción conjunta de la Sulfa y de una molécula conocida como Transactivadora de la transcripción VIH1. No obstante, al utilizarse como profilaxis secundaria o tratamiento en un segundo episodio de Neumonía por Pneumocystis, muchos pacientes toleran mejor una reintroducción de este tratamiento si se comienza con dosis pequeñas con un incremento gradual posterior (desensibilización) o cuando se mantienen dosis más espaciadas o pequeñas. (86, 87)

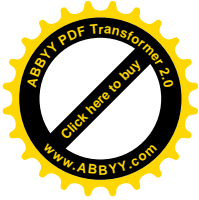
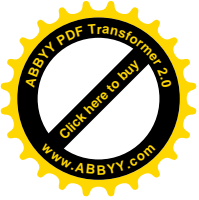
En los últimos años ha aparecido cierta resistencia a esta droga, por lo que es objeto de investigación actualmente a través del uso de técnicas moleculares, con el fin de estudiar mutaciones en el gen de la Dihidropteroato sintetasa que codifica la enzima inhibida por el Dapsone y el Sulfametoxazol. Diversos reportes han implicado mutaciones específicas en la Dihidropteroato sintetasa asociadas al fallo de la profilaxis y el tratamiento hasta en un 10% de los casos con SIDA y un aumento en el riesgo de muerte. Se ha comprobado una selección de las mutaciones de la Dihidropteroato sintetasa por exposición de los pacientes a drogas que contienen Sulfas, aunque la exposición previa al medicamento, si bien constituye un factor de riesgo, no es una premisa necesaria para el desarrollo de resistencia farmacológica. Sin embargo, la mayoría de los pacientes que albergan Pneumocystis que contienen mutaciones de la Dihidropteroato sintetasa aún tienen respuesta al tratamiento con Trimetoprim–Sulfametoxazol y aunque más tardíamente, el cuadro evoluciona favorablemente antes de pasado ocho días en buena parte de los casos, por lo que al parecer, no todas las mutaciones generan el mismo tipo de resistencia. Son necesarias otras investigaciones para determinar la importancia de estas mutaciones y si la variación geográfica de la infección por Pneumocystis se asocia a fallas en el tratamiento médico. En última instancia, el resultado final de la terapéutica parece estar más fuertemente relacionado con otros factores como la edad, los eventos fisiológicos de la fase aguda de la enfermedad, el estado de salud previo, la necesidad de ventilación a presión positiva, la demora en la intubación endotraqueal en quienes lo requieren



y el desarrollo de Neumotórax, que por la presencia de marcadores moleculares de resistencia a las Sulfas. (88 - 91)

La posibilidad de resistencia al tratamiento con TMP-SMX no debe ser ignorada en pacientes que no responden a su uso luego de ocho días de terapia, ante esta situación se deberá imponer un nuevo tratamiento. El TMP-SMX es también la droga de elección en el caso de Neumonía por Pneumocystis en embarazadas, con independencia del trimestre de la gestación en curso. Si el tratamiento se realiza en el tercer trimestre, debe informársele al Neonatólogo porque se incrementa el riesgo de Hiperbilirrubinemia neonatal y Kerníctero. En el primer trimestre el Trimetoprim puede incrementar ligeramente el riesgo de defectos congénitos, pero no se debe dudar su empleo porque el beneficio de dicha terapia ante esta infección potencialmente letal, compensa con creces el riesgo que por demás, es poco. Se deben realizar Ultrasonografías evolutivas de la anatomía fetal entre las 18 y las 20 semanas de gestación. Algunas investigaciones epidemiológicas sugieren que los suplementos de Folato pudieran reducir este riesgo, pero no hay estudios controlados que lo confirmen. Aún para la profilaxis durante el embarazo, el TMP-SMX es el fármaco de elección, aunque en estos casos puede sustituirse durante el primer trimestre por Pentamidina en aerosoles, evitándose así la absorción sistémica. (90, 92)

Usualmente la segunda opción de tratamiento en el caso de episodios severos de de esta afección (excepto embarazadas), es la Pentamidina, utilizada por vía parenteral, que también ha mostrado alta efectividad, a diferencia de la forma inhalada, que solo es útil como profilaxis. La Pentamidina es una Diamidina aromática de carga positiva que inhibe el crecimiento de varios protozoarios y hongos por mecanismos dispares, que incluyen el bloqueo de la fosforilación oxidativa, la destrucción de la membrana mitocondrial y la reacción con varios “blancos” celulares cargados negativamente como las membranas que contienen fosfolípidos, enzimas, el ARN y el ADN del los microorganismos, cuya síntesis también inhiben al bloquear la incorporación de bases nitrogenadas a los mismos. La dosis estándar para la Neumonía por Pneumocystis es de 3-5 mg/Kg./día por las vías intravenosa o intramuscular, durante 21 días. La tasa de curaciones con Pentamidina es casi similar a la del Trimetoprim-Sulfametoxazol, pero la frecuencia y sobre todo la gravedad de los efectos indeseables (Insuficiencia

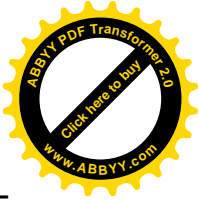
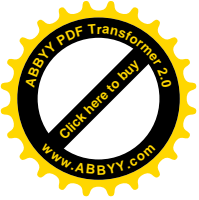


renal, Hipotensión, Hipoglucemia, Hiperglucemia, Hipocalcemia, Pancreatitis, Neutropenias, Hepatitis y Arritmias), es mayor. (93,4, 5,)

La hipotensión generalmente se presenta durante la infusión intravenosa del fármaco o poco tiempo después y es posible minimizarla con la administración lenta del medicamento, en un período de una hora. En algunos casos se pueden observar cifras bajas de tensión arterial meses después de su uso. La disfunción renal y la Hipoglucemia dependen de la dosis empleada y es más probable que se presenten después de 2 semanas de tratamiento o cuando se utiliza una dosis total superior a cuatro gramos. La Hipoglucemia es la reacción adversa más insidiosa y ocurre entre el 10 y el 20% de los pacientes con SIDA tratados con Pentamidina. Es el resultado de los incrementos súbitos de la insulina sérica causado por la lisis de las células β del páncreas. Debido a la unión prolongada de la Pentamidina a los tejidos. La Hipoglucemia brusca puede ocurrir aún después de haberse suspendido el tratamiento y se han reportado reacciones fatales hasta dos semanas después de la última dosis. La aparición de esta reacción adversa es por tanto una indicación para suspender el tratamiento con Pentamidina y monitorear la glucemia diariamente durante varias semanas. Se ha registrado Necrosis epidérmica tóxica, aún con Pentamidina en aerosoles. Estas complicaciones y la aparición de nuevos tratamientos han desarrollado actualmente una tendencia dirigida a reservar este fármaco sólo para los pacientes que no toleraran otras drogas. (94)

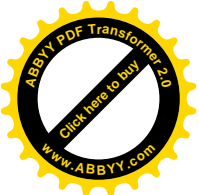
La Clindamicina (un antibacteriano) intravenosa cada seis u ocho horas, asociada a Primaquina (un antipalúdico que solo existe en presentaciones orales) a razón de 15 a 30 mg diarios, pudiera ser más eficaz que la Pentamidina. Esta combinación posee una excelente actividad contra *Pneumocystis jirovecii*, aunque cada uno de los fármacos es inefectivo por sí solo. El mecanismo de su acción conjunta no se conoce con claridad. Los efectos adversos más sobresalientes son: Anemia hemolítica (en caso de deficiencia de Glucosa -6-P-deshidrogenasa), Metahemoglobinemia, fiebre, diarreas, rash, colitis y neutropenia. (94,93)

El Trimetrexate, un derivado liposoluble del Metrotexate, es un poderoso antifolato que se une a la DHFR del *Pneumocystis* casi 1500 veces más ávidamente que el



Trimetoprim y se concentra en el microorganismo. La dosis utilizada es de 45 mg/m²/día por vía intravenosa. Se debe administrar Leucovorín (Acido folínico) a razón de 20 mg/Kg. cada seis horas por vía oral o intravenosa conjuntamente con este medicamento para evitar la toxicidad medular y las consecuentes citopenias hematológicas. Otros efectos adversos conocidos son las Neuropatías periféricas y los trastornos hepáticos. El Trimetrexate es inferior a TMP-SMX en efectividad pero genera menos efectos adversos, incluso sobre la médula ósea. Para imitar el bloqueo secuencial a la DHFR- DHPS que produce el TMP-SMX, este medicamento puede asociarse a Dapsone oral (100 mg diarios), aunque pueden tener muchos efectos adversos comunes. Este régimen no se ha estudiado rigurosamente. (95)

Los pacientes con SIDA frecuentemente experimentan un agravamiento transitorio de la función respiratoria durante los primeros 3 a 5 días de tratamiento, debido a la respuesta inflamatoria secundaria y a la presencia de microorganismos muertos o moribundos. Los Corticosteroides como tratamiento adjunto, modulan la nociva respuesta inflamatoria pulmonar a la infección por Pneumocystis y son de beneficio máximo en las primeras 72 horas de haber comenzado el tratamiento en pacientes infectados con VIH que tienen hipoxemia de moderada a severa, según los criterios antes mencionados (presión parcial arterial de oxígeno respirando aire ambiental por debajo de 70 mm Hg o gradiente alveolo-arterial de oxígeno por encima de 35). Se ha demostrado irrefutablemente que los Esteroides disminuyen los índices de desaturación de oxígeno, el número de pacientes que requieren ventilación mecánica artificial y la mortalidad global. Se recomienda la Prednisona a una dosis de 40 mg dos veces al día por cinco días, seguido de 40 mg diariamente desde el sexto al onceno día, y luego 20 mg diariamente desde el día 12 y hasta el día 21. En pacientes sin SIDA pero con Neumonía severa por Pneumocystis, una dosis de 60 mg o más de Prednisona diariamente, condujo a un mejor desenlace de la enfermedad. Si se requiere administración parenteral del Esteroide, se puede utilizar Metilprednisolona al 75% de la dosis respectiva de Prednisona. En todos los casos asociados a infección por el VIH o a conteos de linfocitos CD4 bajos, la terapia esteroidea no debe exceder las tres semanas. (96- 98)

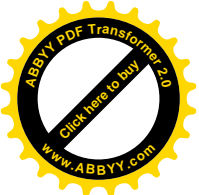


Aunque los efectos adversos en casos de tratamiento a corto plazo son raros, los Esteroides pueden tener efectos deletéreos si se dan empíricamente en pacientes con infecciones pulmonares concomitantes no diagnosticadas, de origen micótico o tuberculoso. Estos enfermos pueden presentar una mejoría inicial que demoraría el diagnóstico y la terapia antimicrobiana específica para su segunda infección pulmonar. Los Corticoides pueden también empeorar el progreso del Sarcoma de Kaposi cutáneo o pulmonar e incrementar ligeramente la incidencia de infecciones mucocutáneas por Herpes virus. (98)

En los casos leves de Neumonía por *Pneumocystis jirovecii* ($PaO_2 > 70$ mm Hg o una D (A-a) $O_2 < 35$ mm Hg), el manejo terapéutico se enfoca en el uso de agentes orales usados de forma ambulatoria, debido a que las tasas de mortalidad son bajas y la hospitalización no suele ser necesaria. Las opciones terapéuticas más utilizadas en la práctica incluyen TMP-SMX (también en estos casos es el tratamiento de elección) vía oral, Dapsone (100mgs /d asociado a TMP (15 mg /Kg.), Primaquina con Clindamicina (en este caso 300-450mg c/6 horas y 15-30mgs/d respectivamente) y Atovacuna, todos por vía oral. (98,4, 5, 10)

La Atovacuna, una Dihidroxi-naftoquinona utilizada inicialmente como antipalúdico, inhibe la cadena transportadora de electrones a nivel mitocondrial, lo que resulta imprescindible para la biosíntesis de pirimidinas en protozoarios. Su mecanismo de acción en el *Pneumocystis* no se entiende bien. La dosis habitual es de 750 mg dos veces al día por vía oral. Este fármaco se debe administrar con alimentos grasos ya que las concentraciones plasmáticas alcanzadas son de dos a tres veces inferiores si el medicamento se toma con el estómago vacío. Aunque es menos eficaz que el TMP-SMX es mejor tolerado. Los efectos adversos más frecuentes que produce son fiebre, rash, trastornos hepáticos y gastrointestinales. (98, 93)

Aunque el *Pneumocystis* carece de ergosterol en sus membranas y por tanto no responde al tratamiento con antimicóticos que inhiben la síntesis de éste (azoles), hace poco se han obtenido compuestos antimicóticos que muestran utilidad en el tratamiento. Las Equinocandinas son antifúngicos de reciente aparición en el mercado que poseen actividad contra *Pneumocystis* en modelos animales, pero no han sido probadas sistemáticamente en humanos. El medicamento prototipo

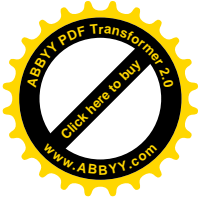
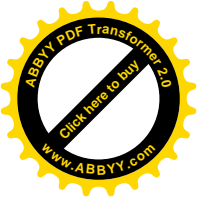


es la Anidulafungina que inhibe la síntesis de los beta -1,3-D- glucanos de la pared de la pared celular y se comporta como fungicida o fungistático en dependencia del tipo de hongo contra el que se utilice. Hasta el momento ha sido aprobado contra infecciones variadas por hongos de los géneros *Cándida* y *Aspergillus*, mostrando alta efectividad y excelente perfil de seguridad con escasos efectos adversos, convirtiéndose en una promesa futura para el tratamiento de la infección por *Pneumocystis jirovecii*. (99, 100)

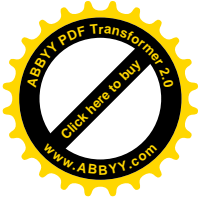
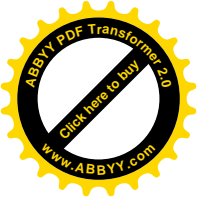
Actualmente se trabaja con análogos de la Primaquina, con mejor perfil de seguridad en estrategias para combatir el *Pneumocystis*, pero aún estos fármacos se encuentran en fase de estudio. (101)

A pesar de que existen indicios del beneficio potencial de la introducción precoz de la terapia antirretroviral en los pacientes con SIDA y Neumonía por *Pneumocystis*, muchos médicos retrasan los antivirales hasta el final del tratamiento anti-*Pneumocystis*, o por lo menos hasta que han transcurrido dos semanas del comienzo de la misma, debido a los efectos sinérgicos o aditivos de las toxicidades de ambos grupos de agentes. Aunque no es frecuente, se ha descrito un Síndrome de reconstitución inmune que puede complicar la administración concurrente de la terapia antirretroviral y anti-*Pneumocystis*. (102)

El tratamiento restante en la Neumonía por *Pneumocystis*, está determinado por medidas de sostén y puede resultar vital para muchos pacientes. El uso de ventilación no invasiva con administración de presión positiva continua en las vías aéreas (del inglés CPAP: Continuous positive airway pressure) mediante máscara, mejora la oxigenación en pacientes con taquipnea y desaturación de oxígeno, refractarias con máscaras estándares y pudiera mitigar la necesidad de ventilación mecánica invasiva que constituye, en muchas ocasiones, el único medio de mantener al menos temporalmente la función respiratoria. La hipoalbuminemia, el $\text{PH} < 7.35$, o la necesidad de aplicar una presión positiva al final de la espiración (PEEP del inglés: positive end-expiratory pressure) de más de 10 cm. H_2O para mantener una oxigenación adecuada después de 96 horas en Cuidados Intensivos. Representa un alto riesgo de pronóstico fatal. Los pacientes con un mejor status nutricional y aquellos que tienen daño alveolar menos severo



con un PH normal, pudieran obtener mayores beneficios de la terapia ventilatoria. La ventilación con volúmenes tidálicos bajos, se asocia con disminución de la mortalidad en pacientes con daño pulmonar agudo (ALI: Acute lung injury) e Insuficiencia respiratoria. La evidencia sugiere que el grado de daño alveolar es el determinante más importante del resultado final al tratamiento. (103)



MÉTODO

Tipo de diseño, período y lugar de la Investigación.

Se realizó un estudio observacional descriptivo de corte transversal para la caracterización clínica y epidemiológica de pacientes con Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH) y sospecha diagnóstica de Neumonía por *Pneumocystis jirovecci*, ingresados en el Servicio de Medicina Interna de los Hospitales “Dr. Antonio Luaces Iraola” de Ciego de Ávila y “Dr. Roberto Rodríguez” de Morón, en el período comprendido entre Enero de 2007 y Diciembre de 2008.

Universo y Muestra

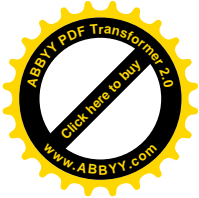
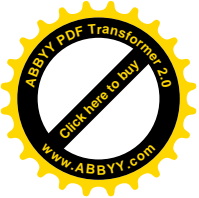
El Universo estuvo constituido por todos los pacientes con VIH y sospecha diagnóstica de Neumonía por *Pneumocystis jirovecci* (18 pacientes) y la Muestra quedó conformada por los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión (18 enfermos).

Criterios de Inclusión:

- 1- Pacientes con diagnóstico sospechado de Neumonía por *Pneumocystis jirovecci*, portadores del Virus de Inmunodeficiencia Humana, que estuvieron de acuerdo con formar parte de la investigación.
- 2- Pacientes con diagnóstico sospechado de Neumonía por *Pneumocystis jirovecci*, portadores del Virus de Inmunodeficiencia Humana, incluidos en el Registro Nacional.
- 3- Existencia de todas las variables de investigación en la Historia Clínica de estos pacientes.

Criterios de Exclusión:

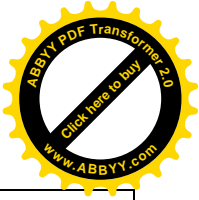
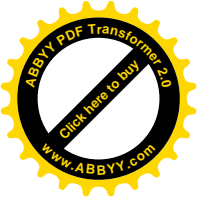
- 1- Pacientes con diagnóstico sospechado de Neumonía por *Pneumocystis jirovecci* que no sean portadores del Virus de Inmunodeficiencia Humana.
- 2- Pacientes con diagnóstico sospechoso de Neumonía por *Pneumocystis jirovecci*, con sospecha de Infección por el Virus de Inmunodeficiencia Humana.
- 3- Ausencia de alguna de las variables de investigación en la Historia Clínica de los pacientes.



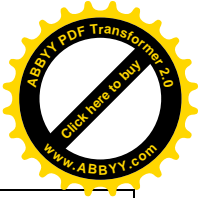
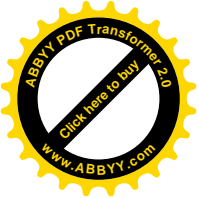
4- Pacientes que se nieguen a colaborar con la investigación.

Selección de las variables: Operacionalización

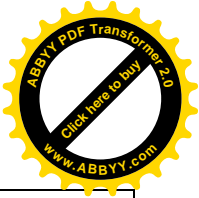
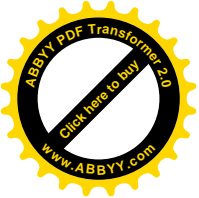
Variable	Definición	Tipo	Descripción	Indicadores
Edad	Años cumplidos desde el nacimiento hasta el momento de la encuesta	Cuantitativa continua Politómica	18-24 años 25-34 años 35-44 años 45-54 años 55-64 años 65 años o más	Porcentaje según categorías
Sexo	Expresión fenotípica del individuo	Cualitativa nominal Dicotómica	Femenino Masculino	Porcentaje según categorías
Raza	Grupo de personas con ciertas características que lo diferencian de sus semejantes, entre ellas, el color de la piel.	Cualitativa nominal Politómica	Blanca Negra Mestiza	Porcentaje según categorías
Conteo de Células T CD4 positivas	Expresan la inmunocompetencia en el paciente con VIH.	Cuantitativa continua Politómica	Inmunodeficiencia celular: menos de 300 por mm^3 Inmunodeficiencia manifiesta: menos de 200 por mm^3 Inmunodeficiencia grave: menos de 100 por mm^3	Porcentaje según categorías
Cuadro clínico	Síntomas y	Cualitativa	Tos	Porcentaje según



	signos clínicos que muestre el paciente	nominal Politómica	Expectoración Disnea Hemoptisis Fiebre Dolor Pleurítico Dolor no Pleurítico.	categorías
Infecciones Oportunistas	Presencia de infecciones más frecuentes o más severas a causa de la inmunosupresión.	Cualitativa nominal Dicotómica	Existencia No existencia	Porcentaje según categorías
Patrón Radiológico	Alteraciones imagenológicas detectadas en la Radiografía simple de tórax.	Cualitativa Politómica	Normal Neumonía Alveolar Neumonía Alveolo-Intersticial. Neumonía Intersticial. Cavernas.	Porcentaje según categorías
Niveles de LDH	Según valores de referencia ofrecidos por el Laboratorio	Cuantitativa continua Dicotómica	Normal: 200- 400 U/L Elevada: > 400 U/L	Porcentaje según categorías
Complicación	Aparición esperada o no de eventos que cambian el	Cualitativa nominal Politómica	Hipoxemia Síndrome de Respuesta Inflamatoria	Porcentaje según categorías



	curso de la enfermedad y su pronóstico		Sistémica Hepatitis Reactiva Toma del Sensorio Distress Respiratorio Insuficiencia Múltiple de Órganos Muerte	
Tratamiento Antirretroviral Altamente Efectivo (TARVAE)	Combinación de varios agentes antirretrovirales con alta efectividad demostrada	Cualitativa nominal Dicotómica	Existencia No existencia	Porcentaje según categorías
Respuesta al Tratamiento Anti-microbiano	Resultado clínico y de laboratorio al tratamiento impuesto	Cualitativa nominal Politómica	<u>Favorable:</u> tratamientos que claramente condujeron a la curación <u>Medianamente favorable:</u> tratamientos que resultaron en evidente mejoría, pero que no lograron la curación o aquellos en que, apreciándose una tendencia clara a la mejoría en un	Porcentaje según categorías



			<p>momento dado, desembocaron en una evolución desfavorable ulterior.</p> <p><u>Desfavorable:</u></p> <p>cuando la terapéutica no logró mejoría alguna y los pacientes eventualmente empeoraron con o sin complicaciones y /o desenlace fatal.</p>	
--	--	--	--	--

Procedimientos y Recolección de Datos:

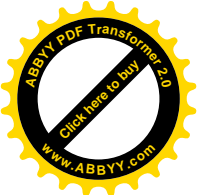
Para la obtención de las variables objeto de estudio se confeccionó una encuesta (Anexo 1). Ésta fue llenada por el autor de la investigación.

Se utilizaron las Historias Clínicas de los pacientes portadores del VIH con diagnóstico sospechoso de Neumonía por Pneumocystis jirovecii, obtenidas de los Archivos de Estadística de los Hospitales de Ciego de Ávila y Morón. Los datos se introdujeron en el paquete estadístico EPI-INFO para Windows.

Procesamiento Estadístico

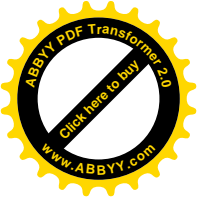
Para el análisis estadístico se utilizó la Estadística descriptiva mediante la Frecuencia absoluta y la Frecuencia relativa (%).

El Programa Estadístico utilizado fue el SPSS. Se empleó una PC Pentium IV, con ambiente de Windows XP. Los textos se procesaron en Office 2007.



Aspectos Éticos.

Para la revisión del Registro Estadístico del Departamento de Archivo y las Historias Clínicas de cada uno de los pacientes portadores del Virus de Inmunodeficiencia Humana con diagnóstico sospechoso de Neumonía por *Pneumocystis jirovecii*, se obtuvo la autorización del Jefe de Departamento en ambos hospitales. Se tomó como premisa en todo momento la confidencialidad de los datos como muestra de respeto a la autonomía de los pacientes, según los principios de la Bioética: principalista (autonomía, beneficencia, no maleficencia, justicia) y personalista (la persona es el fin y no el medio. (Anexo 2)



ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS

Tabla 1: Distribución según grupos de edades de los pacientes con VIH sospechosos de Neumonía por Neumocystis jirovecci en los Hospitales de Ciego de Ávila y Morón durante el periodo 2007- 2008.

Grupos de Edades (años)	No.	%
18 a 24	1	5,5
25 a 34	11	61,1
35 a 44	3	16,6
45 a 54	2	11,1
55 a 64	0	0
65 o más	1	5,5
TOTAL	18	100

Fuente: Historia Clínica

En la Tabla 1 se realiza la distribución de los casos estudiados por grupos de edades, haciéndose muy evidente que el mayor número de pacientes se ubica en el grupo de 25 a 34 años con 11 casos para un 61,1 por ciento. La presentación de Neumonía por Pneumocystis fue excepcional en los grupos extremos (18-24 años y 65 años o más), pues solo se registró un caso en cada uno de ellos. Los resultados de nuestro trabajo en este punto, inferimos se deban al mayor número de pacientes con inmunodeficiencia en este grupo etario. La literatura revisada no reporta predilección del Pneumocystis jirovecci por ningún grupo de edad específico, más bien la infección está en estrecha relación con el grado de inmunodeficiencia, independientemente de la edad. Travis y colaboradores reportaron una casuística donde el promedio de edad de los casos estudiados con Neumonía por Pneumocystis fue de 39 años y de manera similar, la edad no se relacionaba con la infección pulmonar y sí con la magnitud de la inmunodeficiencia de los pacientes afectados. (33)

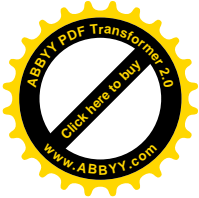
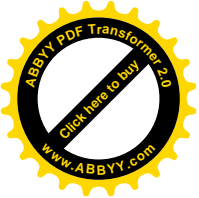


Tabla 2: Distribución de los pacientes sospechosos de Neumonía por Neumocystis jirovecci según Sexo y Raza.

Sexo	Raza						Total	
	Blanca		Negra		Mestiza			
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
M	5	27,7	4	22,2	3	16,6	12	66,6
F	3	16,6	2	11,1	1	5,5	6	33,3
Total	8	44,4	6	33,3	4	22,2	18	100

Fuente: Historia Clínica

La Tabla 2 muestra la distribución de los pacientes según el sexo y el grupo racial. La raza blanca fue la más afectada (44,4%) seguida por la negra (33,3%) y finalmente la mestiza (22,2%). Si bien la raza blanca fue la que predominó, la diferencia con los grupos restantes no llegó a ser significativa. No se ha reportado en ningún estudio que exista predilección del *Pneumocystis jirovecci* por alguna raza específica. Creemos que los resultados de nuestra investigación están determinados por la predominancia de la raza blanca en nuestro país. (11)

El sexo masculino (66,6%) duplicó en frecuencia al femenino (33,3%) en la muestra estudiada. Esto ocurre en concordancia con algunos estudios que plantean las mejores condiciones de inmunocompetencia de las mujeres con VIH y por tanto, la menor frecuencia de infecciones oportunistas en ellas. Un ejemplo de esto es el estudio realizado por Kumarasamy y colaboradores que incluyó a todos los pacientes atendidos en una década y seguidos durante un año en el sur de la India. Demostraron que las mujeres tenían mayor conteo de CD4+, mayor índice de masa corporal, y desarrollaron significativamente menos Tuberculosis y Neumonía por *Pneumocystis* que su contraparte masculina. (104)

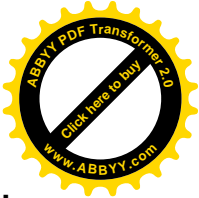
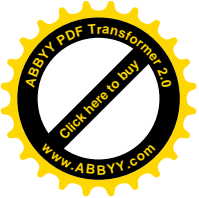


Tabla 3: Distribución sospechosos de Neumonía por Neumocystis jirovecci según conteo de Linfocitos T CD4 positivos.

Conteo de CD4+	No.	%
Menor de 200	14	77,7
Mayor de 200	4	22,2
Total	18	100

Fuente: Historia Clínica

En la Tabla 3 se distribuyen los casos según el conteo de células CD4+. El 77,7% de los pacientes tuvo conteos de CD4+ por debajo de las 200 células por mm³. Esta situación es reflejo de la inmunodeficiencia marcada en estos enfermos y por tanto la mayor predisposición a infecciones de este tipo. Este hecho está ampliamente descrito en toda la literatura sobre el tema, al considerar el papel capital que juegan las células CD4+ en las defensas del huésped contra los microorganismos Pneumocystis. Los CD4+ orquestan toda la respuesta antiinflamatoria del organismo contra el agresor por medio del reclutamiento y activación de otras células efectoras inmunes. (3, 4, 5, 7, 10, 37, 38)

Llamó la atención en nuestro estudio la existencia de 4 pacientes (22,2%) que desarrollaron Neumonía por Pneumocystis a pesar de tener un conteo de células CD4+ por encima de 200 células por mm³. Este hecho podría tener varias explicaciones, en primer lugar, que el conteo de células CD4+ este por encima de 200 pero por debajo de 350 células por mm³, lo que aún refleja inmunodeficiencia celular y por consiguiente predisposición a estas infecciones oportunistas. En segundo lugar, que con conteo de células CD4+ por encima de 350 células por mm³, estos pacientes se encontraran en franco Síndrome de Reconstitución Inmune por el inicio de tratamiento antirretroviral altamente efectivo (TARVAE) y que esto haya dado lugar, como se describe en otros trabajos, a este tipo de Neumonía, e incluso con mayor daño pulmonar por la respuesta inflamatoria más intensa. (40, 41, 42, 84)

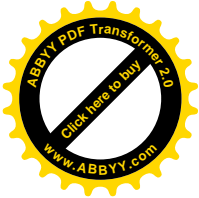
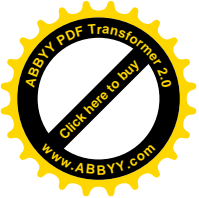


Tabla 4: Distribución de los pacientes sospechosos de Neumonía por Neumocystis jirovecii según las manifestaciones clínicas.

Manifestaciones Clínicas	No.	%
Tos Seca	18	100
Expectoración	3	16,6
Disnea	18	100
Fiebre	11	61,1
Dolor pleurítico	1	5,5
Dolor no pleurítico	9	50,0

Fuente: Historia Clínica

En la Tabla 4 se muestran las manifestaciones clínicas en los pacientes estudiados. Predominaron la tos seca (100%), la disnea (100%) y la fiebre (61,1%). El dolor no pleurítico estuvo presente en el 50% de los casos, por lo que no es nada desdeñable. Estos resultados están en correspondencia con todo lo descrito en la literatura sobre la Neumonía por Pneumocystis asociada al VIH. Se plantea por varios autores que estos síntomas son los más comunes y de todos, la tos seca el síntoma cardinal. La disnea está condicionada por el deterioro de la oxigenación a causa del daño pulmonar provocado por la acción directa del Pneumocystis y por la respuesta inflamatoria que tiene lugar en el pulmón ante la presencia de este patógeno. (62, 63)

La fiebre se reporta en la gran mayoría de los estudios consultados con una frecuencia de 80 a 90%. (4, 5, 62, 63). Los resultados mostrados al respecto en la Tabla 3 son inferiores a estos reportes, lo que podría estar en relación con la pequeña casuística presentada.

La hemoptisis habitualmente es de extraña presentación según consta en la bibliografía consultada y afortunadamente estuvo ausente en esta muestra. (62)

Las manifestaciones extrapulmonares no suelen dar síntomas específicos y por tanto pueden pasar inadvertidas al inicio del cuadro. Estuvieron ausentes en la muestra analizada. Otras investigaciones ofrecen resultados similares. (4, 70, 71, 72).

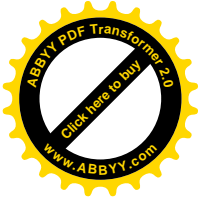
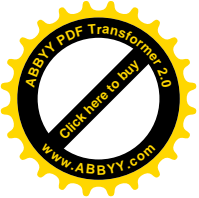


Tabla 5: Distribución de los pacientes sospechosos de Neumonía por Neumocystis jirovecci según la existencia de otras Infecciones Oportunistas (IO) asociadas.

Existencia de IO Asociadas	No.	%
Sí	12	66,6
No	6	33,3
Total	18	100

Fuente: Historia Clínica

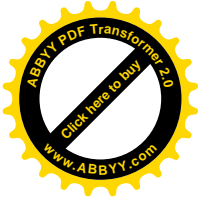
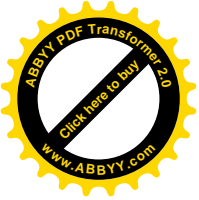
En la Tabla 5 se distribuye la muestra según existencia de otras infecciones oportunistas asociadas. El 66,6% de los pacientes desarrolló infecciones de este tipo en el curso de una Pneumocystosis pulmonar. La Candidiasis oral fue la más frecuente, en concordancia con otros autores que plantean que “la infección por Pneumocystis nunca anda sola”. Por otra parte, se describe que un pequeño por ciento de los casos de Neumonía por Pneumocystis presenta una segunda infección oportunista en el pulmón, con mayor frecuencia Tuberculosis Pulmonar. En nuestros pacientes no hubo tal asociación. (4, 5, 73, 74).

Tabla 6: Distribución de los pacientes sospechosos de Neumonía por Neumocystis jirovecci según patrón radiológico predominante.

Patrón Radiológico	No.	%
Normal	9	50,0
Neumonía Alveolar	1	5,5
Neumonía Alveolo-Intersticial	3	16,6
Neumonía Intersticial	5	27,7
Total	18	100

Fuente: Historia Clínica

En la Tabla 6 se muestra que el 50% de los pacientes presentó una radiografía de tórax normal. Otros autores reportan que esta situación puede ocurrir con mucha frecuencia en estadios iniciales de la enfermedad pulmonar ligera. En estos casos, la Tomografía Computarizada de alta resolución es de gran utilidad porque



pueden revelarse atenuaciones extensas en vidrio molido e incluso lesiones quísticas (76). Este examen no se practicó en esta investigación por no disponer de esa tecnología.

La Neumonía intersticial (27,7% en este estudio) es el cuadro radiológico más frecuentemente observado en la Neumonía por Pneumocystis. Se caracteriza por infiltrados intersticiales perihiliares bilaterales que se hacen más difusos a medida que progresa la enfermedad, respetando generalmente los vértices. En la muestra analizada, sólo 3 casos (16,6%) presentaron un patrón mixto de Neumonía alveolo-intersticial, que de acuerdo a la literatura no es un cuadro muy frecuente. La Neumonía alveolar pura, descrita como muy infrecuente, solo se presentó en 1 caso (5,5%). No se presentaron cavernas o cavitaciones que siempre obligan al médico a descartar otro tipo de infección asociada como la Tuberculosis pulmonar (4,10, 66)

Al analizar el comportamiento de los valores sanguíneos de LDH, se obtuvo que el 100% de los casos estudiados presentó niveles elevados de esta enzima, en perfecta armonía con todos los reportes de la bibliografía consultada, donde este indicador se ha utilizado como una herramienta muy útil en el proceso diagnóstico de la Neumonía por Pneumocystis jirovecci. Si bien los niveles LDH son poco específicos para el diagnóstico, durante la Neumonía por Pneumocystis aumentan por encima de los 500 mg/dl lo que convierte a este examen en un marcador muy sensible para el diagnóstico aunque poco específico porque representa un reflejo de la inflamación y de la lesión pulmonar subyacente más que de la infección por Pneumocystis per se. Los enzimáticos disminuyen de manera seriada con el tratamiento exitoso. Cuando esto no ocurre podría ser un signo de mal pronóstico o de resistencia a la terapia medicamentosa, todo lo cual habla por sí mismo de su alta sensibilidad. (1, 3, 4, 10)

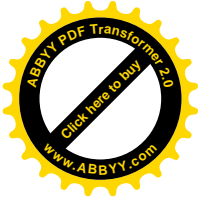
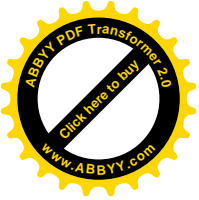


Tabla 7: Distribución de los pacientes sospechosos de Neumonía por Neumocystis jirovecci de acuerdo a las principales complicaciones.

COMPLICACIÓN	No.	%
Hipoxemia	18	100
Síndrome de Respuesta Inflamatoria sistémica	5	27,7
Hepatitis Reactiva	10	55,5
Toma del Sensorio	5	27,7
Distress Respiratorio	2	11,1
Muerte	1	5,5%

Fuente: Historia Clínica

En la Tabla 8 se expresa la frecuencia con que ocurrieron las diferentes complicaciones. La Hipoxemia se presentó en el 100 % de los casos como expresión de trastornos en el intercambio gaseoso propios de la Neumonía por Pneumocystis, secundario a la respuesta inflamatoria del parénquima pulmonar. La Hipoxemia es considerada por todos como la anomalía de laboratorio más característica y constante en esta infección oportunista. Algunos investigadores reportan que hasta el 80% de los casos padecen esta anomalía hemogasométrica que tiene gran valor predictivo y pronóstico. (1, 5, 10, 63)

Hubo un 55,5% de pacientes que padecieron Hepatitis Reactiva, atendiendo al aumento de las transaminasas séricas. Esta situación se describe como un hallazgo frecuente pero muy poco específico. El Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica y la toma del sensorio que ocurrieron en el 27,7% de los enfermos, también carecen de especificidad así como de sensibilidad diagnóstica porque de igual modo pueden presentarse en otros eventos infecciosos. El fallo multiorgánico no fue una complicación constatada en este estudio. En dos casos (11,1%) se presentó el más grave de los trastornos funcionales respiratorios: El Síndrome de Distress Respiratorio del Adulto (SDRA), que en uno de ellos (5,5%) produjo la muerte, cifra inferior a lo reportado por la literatura consultada donde se registran entre un 10 y 20 % de decesos en fase inicial lo que se incrementa con la necesidad de ventilación mecánica artificial. Esta discrepancia pudiera deberse al contexto en que se han realizado dichos estudios. (3, 4, 5, 83)

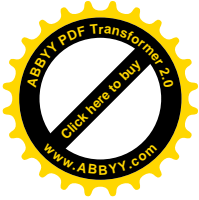
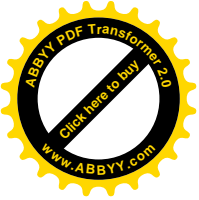


Tabla 8: Distribución de los pacientes sospechosos de Neumonía por Neumocystis jirovecii según TARVAE

TARVAE	No.	%
Sí	13	72,2
No	5	27,7
Total	18	100

Fuente: Historia Clínica

En la Tabla 9 distribuimos los pacientes según recibieran TARVAE o no. El 72,2% recibió este tipo de tratamiento. Este resultado, si bien no es el que con toda lógica se espera, dada la sabida mejoría de la inmunocompetencia una vez iniciado el tratamiento antirretroviral altamente efectivo, tiene explicaciones muy racionales y bien documentadas en la literatura médica en los múltiples estudios realizados en pacientes portadores del VIH que reciben TARVAE. Con este tipo de tratamiento aumenta el conteo de células CD4 positivas, cuyo papel cardinal en la defensa del huésped ya hemos explicado antes y disminuye además la carga viral, dos elementos que son evidencia de buena respuesta al tratamiento.

Es acertado pensar y esperar, que disminuya la frecuencia de infecciones oportunistas en los pacientes bajo este régimen terapéutico. Cuando ocurre lo contrario, las posibles causas serían, en primer lugar, la falta de adherencia al tratamiento; factor muy estudiado en tiempos recientes y en segundo lugar, el llamado Síndrome de Reconstitución Inmune, pues en ausencia de una respuesta inflamatoria enérgica se ha demostrado que el Pneumocystis tiene poco efecto directo sobre la función pulmonar, de manera que cuando se reconstituyen todos los sistemas inmunes ocurre una respuesta inflamatoria intensa mediada por células T que resulta en un trastorno sustancialmente intenso del intercambio gaseoso. (35, 40)

Cuando no se puede demostrar que este fenómeno ocurre por las causas anteriormente explicadas, los estudios de farmacocinética demostraron que diversos factores pueden influir en la aparición de infecciones oportunistas en pacientes bajo TARVAE y existen casos en los que los factores biológicos inexplicables serían la única salida para explicar este proceso. (3, 84)

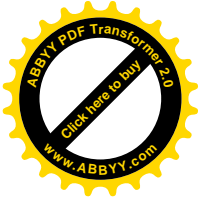
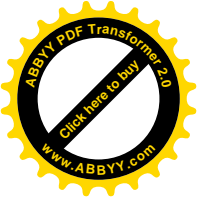


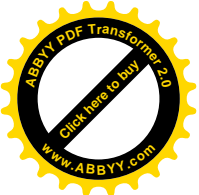
Tabla 9: Distribución de los pacientes sospechosos de Neumonía por Neumocystis jirovecci según respuesta al tratamiento antimicrobiano.

Respuesta al Tratamiento	No.	%
Favorable	16	88,8
Medianamente Favorable	1	5,5
Desfavorable	1	5,5
Total	18	100

Fuente: Historia Clínica

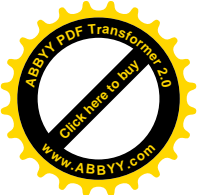
En la Tabla 10 se realiza la distribución de la muestra según la respuesta al tratamiento anti-Pneumocystis. El 88,8% de los pacientes presentó una respuesta favorable a la terapéutica. Sólo uno de ellos (5,5%) tuvo una respuesta medianamente favorable y de igual manera otro enfermo (5,5%) mostró una respuesta desfavorable con un desenlace infausto que le provocó la muerte.

Como se asevera en varios reportes bibliográficos, la combinación de Sulfametoxazol con Trimetoprim, conocida en nuestro medio como Sulfaprim, ha sido desde siempre la droga de elección en el manejo de la Neumonía por Neumocystis y se utilizó en el 100% de la muestra analizada. Algunos autores muestran preocupación a causa de la resistencia a esta droga por las mutaciones en la enzima Dihidropteroato sintetasa, clave en el metabolismo del ácido fólico del microorganismo, donde actúa el Sulfaprim. Esto no fue problema en el mayor por ciento de los pacientes aquí estudiados. Se reporta en muchos estudios que pacientes infectados con el VIH tienen una respuesta inicial al tratamiento demorada, por lo que es prudente esperar siete días antes de concluir que el fármaco no funciona. En nuestro estudio, como se puede observar, hubo dos casos con respuesta no favorable en los que se podría plantear la resistencia a la droga. En estos casos se deben intentar otras drogas también útiles en el manejo de la enfermedad. El Síndrome de Reconstitución Inmune puede complicar el uso simultáneo de terapia antirretroviral y anti-Pneumocystis. De cualquier manera, el resultado final del manejo de la Neumonía por Pneumocystis va a depender en gran medida del grado de daño alveolar. (93, 100, 102, 103)



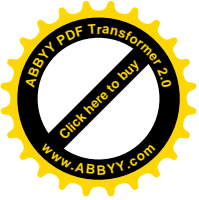
CONCLUSIONES

- La Neumonía por *Pneumocystis jirovecii* se presentó con mayor frecuencia entre los 25 y 34 años de edad, en la raza blanca y en el sexo masculino.
- La mayoría de los pacientes presentó conteo de células CD4 positivas inferior a 200 células por mm^3
- Dentro de las manifestaciones clínicas predominaron la tos y la disnea
- Un número considerable de casos tuvo otra infección oportunista asociada.
- La radiología simple de tórax fue normal en gran parte de los casos estudiados.
- La LDH en sangre estuvo elevada en la totalidad de los pacientes.
- La complicación más frecuente fue la Hipoxemia.
- La mayoría de los enfermos se encontraba bajo tratamiento antirretroviral altamente efectivo al presentarse la enfermedad.
- La respuesta favorable al tratamiento antimicrobiano se observó en gran parte de los pacientes.



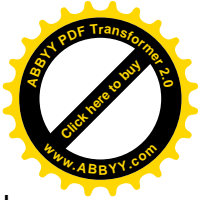
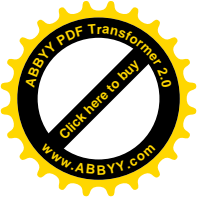
RECOMENDACIONES

- Entrenar al personal adecuado para la obtención de muestras y su examen microscópico con las tinciones adecuadas para el diagnóstico de la Neumonía por *Pneumocystis jirovecii*.
- Diseñar un algoritmo diagnóstico que guíe la conducta del personal médico frente al paciente portador del VIH con síntomas respiratorios para el diagnóstico de la Neumonía por *Pneumocystis jirovecii*, en ausencia de los medios ideales para ese fin.
- Realizar estudios de adherencia al tratamiento antirretroviral altamente efectivo que puedan demostrar su influencia en la aparición de infecciones oportunistas.

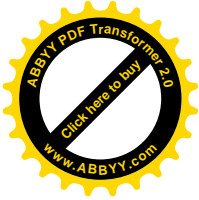
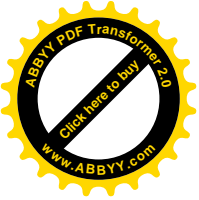


REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

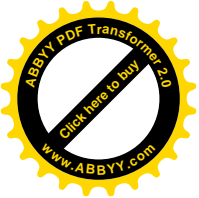
1. Bennett NJ, Rose FB, McLean JC, Murray C, Schreibman TS, Rigsby M. Pneumocystis (carinii) jiroveci Pneumonia [página en Internet]. e Medicine [actualizado 10 Oct 2008; citado 12 Oct 2009]. Infectious Diseases [aprox. 6 pantallas]. Disponible en: <http://emedicine.medscape.com/article/225976-overview>.
2. Lu JJ, Lee CH. Pneumocystis pneumonia. *J Formos Med Assoc.* 2008 Nov; 107(11):830-42.
3. Thomas ChF, Limper A H. Pneumocystis Pneumonia. *N Engl J Med.* 2004; 350:2487-2498.
4. Feinberg JE. Pneumocystis pneumonia. En: Bennett JC, Plum F, editores. *Cecil Medicine.* 23 th ed. España: Elsevier; 2007. P. 187-194. Chapter 362.
5. Guidelines for Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents. Recommendations of the National Institutes of Health (NIH), the Centers for Disease Control and Prevention (CDC), and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America (HIVMA/IDSA) [monografía en Internet]. 2008 [citado 12 Ene 2009]. Disponible en: <http://www.guideline.gov/content.aspx?id=14320>
6. Medrano FJ. Pneumocystis jirovecii in general population. *Emerg Infect Dis.* 2005; 11:245.
7. Krajicek BJ, Limper AH, Thomas CF. Advances in the biology, pathogenesis and identification of Pneumocystis pneumonia. *Curr Opin Pulm Med.* 2008 May; 14(3):228- 34.
8. Aliouat-Denis CM, Chabé M, Demanche C, Aliouat el M, Viscogliosi E, Guillot J, et al . Pneumocystis species, co-evolution and pathogenic power. *Infect Genet Evol.* 2008; 8(5):708-26.
9. Walzer PD: Immunological features of Pneumocystis infection in humans, in MT Cushion and PD Walzer (eds). *Pneumocystis pneumonia.* Marcel-Dekker, New York, 2004, p 451.
10. Harrison's Principles of Internal Medicine, 17th edition Chapter 200. Pneumocystis Infection. 2008.
11. Ministerio de Salud Pública. Anuario Estadístico de Salud 2008. Dirección Nacional de Registros Médicos y Estadísticas de Salud. Junio, 24, 2009.



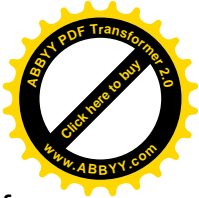
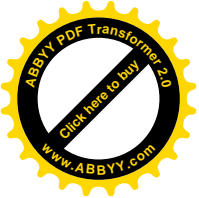
12. Redhead SA. Pneumocystis and Trypanosoma cruzi: Nomenclature and typifications. *J Eukaryot Microbiol.* 2006; 53(1): 2-11.
13. Carinii A. Formas de eschizogonia do Trypanozoma lewisi. *Commun Soc Med Sao Paulo.* 1910; 16: 204.
14. Mohapatra PR, Aggarwal D. Pneumocystis carinii: name changed? *Clin Exp Dermatol.* 2008 Nov; 33(6):793.
15. Temesgen Z, Selected Infections and Conditions Associated With HIV Infection. Chapter 12 HIV infection. *Mayo Clinical internal Medicine Concise TextBook* (2008).
16. Azoulay E, Bergeron A, Chevret S, Bele N, Schlemmer B, Menotti J. Polymerase chain reaction for diagnosing pneumocystis pneumonia in non-HIV immunocompromised patients with pulmonary infiltrates. *Chest.* 2009 Mar;135(3):655-61.
17. Gupta R, Mirdha BR, Guleria R, Mohan A, Kabra SK, Kumar L, Agarwal SK, Luthra K. Use of different primer directed sequence amplification by polymerase chain reaction for identification of Pneumocystis jirovecii in clinical samples. *Indian J Chest Dis Allied Sci.* 2008 Oct-Dec; 50(4):321-7.
18. Kutty G, Maldarelli F, Achaz G, Kovacs JA. Variation in the major surface glycoprotein genes in Pneumocystis jirovecii. *J Infect Dis.* 2008 Sep; 198(5):741-9.
19. Vuk-Pavlovic Z, Standing JE, Crouch EC, Limper AH. Carbohydrate recognition domain of surfactant protein D mediates interactions with Pneumocystis carinii glycoprotein A. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2001; 24:475-484.
20. Daly KR. Antibody responses to the Pneumocystis jirovecii major surface glycoprotein. *Emerg Infect Dis.* 2006; 12:1231.
21. Stringer JR, Keely SP. Genetics of surface antigen expression in Pneumocystis carinii. *Infect Immun.* 2001; 69:627-639.
22. Nakamura H, Tateyama M, Tasato D, Haranaga S, Yara S, Higa F, et al. Fujita Clinical utility of serum beta-D-glucan and KL-6 levels in Pneumocystis jirovecii pneumonia. *J Intern Med.* 2009; 48(4):195-202.
23. Douglas CM. Fungal beta (1,3)-D-glucan synthesis. *Med Mycol* 2001; 39 (Suppl 1): 55-66.



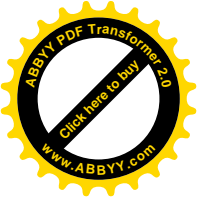
24. Cué tara MS, Alhambra A, Chaves F, Moragues MD, Pontón J, del Palacio A. Use of a serum (1-->3)-beta-D-glucan assay for diagnosis and follow-up of *Pneumocystis jiroveci* pneumonia: Clin Infect Dis. 2008 Nov; 47(10):1364-6.
25. Gustafson MP, Thomas CF Jr, Rusnak F, Limper AH, Leof EB. Differential regulation of growth and checkpoint control mediated by a Cdc25 mitotic phosphatase from *Pneumocystis carinii*. *J Biol Chem*. 2005; 276: 835-843.
26. Vohra PK, Puri V, Thomas CF Jr. Complementation and characterization of the *Pneumocystis carinii* MAPK, PCM. *FEBS Lett*. 2003; 551:139 -146.
27. Thomas CF, Vohra PK, Park JG, Puri V, Limper AH, Kottom TJ. *Pneumocystis carinii* BCK1 functions in a mitogen-activated protein kinase cascade regulating fungal cell-wall assembly. *FEBS Lett*. 2003; 548: 59 - 68.
28. Fox D, Smulian AG. Mkp1 of *Pneumocystis carinii* associates with the yeast transcription factor Rlm1 via a mechanism independent of the activation state. *Cell Signal*. 2000; 12: 381 - 390.
29. Vohra PK, Puri V, Kottom TJ, Limper AH, Thomas CF Jr. *Pneumocystis carinii* STE11, an HMG-box protein, is phosphorylated by the mitogen activated protein kinase PCM. *Gene*. 2003; 312: 173 - 179.
30. Morales IJ, Vohra PK, Puri V, Kottom TJ, Limper AH, Thomas CF Jr. Characterization of a lanosterol 14 alpha-demethylase from *Pneumocystis carinii*. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2003; 29:232-238.
31. Kaneshiro ES, Rosenfeld JA, Basselin-Eiweida M. The *Pneumocystis carinii* drug target S-adenosyl-L-methionine: sterol C-24 methyl transferase has a unique substrate preference. *Mol Microbiol*. 2002; 44: 989 - 999.
32. Su YS, Lu JJ, Peng CL, Chang FY. *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with and without human immunodeficiency virus infection. J Microbiol Immunol Infect. 2008 Dec; 41(6):478-82.
33. Travis J, Hart E, Helm J, Duncan T, Vilar J. Retrospective review of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia over two decades. Int J STD AIDS. 2009 Mar; 20 (3):200-1.
34. Montes-Cano MA, Chabe M, Fontillon-Alberdi M, de-Lahorra C, Respaldiza N, Medrano FJ, et al. Vertical transmission of *Pneumocystis jirovecii* in humans. Emerg Infect Dis. 2009 Jan; 15 (1):125-7.



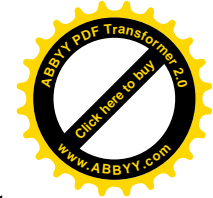
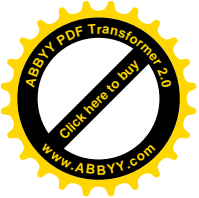
35. Pryhuber GS, Huyck HL, Bhaqwat S, O'Reilly MA, Finkelstein JN, Gigliotti E, et al. Parenchymal cell TNF receptors contribute to inflammatory cell recruitment and respiratory failure in *Pneumocystis Carinii* (Jiroveci)-induced pneumonia. J Immunol. 2008 Jul 15;181(2):1409-19.
36. Imokawa S, Mori K, Harada M, Sagisaka S, Sano T, Uchiyama H, et al. Acute respiratory failure due to pneumocystis pneumonia successfully treated with combined use of sivelestat sodium hydrate 2008 Jun; 46 (6): 461-5.
37. J Leukoc Biol, Hernandez-Novoa B, Bishop L, Logun C, Munson PJ, Elnekave E, et al. Immune responses to *Pneumocystis murina* are robust in healthy mice but largely absent in CD40 ligand-deficient mice. 2008 Aug; 84 (2): 420-30.
38. Ong EL. Common AIDS - associated opportunistic infections. Clin Med. 2008 Oct; 8 (5): 539 - 43.
39. Saraceno R, Chimenti S. How to manage infections in the era of biologics? Dermatol Ther. 2008 May-Jun; 21(3):180-6.
40. Klotz SA, Aziz Mohammed A, Girmai Woldemichael M, Worku Mitku M, Handrich M. Immune reconstitution inflammatory syndrome in a resource - poor setting. J Int Assoc Physicians AIDS Care (Chic Ill). 2009 Mar-Apr; 8(2):122-7.
41. Atochina-Vasserman EN, Gow AJ, Abramova H, Guo CJ, Tomer Y, Preston AM, et al. Immune reconstitution during *Pneumocystis* lung infection: disruption of surfactant component expression and function by S-nitrosylation. J Immunol. 2009 Feb 15; 182 (4):2277-87.
42. Liao CP, Lasbury ME, Wang SH, Zhang C, Durant PJ, Murakami Y, et al. *Pneumocystis* mediates overexpression of antizyme inhibitor resulting in increased polyamine levels and apoptosis in alveolar macrophages. J Biol Chem. 2009 Mar 20; 284(12):8174-84.
43. Walzer PD, Djawe K, Levin L, Daly KR, Koch J, Kingsley L, et al. Long-Term Serologic Responses to the *Pneumocystis jirovecii* Major Surface Glycoprotein in HIV-Positive Individuals With and Without *P. Jirovecii* Infection. J Infect Dis. 2009 May 1; 199 (9):1335-1344.
44. Fujii T. *Pneumocystis* pneumonia. Nippon Rinsho. 2008 Dec; 66(12):2367-7.



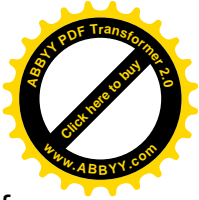
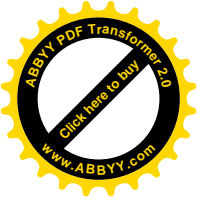
45. Pisculli ML, Sax PE. Use of a serum beta-glucan assay for diagnosis of HIV-related *Pneumocystis jiroveci* pneumonia in patients with negative microscopic examination results. Clin Infect Dis. 2008 Jun 15; 46(12):1928-30.
46. Wang SH, Zhang C, Lasbury ME, Liao CP, Durant PJ, Tschang D, et al. Decreased inflammatory response in Toll-like receptor 2 knockout mice is associated with exacerbated *Pneumocystis pneumonia*. Microbes Infect. 2008 Apr; 10(4):334-41.
47. Vassallo R, Kottom TJ, Standing JE, Limper AH. Vitronectin and fibronectin function as glucan binding proteins augmenting macrophage responses to *Pneumocystis carinii*. Am J Respir Cell Mol Biol. 2001; 25:203-211.
48. Festic E. Acute respiratory failure due to *Pneumocystis pneumonia* in patients without human immunodeficiency virus infection: Outcome and associated features. Chest. 2005; 128 573.
49. Hahn PY, Evans SE, Kottom TJ, Standing JE, Pagano RE, Limper AH. *Pneumocystis carinii* cell wall beta-glucan induces release of macrophage inflammatory protein-2 from alveolar epithelial cells via a lactosylceramide-mediated mechanism. J Biol Chem. 2003; 278: 2043 - 2050.
50. Kottom TJ, Limper AH. Cell wall assembly by *Pneumocystis carinii*: evidence for a unique *gsc-1* subunit mediating beta-1, 3 -glucan deposition. J Biol Chem. 2000; 275: 40628-40634.
51. Vassallo R, Standing JE, Limper AH. Isolated *Pneumocystis carinii* cell wall glucan provokes lower respiratory tract inflammatory responses. J Immunol. 2000; 164: 3755 - 3763.
52. Linke MJ, Ashbaugh AD, Demland JA, Walzer PD. *Pneumocystis murina* colonization in immunocompetent surfactant protein A deficient mice following environmental exposure. Respir Res. 2009 Feb 19; 10:10.
53. Linke MJ, Ashbaugh AA, Koch JV, Levin L, Tanaka R, Walzer PD. Effects of surfactant protein-A on the interaction of *Pneumocystis murina* with its host at different stages of the infection in mice. J Eukaryot Microbiol. 2009 Jan-Feb; 56 (1):58-65.



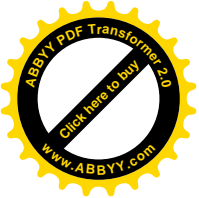
54. Beck JM, Preston AM, Wilcoxon SE, Morris SB, Sturrock A, Paine R. 3rd. Critical roles of inflammation and apoptosis in improved survival in a model of hyperoxia-induced acute lung injury in *Pneumocystis murina*-infected mice. Infect Immun. 2009 Mar; 77(3):1053 - 60.
55. Mocroft A, Sterne JA, Egger M, May M, Grabar S, Furrer H, et al. Variable impact on mortality of AIDS-defining events diagnosed during combination antiretroviral therapy: not all AIDS-defining conditions are created equal. Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration (ART-CC), Clin Infect Dis. 2009 Apr 15; 48 (8):1138-51.
56. Kanegane H, Nakano T, Shimono Y, Zhao M, Miyawaki T. *Pneumocystis jiroveci* pneumonia as an atypical presentation of X-linked agammaglobulinemia. Int J Hematol. 2009 Apr 28. [Epub ahead of print]
57. Arichi N, Kishikawa H, Mitsui Y, Kato T, Nishimura K, Tachikawa R, et al. Cluster outbreak of *Pneumocystis pneumonia* among kidney transplant patients within a single center. Transplant Proc. 2009 Jan-Feb; 41 (1):170-2.
58. Haidinger M, Hecking M, Memarsadeghi M, Weichhart T, Wertzowa J, Hörl WH, et al. Late onset *Pneumocystis pneumonia* in renal transplantation after long-term immunosuppression with belatacept. Transpl Infect Dis. 2009 Apr; 11 (2):171-4.
59. Komano Y, Harigai M, Koike R, Sugiyama H, Ogawa J, Saito K, et al. *Pneumocystis jiroveci* pneumonia in patients with rheumatoid arthritis treated with infliximab: a retrospective review and case-control study of 21 patients. Arthritis Rheum. 2009 Mar 15; 61(3):305-12.
60. Gupta D, Zachariah A, Roppelt H, Patel AM, Gruber BL. Prophylactic antibiotic usage for *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with systemic lupus erythematosus on cyclophosphamide: a survey of US rheumatologists and the review of literature. J Clin Rheumatol. 2008 Oct; 14 (5):267-72.
61. Issa NC, Fishman JA. Infectious complications of antilymphocyte therapies in solid organ transplantation. Clin Infect Dis. 2009 Mar 15; 48(6):772-86.
62. Miller FR, Wakefield EA, *Pneumocystis Carinii*, Oxford TextBook of Medicine, 2003; Chapter7:12.5



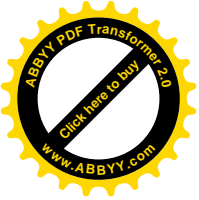
63. Boonsarngsuk V, Sirilak S, Kiatboonsri S. Acute respiratory failure due to Pneumocystis pneumonia: outcome and prognostic factors. Int J Infect Dis. 2009 Jan; 13 (1):59-66.
64. Rivero A, Perez-Camacho I, Lozano F, Santos J, Camacho A, Serrano A, et al. Andalusian Group for the Study of Infectious Diseases (GAEI) Etiology of spontaneous pneumothorax in 105 HIV-infected patients without highly active antiretroviral therapy. Eur J Radiol. 2008 Jun 17. [Epub ahead of print]
65. Cabrera-Cordero JA, Adefna-Pérez RI, Leal-Mursulí A, Castellanos-González JA, Izquierdo-Lara FT, Cabrera-Alfonso S. Pneumothorax in human immunodeficiency virus infected patients. Cir Esp. 2008 Oct; 84(4):221-5.
66. Lin CY, Sun HY, Chen MY, Hsieh SM, Sheng WH, Lo YC, et al. A etiology of cavitory lung lesions in patients with HIV infection. HIV Med. 2009 Mar; 10(3):191-8.
67. Kono M, Fujii M, Akamatsu T, Suda T, Chida K. A case of Pneumocystis jiroveci pneumonia that presented with cavity and cystic changes in a malignant thymoma patient. Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi. 2008 Apr; 46(4):297-301.
68. Shibasaki M, Hashimoto K, Okamoto M, Hayashi Y, Imaizumi K, Hashimoto N, et al. Up-regulation of surfactant protein production in a mouse model of secondary pulmonary alveolar proteinosis. Am J Respir Cell Mol Biol. 2009 May; 40 (5):536-42.
69. Kitkungvan D, Apisarnthanarak A, Plengpart P, Mundy LM. Fever of unknown origin in patients with HIV infection in Thailand: an observational study and review of the literature. Int J STD AIDS. 2008 Apr; 19 (4):232-5.
70. Mahlakwane MS, Ramdial PK, Sing Y, Calonje E, Biyana S. Otic pneumocystosis in acquired immune deficiency syndrome. Am J Surg Pathol. 2008 Jul; 32(7):1038-43.
71. Yeh S, Lam HY, Albini TA, Holz ER. Central retinal vein occlusion in an AIDS patient with presumed Pneumocystis carinii pneumonia. Can J Ophthalmol. 2008 Jun; 43(3):372-3.



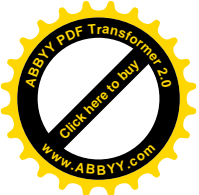
72. O'Neal CB, Ball SC. Splenic pneumocystosis: an atypical presentation of extrapulmonary Pneumocystis infection. AIDS Read. 2008 Oct; 18 (10):503-8.
73. Radhi S, Alexander T, Ukwu M, Saleh S, Morris A. Outcome of HIV-associated Pneumocystis pneumonia in hospitalized patients from 2000 through 2003. BMC Infect Dis. 2008 Sep 16; 8:118.
74. Janmeja AK, Mohapatra PR, Shivaprakash MR, Khurana A, Aggarwal D. Concurrent infection of pneumocystis pneumonia and pulmonary tuberculosis in an HIV-seronegative patient. Indian J Chest Dis Allied Sci. 2008 Oct-Dec;50 (4):369-71.
75. Sogaard OS, Lohse N, Gerstoff J, Kronborg G, Ostergaard L, Pedersen C, et al. Hospitalization for pneumonia among individuals with and without HIV infection, 1995-2007: a Danish population-based, nationwide cohort study. Clin Infect Dis. 2008 Nov 15; 47 (10):1345-53.
76. Demirkazik FB, Akin A, Uzun O, Akpınar MG, Ariyürek MO. CT findings in immunocompromised patients with pulmonary infections. Diagn Interv Radiol. 2008 Jun; 14(2):75-82.
77. Zhongguo Shi Y, Xue Ye X, Za Z. Application of fibrotic bronchoscopy in the diagnosis of pulmonary diffuse infiltration following bone marrow transplantation. 2008 Aug; 16(4):946-9.
78. Kuehnhardt D, Hannemann M, Schmidt B, Heider U, Possinger K, Eucker. Therapeutic implication of BAL in patients with neutropenia. J. Ann Hematol. 2009 May 5. [Epub ahead of print]
79. Cordani S, Manna A, Vignali M, Tascini C. Bronchoalveolar lavage as a diagnostic tool in patients with hematological malignancies and pneumonia. Infez Med. 2008 Dec; 16(4):209-13.
80. Rohner P, Jacomo V, Studer R, Schrenzel J, Graf JD. Detection of Pneumocystis jirovecii by Two Staining Methods and Two Quantitative PCR Assays. Infection. 2008 Dec 5. [Epub ahead of print]
81. Aderaye G, Woldeamanuel Y, Asrat D, Lebbad M, Beser J, Worku A, et al. Evaluation of Toluidine Blue O staining for the diagnosis of Pneumocystis jirovecii in expectorated sputum sample and bronchoalveolar lavage from HIV-infected patients in a tertiary care referral center in Ethiopia. Infection. 2008 Jun; 36(3):237-43.



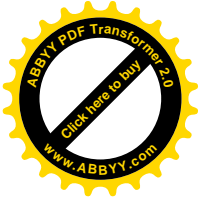
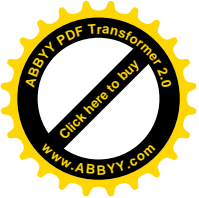
82. Shimizu Y, Sunaga N, Dobashi K, Fueki M, Fueki N, Makino S, et al. Serum markers in interstitial pneumonia with and without *Pneumocystis jirovecii* colonization: a prospective study. BMC Infect Dis. 2009 Apr 22; 9:47.
83. Kelley CF, Checkley W, Mannino DM, Franco-Paredes C, Del Rio C, Holguin F. Trends in Hospitalizations for AIDS-Associated *Pneumocystis jirovecii* Pneumonia in the United States (1986-2005). Chest. 2009 Mar 2. [Epub ahead of print]
84. Mussini C, Manzardo C, Johnson M, Monforte A, Uberti-Foppa C, Antinori A, et al. Late Presenter Investigators. Patients presenting with AIDS in the HAART era: a collaborative cohort analysis. AIDS. 2008 Nov 30; 22(18):2461-9.
85. Suryaprasad A, Stone JH. When is it safe to stop *Pneumocystis jirovecii* pneumonia prophylaxis? Insights from three cases complicating autoimmune diseases. Arthritis Rheum. 2008 Jul 15; 59(7):1034-9.
86. Adeyanju K, Krizova A, Gilbert PA, Dekaban GA, Rieder M. HIV Tat potentiates cell toxicity in a T cell model for sulphamethoxazole-induced adverse drug reactions. Virus Genes. 2009 Jun; 38 (3):372-82. Epub 2009 Mar 10.
87. Hanses F, Zierhut S, Schölmerich J, Salzberger B, Wrede CE, Hanses F, et al. Severe and long lasting cholestasis after high-dose co-trimoxazole treatment for *Pneumocystis pneumonia* in HIV-infected patients-a report of two cases. Int J Infect Dis. 2009 Mar 17. [Epub ahead of print]
88. Crothers K, Beard CB, Turner J. Severity and outcome of HIV-associated *Pneumocystis pneumonia* containing *Pneumocystis jirovecii* dihydropteroate synthase gene mutations. AIDS. 2005; 19(8):801-5.
89. Siripattanapipong S, Leelayoova S, Mungthin M, Worapong J, Tan-Ariya P. Study of DHPS and DHFR genes of *Pneumocystis jirovecii* in Thai HIV-infected patients. Med Mycol. 2008 Jun; 46(4):389-92.
90. Li K, He A, Cai WP, Tang XP, Zheng XY, Li ZY, et al. Absence of *Pneumocystis jirovecii* dihydropteroate synthase gene mutations among samples from a group of AIDS patients in China. Scand J Infect Dis. 2009; 41(2):152-4.



91. Tyagi AK, Mirdha BR, Guleria R, Mohan A, Luthra K, Singh UB. CHAPTER 46 Study of DHPS and DHFR genes of *Pneumocystis jirovecii* in Thai HIV-infected patients. Indian J Med Res. 2008 Dec; 128(6):734-9.
92. Parisaei M, Hemelaar J, Govind A. HIV in pregnancy: a case of *Pneumocystis (carinii) jirovecii* pneumonia. Arch Gynecol Obstet. 2009 May 7. [Epub ahead of print]
93. Goodman & Gilman's. *Manuel farmacologicas dela terapeutica*. Mexico:Interamericana, 2008.
94. Watarai A, Niiyama S, Amoh Y, Katsuoka K. Toxic epidermal necrolysis caused by aerosolized pentamidine. Am J Med. 2009 Jan; 122(1):e1-2.
95. Naik PM, Lyon GM, Ramirez A, Lawrence EC, Neujahr DC, Force S, et al. Dapsone-induced hemolytic anemia in lung allograft recipients. J Heart Lung Transplant. 2008 Nov; 27(11):1198-202.
96. McGee S, Hirschmann J. Use of corticosteroids in treating infectious diseases. Arch Intern Med. 2008 May 26; 168(10):1034-46.
97. Briel M, Bucher HC, Boscacci R. Adjunctive corticosteroids for *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with HIV-infection. *Cochrane Database Syst Rev*, 2006.
98. Tabarsi P, Mirsaeidi M, Amiri M, Karimi S, Masjedi MR, Mansouri D. Inappropriate use of steroid and *pneumocystis jirovecii* pneumonia: report of two cases. East Mediterr Health J. 2008 Sep-Oct; 14(5):1217-21.
99. Fortún Abete J, Martín-Dávila P. [The role of anidulafungin therapy in solid organ transplant recipients] Rev Iberoam Micol. 2008 Jun; 25(2):129-33.
100. Quindós G, Eraso E. [In vitro antifungal activity of anidulafungin] Rev Iberoam Micol. 2008 Jun; 25(2):83-91.
101. Vale N, Moreira R, Gomes P Primaquine revisited six decades after its discovery. Eur J Med Chem. 2009 Mar; 44(3):937-53. Epub 2008 Sep 11.
102. Koval, C.G.F.N.D.D.L., Immune reconstitution syndrome after successful treatment of *Pneumocystis carinii* pneumonia in a man with human immunodeficiency virus type 1 infection. *Clin Infect Dis.*, 2002. 35(4): p. 491-3.



103. Davis JL, Morris A, Kallet RH, Powell K, Chi AS, Bensley M, Luce JM, Huang L Low tidal volume ventilation is associated with reduced mortality in HIV-infected patients with acute lung injury. Thorax. 2008 Nov; 63(11):988-93. Epub 2008 Jun 5.
104. Kumarasamy N, Venkatesh KK, Cecelia AJ, Devaleenol B, Saghayam S, Yeptomhi T, et al. Gender-based differences in treatment and outcome among HIV patients in South India. J Womens Health (Larchmt). 2008 Nov; 17(9):1471-5.



Anexo 1: Encuesta

Historia Clínica: _____

Edad: _____ **Sexo:** _____ **Raza:** _____

Conteo de CD4+

___ Menos de 200 por mm³

___ Más de 200 por mm³

Manifestaciones clínicas.

___ Tos

___ Expectoración

___ Disnea

___ Hemoptisis

___ Fiebre

___ Dolor pleurítico

___ Dolor no pleurítico

___ Otros. Especificar _____

Infecciones Oportunistas:

Germen sospechado y/o confirmado

___ Habituales _____

___ Oportunista. Especificar. _____

Patrón Radiológico:

___ Normal

___ Neumonía Alveolar

___ Neumonía Alveolo-Intersticial.

___ Neumonía Intersticial.

___ Cavernas.

___ Otros

Niveles de LDH:

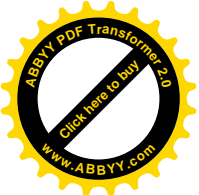
___ Normal

___ Elevada

Complicaciones:

___ Hipoxemia

___ Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica

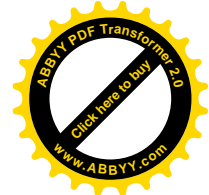
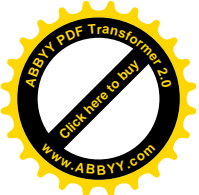


- Hepatitis Reactiva
- Toma del Sensorio
- Distress Respiratorio
- Insuficiencia Múltiple de Órganos
- Muerte

TARVAE: Sí No

Respuesta al Tratamiento Antimicrobiano:

- Favorable
- Medianamente favorable
- Desfavorable



Anexo 2: Consentimiento informado

Yo _____ a cargo del Departamento de Archivo del Hospital _____, una vez que se me han informado las características de este estudio y en absoluto respeto hacia la confidencialidad de la identidad de los pacientes, autorizo al autor de la investigación a acceder al Registro Estadístico y a las Historias Clínicas para la obtención de la información que le sea necesaria.