

LOS INFILTRADOS PULMONARES INTERSTICIALES EN PACIENTES INMUNODEPRIMIDOS COMO SIGNO DE UN PROCESO NEUMÓNICO: A PROPÓSITO DE LA INFECCIÓN POR *Pneumocystis carinii*.

Rafael Borrás, Amparo Farga, Encarna Esteban, María Victoria Domínguez, María Rosa Navarro, Carlos Muñoz.
Departamento de Microbiología.

Facultad de Medicina y Hospital Clínico Universitario. Universidad de Valencia. Valencia.

Las infecciones, especialmente las del tracto respiratorio inferior, constituyen una de las primeras causas de morbi-mortalidad de los pacientes inmunodeprimidos y diversos estudios demuestran que son la principal causa de aparición de infiltrados pulmonares nuevos en este tipo de población. No obstante, hay que tener en cuenta que existen causas no infecciosas que producen infiltrados, clínica y radiográficamente indistinguibles de los debidos a procesos infecciosos, y que estos pueden desarrollarse sobre lesiones pulmonares preexistentes de origen neoplásico o producidas por los citostáticos o por la radioterapia.

La existencia de un arsenal terapéutico eficaz frente a la mayoría de los organismos productores de neumonía en los pacientes inmunodeprimidos y la evolución rápidamente fatal de los casos tratados inadecuadamente, hacen necesario la puesta a punto de procedimientos de diagnóstico etiológico rápidos, sensibles y específicos que permitan la instauración del tratamiento adecuado y eviten los riesgos derivados de un tratamiento empírico incorrecto. Para efectuar el diagnóstico diferencial de un infiltrado pulmonar, el microbiólogo clínico debe disponer de información sobre la enfermedad de base y el tipo de infiltrado, así como sobre las características evolutivas del proceso. Sólo de este modo podrá plantear la hipótesis etiológica más plausible e introducir los procedimientos diagnósticos más adecuados, según el catálogo de pruebas de su laboratorio.

APROXIMACIÓN A LA ETIOLOGÍA Y AL DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LOS INFILTRADOS PULMONARES DE LOS PACIENTES INMUNODEPRIMIDOS

La exploración radiográfica pulmonar permite, en el caso de los pacientes con sospecha clínica de neumonía, confirmar la hipótesis diagnóstica, establecer la extensión del proceso y, en algunos casos, puede sugerir una determinada causa infecciosa. También permite efectuar el seguimiento y detectar la aparición de complicaciones. No obstante, es importante tener en cuenta que la observación de un patrón radiográfico pulmonar compatible con neumonía no siempre es indicativo de un origen infeccioso (v. g., edema pulmonar, embolismo pulmonar, hemorragia alveolar, linfangitis carcinomatosa, etc.) y que, ocasionalmente, el proceso neumónico puede no tener expresión radiográfica (v. g., fases iniciales de éste, pacientes neutropénicos, pacientes afectos de sida).

El diagnóstico diferencial de los infiltrados pulmonares se establece atendiendo al patrón radiográfico (alveolar localizado, alveolar difuso, intersticial difuso, nodular, micronodular, cavitado o mixto), a los antecedentes de los pacientes y al curso clínico del proceso (agudo, subagudo o crónico) (Tabla 1).

Los **infiltrados alveolares localizados** están relacionados con procesos que afectan al espacio aéreo pulmonar y aparecen como opacidades coalescentes, algodonosas, mal definidas, homogéneas o no, de distribución segmentaria, no segmentaria o lobar (consolidación lobar) y, en todos los casos, se observa un broncograma aéreo. Este patrón sugiere una etiología infecciosa, comúnmente bacteriana, aunque también puede observarse en formas pulmonares de tuberculosis, actinomicosis y nocardiosis, y en algunas micosis. Los infiltrados alveolares difusos se asocian a procesos que afectan al espacio aéreo y aparecen como opacidades mal definidas, algodonosas, a menudo confluentes, con tendencia a la consolidación y a la aparición del broncograma aéreo; es común la afectación panlobular, aunque la extensión no es necesariamente uniforme. Este patrón se debe tanto a causas infecciosas como no infecciosas.

Los **infiltrados intersticiales difusos** están producidos por procesos que respetan a priori el espacio alveolar e inducen un aumento del intersticio alveolar; aparecen como un aumento de la densidad de la trama pulmonar dando lugar a un patrón con marcas lineales y/o reticulares, asociado o no a un granulado fino y puntiforme. Este patrón obedece tanto a una etiología infecciosa como no infecciosa.

Los **infiltrados nodulares** se observan como opacidades bien definidas, esféricas o lobuladas, densas, homogéneas, únicas o múltiples, de tamaño variable, y se asocian comúnmente a neoplasias; aunque, pueden estar producidos por otras causas, infecciosas o no. Los **infiltrados micronodulares o miliares** se caracterizan por la aparición de numerosos nódulos de 3 a 5 mm de diámetro. Ante este patrón, la tuberculosis pulmonar debe ser siempre evocada, sin olvidar otras posibles causas.

Los **patrones cavitarios** pueden tener un origen infeccioso o no; los primeros se producen como consecuencia del drenaje por vía bronquial del material necrótico de un área de consolidación, o del contenido de un quiste hidatídico.

El espectro etiológico de los infiltrados pulmonares que se observan en los pacientes inmunodeprimidos es amplio e incluye, además de causas no infecciosas, a los patógenos respiratorios productores de procesos neumónicos en la población inmunocompetente junto con organismos de baja o nula virulencia, que se comportan como patógenos oportunistas (Tabla 2). Frecuentemente, estos procesos tienen un origen nosocomial, aunque algunos casos pueden ser de adquisición comunitaria;

otros, sin embargo, se producen como consecuencia de la reactivación de un foco latente. La incidencia relativa de los microorganismos implicados es desigual, entre las diferentes series, ya que está mediatizada por la distribución regional de algunos organismos (v. g., *Coccidioides immitis*) y por el tipo de proceso que afecta al paciente. Así, el espectro etiológico de las neumonías de los pacientes neutropénicos es diferente al de aquéllos con inmunodeficiencia celular, ya que en los primeros es común la infección por bacterias piogénicas, mientras que los segundos tienen mayor predisposición a desarrollar neumonía por *Herpesviridae* (v. g., citomegalovirus) y por *Pneumocystis carinii* (Tabla 3).

APROXIMACIÓN AL DIAGNÓSTICO MICROBIOLÓGICO DE LOS INFILTRADOS PULMONARES DE LOS PACIENTES INMUNODEPRIMIDOS

Anteriormente, hemos comentado los aspectos etiológicos de los infiltrados pulmonares y de las neumonías de los pacientes inmunodeprimidos, en relación con la enfermedad de base, y si bien, la asociación entre el tipo de inmunodepresión y la naturaleza del agente infeccioso puede parecer simplista, constituye una ayuda importante para el inicio de la terapéutica empírica y de las pesquisas diagnósticas. La evolución del proceso es, también, de gran utilidad para el diagnóstico diferencial. En los pacientes inmunodeprimidos, las manifestaciones clínicas de la infección pulmonar varían entre formas febriles de presentación aguda, que evolucionan de modo rápido y fatal (v. g., la aspergilosis invasiva o la neumonía bacteriana en los pacientes neutropénicos), y las formas subagudas o crónicas, con escasos signos y síntomas. De modo que el conocimiento del patrón radiográfico y la evolución del proceso permiten intuir a los organismos implicados (Tabla 4).

El protocolo diagnóstico debe incluir, en todos los casos, el estudio de muestras del aparato respiratorio y de sangre; las primeras para la realización de exámenes microscópicos, cultivos y técnicas de biología molecular, si fuese necesario, y las segundas para efectuar hemocultivos y estudios serológicos. En el caso de los infiltrados alveolares localizados conviene proceder a la detección de antígenos microbianos en muestras de orina. Respecto al estudio microbiológico de los especímenes respiratorios, es importante tener en cuenta que la sensibilidad diagnóstica de la muestra es directamente proporcional a la agresividad del procedimiento de obtención; así, el esputo expectorado es la muestra menos útil, y la biopsia pulmonar a cielo abierto, la más adecuada.

El estudio microbiológico del esputo en los pacientes inmunodeprimidos es, por lo general, decepcionante puesto que se trata de no productivos o, en los pacientes neutropénicos, carentes de leucocitos polimorfonucleares. No obstante, las muestras representativas, previo lavado con solución salina, valoración microscópica y homogeneización, pueden ser idóneas para cultivo, que deberá ser valorado atendiendo al resultado del examen microscópico y al número de colonias halladas en la tercera área de siembra. Independientemente de la calidad de la muestra, hay que considerar como significativa la detección, mediante inmunofluorescencia directa, tinciones diferenciales o cultivo de microorganismos tales como *Legionella*, *Mycobacterium*, *Nocardia*, *Aspergillus* o *Cryptococcus neoformans*.

La elección de la muestra más adecuada depende de la evolución del proceso y de los recursos de la institución. En el caso de los pacientes no neutropénicos, en los que el curso clínico no progresa rápidamente, es prudente elegir en primera instancia los procedimientos de obtención menos agresivos y recurrir, si éstos fracasan, a los más invasivos, de forma escalonada, dejando la biopsia pulmonar a cielo abierto como último recurso. Los procedimientos invasivos están indicados, por el contrario, en los pacientes neutropénicos o en estado crítico, ya que probablemente permitirán establecer el diagnóstico etiológico del proceso. En este contexto, se debe tener en cuenta que el hecho de postergar a la biopsia pulmonar como último recurso, en favor de procedimientos menos invasivos, puede impedir su futura realización debido al deterioro del paciente. La figura 1 muestra un algoritmo diagnóstico, a realizar ante un proceso neumónico en un paciente inmunodeprimido, teniendo en cuenta la sensibilidad de las muestras, y los métodos de detección, así como de la influencia de su adecuada preparación previa.

ANÁLISIS Y COMENTARIOS DEL CONTROL P-2/98

Caso clínico

Se trataba de un paciente de 37 años, que acudió a Urgencias por un cuadro de disnea progresiva, de tres semanas de evolución, con tos no productiva, fiebre de 38,5 °C y dolor súbito en el hemitórax izquierdo. Estaba infectado por el VIH desde hacía diez años, con grave deterioro del estado inmunitario (32 linfocitos CD4/mm³). No acudía a la consulta de forma regular y, aunque se le había prescrito tratamiento antirretroviral y profilaxis con cotrimoxazol, no se tenía constancia de su estricto seguimiento. La radiografía de tórax mostró un infiltrado bilateral difuso, más evidente en las bases, y neumotórax izquierdo. Fue ingresado en la UCI, falleciendo horas después. Se realizó estudio necrópsico.

Hipótesis etiológica

Como se ha comentado, la hipótesis infecciosa más probable debe plantearse atendiendo al tipo de infiltrado pulmonar, a la enfermedad de base y a la evolución del proceso. En el caso que nos ocupa, la existencia de un infiltrado pulmonar intersticial, bilateral y difuso, en un paciente portador de anticuerpos anti-VIH con recuento de CD4 <200 células/mm³ y con un proceso respiratorio de tres semanas de evolución, debe hacernos pensar en una neumonitis por *P. carinii*, o bien en una etiología vírica (v. g., citomegalovirus), sin olvidar otras causas (Tablas 1, 2 y 3).

Resolución y discusión

El examen microscópico del frotis pulmonar, teñido por el método de Giemsa, permitió la observación de unas estructuras celulares, redondeadas o elipsoidales, de unos 6 µm de diámetro, fácilmente diferenciables del resto de elementos celulares existentes en la preparación por estar rodeadas de un halo transparente; presentaban en su interior una o varias áreas

cromáticas mal definidas y, en algunos casos, se podía observar en su interior ocho células, bien definidas, de aproximadamente unos 2 µm de diámetro. Estos datos permitieron la identificación de dichas estructuras celulares como prequistes y quistes de *Pneumocystis carinii*

REVISIÓN SOBRE *Pneumocystis carinii*

P. carinii es el organismo productor de la entidad anatomoclínica denominada neumonía intersticial plasmocelular, neumonitis por *P. carinii* o neumocistosis. Se trata de un proceso que afecta a la población inmunodeprimida, especialmente a los pacientes con inmunodeficiencias celulares tanto primarias como secundarias.

Este microorganismo fue observado por primera vez por Chagas (1909) en los pulmones de ratas parasitadas por *Trypanosoma cruzi*, lo que le indujo a considerarlo como una fase de división esquizogónica del ciclo vital de *T. cruzi* y a crear un nuevo género para el agente productor de la tripanosomiasis humana americana (*Schizotrypanum cruzi*). En 1910, Carini lo observó en pulmones de ratas parasitadas por *Trypanosoma lewisi*. La denominación actual *P. carinii* (quistes pulmonares de Carini) fue acuñada en 1911 por Delanoe y Delanoe, tras comprobar su existencia en pulmones de ratas no parasitadas por tripanosomátidos. Van der Meer y Burg (1942) lo observaron en pulmones humanos y Vanek (1951) estableció su relación con la neumonía intersticial plasmocelular en el transcurso de una epidemia acaecida en centroeuropa tras la Segunda Guerra Mundial, al observarlo en muestras pulmonares de niños prematuros y malnutridos fallecidos a causa de ese proceso.

Características biológicas

P. carinii es un organismo unicelular de organización eucariota considerado desde su descripción como un protozoo que, recientemente, mediante estudios moleculares, ha sido incluido en el Reino *Fungi*.

Los estudios microscópicos demuestran que es un organismo pleomorfo y las diferentes formas han sido agrupadas en dos morfotipos polares, los trofozoítos o formas tróficas, y los quistes o esporangios. Existe también una forma evolutiva entre las precedentes, los prequistes o quistes inmaduros. Todas ellas pueden observarse al microscopio mediante diversas tinciones, que colorean: i) las formas tróficas y el contenido de los prequistes y de los quistes (v. g., Giemsa y sus modificaciones); ii) la pared de los quistes (v. g., impregnaciones argénticas y azul de toluidina O); iii) la pared de los quistes y, ocasionalmente, el contenido intraquístico (v. g., Gram-Weigert) (Figura 2).

Las **formas tróficas** son células redondeadas o elipsoidales, uninucleadas, cuyo tamaño oscila entre 1,5 y 5 µm de diámetro; son difícilmente identificables, ya que pueden ser confundidas con facilidad con restos celulares o plaquetas cuando se ha producido la exquistación y su cuantía es baja. Se han descrito dos tipos de trofozoítos, de pequeño y gran tamaño, respectivamente. Los primeros miden de 1,5 a 2 µm, carecen de expansiones membranosas tubulares y son células haploides, resultantes de la reproducción sexual y de la exquistación o liberación de esporas. Los segundos, son de mayor tamaño (3 a 5 µm), presentan expansiones tubulares y son diploides.

Los **quistes**, el otro morfotipo polar, se caracterizan por: i) ser muy polimorfos (redondeados, elipsoidales, cupuliformes, en forma de platillo volante); ii) medir de 5 a 6 µm de diámetro; iii) estar rodeados de una pared gruesa, rica en quitina y glucanos; iv) contener en su interior ocho células redondeadas o piriformes (cuerpos intraquísticos, esporozoítos, trofozoítos intraquísticos o esporas). Los quistes son fácilmente identificables tras tinción, tanto con las tinciones que tiñen la pared quística como con aquellas que tiñen su contenido. En el caso de las impregnaciones argénticas, se tiñen de color marrón negrozco (Figura 2A), mientras que con azul de toluidina O se tiñen de color púrpura (Figura 2B). En ambos casos, la imagen es similar: aparecen como unas estructuras delicadas, como dibujadas con tiralíneas, de forma variada, de unos 5 a 6 µm, que presentan una serie de pliegues, que recuerdan a la imagen de un hollejo de uva, y un gránulo, comúnmente excéntrico, de mayor densidad (Figuras 2A y 2B); características estas que, unidas a la ausencia de yemas germinativas y de cicatrices de gemación, se utilizan para efectuar el diagnóstico diferencial con los hongos levaduriformes (Figura 2F). Mediante la tinción de Gram-Weigert, las imágenes que se observan son similares a las descritas para las tinciones parietales. *P. carinii* se comporta, por lo general, como grampositivo y, en algunas ocasiones, se puede ver en su interior unas celdillas que corresponden a la imagen negativa de los trofozoítos intraquísticos (Figura 2E). En las preparaciones teñidas por el método de Giemsa, o sus modificaciones, se observan a modo de unas estructuras delimitadas por un halo transparente, la pared, que contienen en su interior ocho células de 1,5 a 2 µm de diámetro, los trofozoítos intraquísticos (Figuras 2D).

Los **prequistes**, esporocistos o quistes inmaduros, son células redondeadas o elipsoidales, de 4 a 5 µm diámetro, que presentan una pared rígida, rica en quitina y glucanos, formada por la aposición de una capa interna electrolúcida y otra externa electrodensa. Se tiñen como los quistes pero, a diferencia de estos, en las tinciones parietales carecen del gránulo excéntrico y, mediante el método de Giemsa, se observan uno o varios núcleos, mal definidos, de unos 2 µm (Figura 2C)

La existencia de diferentes morfotipos ha permitido la descripción de ciclos biológicos, uno de los cuales, además de los aspectos morfológicos, combina también el tipo de reproducción. *P. carinii* se propaga asexualmente, mediante división binaria de los trofozoítos de pequeño tamaño, y se reproduce sexualmente, mediante singamia isogámica de gametos haploides, es decir, mediante la fusión de trofozoítos de pequeño tamaño y su transformación en cigotos diploides o trofozoítos de gran tamaño y su evolución a prequistes, y de éstos a quistes. De modo que el hombre sano adquiere la parasitación como consecuencia de la inhalación de quistes viables. En los alvéolos pulmonares se producen los siguientes eventos: i) exquistación y liberación de los trofozoítos de pequeño tamaño, que interaccionan con los neumocitos tipo I; ii) crecimiento y multiplicación asexual de los trofozoítos de pequeño tamaño; iii) singamia isogámica entre trofozoítos de pequeño tamaño y su transformación en trofozoítos de gran tamaño; iv) los trofozoítos de gran tamaño sufren dos meiosis y una mitosis, al tiempo que se sintetiza la pared del futuro quiste, es decir se transforman en prequistes; v) los prequistes sufren un proceso de esporogénesis o esquizogonia y cada uno de los núcleos se rodea de una parcela citoplasmática y de una unidad de membrana, dando lugar al quiste con los ocho trofozoítos intraquísticos (Figura 3).

Epidemiología

Este organismo es un parásito primario de los neumocitos tipo I y ha sido descrito tanto en el hombre como en otras especies animales (perros, gatos, ratas, ratones, etc.). El primer problema que se plantea desde el punto de vista epidemiológico es la extensión del **reservorio**, es decir, la unicidad o pluralidad de especies. Clásicamente, se admitía que la neumocistosis era una zoonosis transmisible al hombre. Sin embargo, hoy en día, mediante estudios antigénicos y moleculares, se ha llegado a la conclusión de que los aislamientos humanos de *P. carinii* son diferentes a los animales, siendo los primeros una población heterogénea.

La inexistencia de un ciclo saprofito o telúrico, determina que la **transmisión** del reservorio a la población susceptible se realice por vía aérea, mediante la inhalación de microgotas respiratorias que transportan los quistes o los trofozoítos exquistados. Además, en el modelo experimental de rata inmunodeprimida, se ha descrito la transmisión vertical.

Desde los estudios serológicos de Meuwissen et al. (1977) se admitía que, en los individuos inmunocompetentes, se producían infecciones latentes en edades tempranas de la vida, y que la enfermedad se producía como consecuencia de una primoinfección en pacientes inmunodeprimidos, o bien debido a una reactivación de la infección latente, si el hospedador presentaba los factores desencadenantes. Sin embargo, hoy en día, debido a la existencia de estudios moleculares que demuestran la ausencia de ácidos nucleicos en las muestras respiratorias de pacientes asintomáticos, se admite que la enfermedad se produce como consecuencia de una infección *ex novo* sobre un terreno adecuado. De esta forma, la enfermedad se produce en pacientes con inmunodeficiencias primarias, fisiológicas (prematitud) o no (inmunodeficiencias de células T o B), así como secundarias (malnutrición proteico-calórica, neoplasias, linfomas, tratamiento con corticoides, cistostáticos, radioterapia, infección por el virus de la inmunodeficiencia humana -VIH-, etc.).

La **prevalencia** de la neumocistosis en los grupos de riesgo guarda relación con la enfermedad de base y el grado de inmunodepresión. Diferentes estudios demuestran que los pacientes VIH+ tienen riesgo de desarrollar la enfermedad cuando el recuento de CD4 es inferior a 200 células/mm³ y que la agresividad del tratamiento inmunodepresor, independientemente de la enfermedad de base, es directamente proporcional al número de casos detectados. Antes de la eclosión de la pandemia del sida, la prevalencia de la neumocistosis oscilaba entre el 5-7%, y los grupos más afectados eran los pacientes con leucemia linfocítica aguda y los transplantados. Tras la descripción del sida, la prevalencia de la neumocistosis aumentó, de un modo dramático, a expensas de estos pacientes; de modo que los estudios de tendencias, efectuados a principio de la década de los años 90, estimaban que aproximadamente un 80% de los pacientes VIH+ desarrollarían neumocistosis y que tan sólo en los EEUU se producirían, en el primer trienio, más de 200.000 casos. En estos momentos, la instauración de pautas profilácticas y de tratamientos antirretrovirales adecuados han conducido a que la neumocistosis se diagnostique en pacientes VIH no conocidos, y en aquellos que no siguen la profilaxis.

Patogénesis y manifestaciones clínicas

Tras la inhalación de los quistes o de los trofozoítos de *P. carinii*, en el alvéolo pulmonar, los trofozoítos de pequeño tamaño, mediante una glucoproteína de superficie (glucoproteína A o gp120) que presenta afinidad por residuos manosil-manosa, fibronectina y vitronectina, se fijan sobre los neumocitos tipo I. Allí intentan evadir la respuesta inmunitaria del hospedador, recubriéndose de inmunoglobulinas y de surfactante pulmonar, que se unen a la glucoproteína A. En el caso de los pacientes inmunodeprimidos, tras la adherencia intercelular, se produce la proliferación cíclica, que entraña la aparición de cambios anatómo-funcionales que conducen a un bloqueo alvéolo-capilar, a la hipertrofia del intersticio y al cúmulo intraalveolar de exudado eosinófilo; es decir, a la génesis de un proceso neumónico (Figura 4).

Desde el punto de vista anatómo-clínico, se pueden diferenciar dos formas. La primera se desarrolla en niños prematuros o malnutridos y corresponde a la forma epidémica descrita en centroeuropa (neumonía intersticial plasmocelular). La otra afecta a pacientes, tanto niños como adultos, con inmunodeficiencias humorales o celulares, primarias o secundarias, con una presentación endo-epidémica (neumonía hipoérgica-hipoinmune). Ambas formas tienen una serie de hechos comunes (triada sintomatológica básica): son procesos insidiosos, con insuficiencia respiratoria progresiva, signos auscultatorios mínimos y que se acompañan del desarrollo de un infiltrado intersticial bilateral difuso, de distribución centrífuga, que respeta al principio las bases y vértices pulmonares, con tendencia a la afectación panlobular y a la consolidación. No obstante, en los pacientes inmunodeprimidos no infectados por el VIH, el inicio de los síntomas es habitualmente agudo, lo que determina que la media de duración de los síntomas antes de que se acuda a consulta sea de unos 5 días, frente a las 3-4 semanas observadas en los restantes pacientes.

La forma epidémica infantil es un proceso no productivo, afebril, que se acompaña con cierta frecuencia de trastornos gastrointestinales y, ocasionalmente, de eosinofilia periférica; en ausencia de tratamiento específico, la morbilidad es inferior al 50% y, hoy en día, es un proceso raro en el mundo occidental. Por contra, en los pacientes inmunodeprimidos, el proceso es febril y ocasionalmente productivo, con una mortalidad superior al 80%. En los pacientes seropositivos para el VIH, la neumocistosis se desarrolla cuando el recuento de CD4 es inferior a 200 células/mm³.

En las fases iniciales es común, especialmente en los pacientes infectados por el VIH, la ausencia de signos radiográficos. La coinfección por *P. carinii* y otros microorganismos, especialmente citomegalovirus, ha sido documentada; así como, la producción de infección endobronquial y su asociación a neumonitis post-irradiación. También se han descrito hallazgos radiográficos poco frecuentes (derrame pleural, neumotórax, infiltrados cavitados, nódulos pulmonares, neumonía lobar, adenopatías mediastínicas, infiltrados en apex). Por último, se conocen las infecciones extrapulmonares, locales y diseminadas, en diferentes órganos: nódulos linfáticos, vasos, hígado, bazo, páncreas, timo, tiroides, estómago, intestino delgado, colon, riñones, glándulas suprarrenales, paladar duro, oído medio, mastoides, hueso, médula ósea, coroides, por lo general asociadas a formas pulmonares, sobretudo en los infectados por el VIH sometidos a profilaxis con pentamidina aerosolizada.

Diagnóstico de laboratorio

El diagnóstico etiológico de la neumocistosis se establece por métodos directos, microbiológicos (convencionales, moleculares), y anatomopatológicos o la combinación de éstos.

Los métodos moleculares, en particular la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), son los métodos más sensibles y específicos que existen para el diagnóstico de la neumocistosis, siendo su umbral de detección de 300 organismos/ml de muestra; tanto es así que su aplicación a lavados broncoalveolares de pacientes sin manifestaciones clínicas compatible con neumocistosis ha permitido demostrar que este proceso no es una zoonosis transmisible al hombre y que no existen individuos colonizados o con infección latente, es decir, que la enfermedad se produce como consecuencia de una infección *ex novo* sobre un terreno adecuado.

El diagnóstico microbiológico convencional está condicionado por la idoneidad de los especímenes biológicos, lo que guarda relación con la experiencia clínica y los recursos institucionales, que favorecen la obtención de muestras dotadas de mayor sensibilidad diagnóstica, y por la experiencia de los microbiólogos, sobretodo por su pericia como microscopistas.

Como hemos señalado anteriormente, la muestra más adecuada para el diagnóstico es la biopsia pulmonar a cielo abierto. La menos útil es el esputo expectorado, si bien su sensibilidad puede incrementarse notablemente, mediante procedimientos de fluidificación y concentración. Por otro lado, la sensibilidad de la muestra está influenciada por el método empleado para observar *P. carinii*; así, en el caso del esputo inducido, se ha demostrado que la utilización de procedimientos de fluidificación-concentración y de técnicas de inmunofluorescencia incrementa la sensibilidad de un 55% a un 94% (Tabla 5).

Existen diferentes métodos (Tabla 6) encaminados a demostrar la presencia de *P. carinii* en las muestras clínicas: impregnaciones argénticas, azul de toluidina O, Gram-Weigert, Giemsa y sus modificaciones, Papanicolau, blanco de calcofluor, e inmunofluorescencia. Cada laboratorio debe introducir aquellos procedimientos que según la experiencia personal de sus facultativos y las fuentes documentales sean más sensibles y específicos, y menos onerosos. Así, en nuestro laboratorio, el diagnóstico convencional de la neumocistosis se efectúa, previa preparación adecuada de las muestras, mediante observación microscópica de las preparaciones teñidas con Giemsa modificado (Panóptico Rápido^R) y azul de Toluidina O y, en contadas ocasiones, mediante inmunofluorescencia (Figura 5).

Tratamiento y profilaxis

Antes de la década de los años 80, cuando la neumocistosis era un proceso infrecuente, existía un arsenal terapéutico limitado (isetionato de pentamidina y las asociaciones pirimetamina-sulfadoxina y cotrimoxazol). Sin embargo, la pandemia de infección por el VIH y la elevada incidencia de neumocistosis en esta población han acelerado las investigaciones terapéuticas y han permitido el descubrimiento de nuevas moléculas (atovaquona, dapsona, eflornitina, trimetrexate) y de asociaciones (clindamicina-primaquina, dapsona-trimetoprima) con actividad frente a *P. carinii*. El cotrimoxazol sigue siendo el fármaco de elección, tanto con fines terapéuticos como profilácticos (Tabla 7).

BIBLIOGRAFÍA

- Crespo MD, Borrás R, Calleja M, García de Lomas J. Métodos diagnósticos de neumopatías por *Pneumocystis carinii*. Rev Iber Parasitol 1983; 43:267-277.
- Edman JC, Kovacs JA, Mansur H, Santi DV, Elwood HJ, Sogin ML. Ribosomal RNA sequence shows *Pneumocystis carinii* to be a member of the fungi. Nature 1988; 334:519-522.
- Levinson ME. The pneumonias: clinical approaches to infectious diseases of the lower respiratory tract. John Wrigth, Boston 1984.
- Lipschik GY, Masur H. *Pneumocystis carinii* pneumonia (PCP). En: Sun T (ed) Progress in clinical parasitology (vol 2). Field & Wood. New York 1991, pp 27-71.
- Matsumoto Y, Yoshida Y. Sporogony in *Peumocystis carinii*: synaptonemal complexes and meiotic nuclear divisions observed in precysts. J Protozool 1984; 31:420-428.
- Meuwissen JH, Tauber I, Leeuwenberg AD, Beckers PJ, Sieben M. Parasitological and serological observations of infection with pneumocystis in humans. J. Infect. Dis 1977; 136:43-49.
- Pennington JE. Respiratory infections: diagnosis and management. Raven Press. New York 1983.
- Rubin RH. The cancer patients with fever and pulmonary infiltrates: etiology and diagnostic approaches. En: Remington JS, Swartz MN (eds). Current clinical topics in infectious diseases (vol 1). McGraw-Hill. New York 1980.
- Stiller RA, Paradis LL, Dauber JH. Subclinical pneumonitis due to *Pneumocystis carinii* in a young adult with elevated antibodies titers to Epstein-Barr virus. J Infect Dis 1992; 166:926-930.
- Walzer PD. *Pneumocystis carinii* pneumonia: second edition, revised and expanded. Marcel Dekker. New York 1994.
- Young LS. *Pneumocystis carinii* pneumonia: pathogenesis, diagnosis and treatment. Marcel Dekker. New York 1984.

Tabla 1. Causas más frecuentes de infiltrados pulmonares

Infiltrado	Etiología infecciosa	Etiología no infecciosa
Alveolar localizado	Neumonía por <i>Streptococcus pneumoniae</i> Neumonía por <i>Klebsiella pneumoniae</i> Neumonía por <i>Staphylococcus aureus</i> Neumonía por <i>Legionella sp.</i> Neumonía por bacterias anaerobias estrictas Tuberculosis Actinomicosis Nocardiosis Criptococosis Blastomicosis Histoplasmosis	
Alveolar difuso	Neumonía por <i>Pneumocystis carinii</i> Neumonía por citomegalovirus Neumonía por el virus de la varicela Neumonía por <i>Aspergillus sp.</i>	Edema pulmonar Hemorragia alveolar Proteinosis alveolar Carcinoma de células alveolares Shock pulmonar Toxicidad por oxígeno Uremia
Intersticial difuso	Neumonía por <i>Pneumocystis carinii</i> Neumonía vírica Neumonía por <i>Mycoplasma pneumoniae</i> Neumonía por <i>Chlamydia pneumoniae</i>	Linfangitis carcinomatosa Neumoconiosis Hipersensibilidad a fármacos Insuficiencia cardíaca congestiva Sarcoidosis Colagenopatías Esclerosis tuberosa Amiloidosis Neumonía intersticial descamativa
Nodular	Tuberculosis Aspergiloma Criptococosis Blastomicosis Coccidioidomicosis Histoplasmosis	Neoplasias Hamartomas Malformaciones arteriovenosas Nódulos reumatoideos Granulomatosis de Wegener Embolos sépticos abscesificados Sarcoidosis Infarto pulmonar
Micronodular	Tuberculosis miliar Micosis diseminada Toxoplasmosis	Metástasis cancerosas Neumoconiosis Sarcoidosis Microlitiasis alveolar Esclerosis tuberosa
Cavitado	Tuberculosis Neumonía necrosante abscesificada Neumonía estafilocócica Neumonía fúngica Aspergiloma Hidatidosis	Carcinoma broncogénico Metástasis cancerosa Bulla Bronquiectasias quísticas Infarto pulmonar Granulomatosis de Wegener Granuloma reumatoideo

Tabla 2. Causas más frecuentes de los infiltrados pulmonares en pacientes inmunodeprimidos

Etiología infecciosa		Etiología no infecciosa
Bacterias	<i>Bacilos gramnegativos entéricos</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Listeria monocytogenes</i> <i>Mycobacterium tuberculosis</i> <i>Micobacterias atípicas</i> <i>Nocardia sp.</i> <i>Legionella sp.</i>	Insuficiencia cardíaca congestiva Embolismo pulmonar Neumonitis post-irradiación Neumonitis por citostáticos Hemorragia pulmonar Neoplasia subyacente Neumonitis intersticial idiopática

Virus	Citomegalovirus Virus herpes simplex Virus de la varicela Virus del sarampión Adenovirus	
Hongos	<i>Pneumocystis carinii</i> <i>Candida sp</i> <i>Aspergillus sp.</i> Ficomicetos <i>Cryptococcus neoformans</i> <i>Coccidioides immitis</i> <i>Histoplasma capsulatum</i>	
Parásitos	<i>Toxoplasma gondii</i> <i>Strongyloides stercoralis</i>	

Tabla 3. Tipo de inmunodeficiencia y microorganismos más frecuentes

Tipo de inmunodeficiencia	Microorganismos
Neutropenia y/o déficit funcional de neutrófilos	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Enterobacteriaceae</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Nocardia sp.</i> <i>Candida sp.</i> <i>Aspergillus sp.</i> Ficomicetos
Inmunodepresión humoral	<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Pneumocystis carinii</i>
Inmunodepresión celular	<i>Pneumocystis carinii</i> Citomegalovirus Virus del herpes simple Hongos Micobacterias <i>Listeria monocytogenes</i> <i>Toxoplasma gondii</i>

Tabla 4. Etiología microbiana de los infiltrados pulmonares en pacientes inmunodeprimidos en relación con el patrón radiográfico y la evolución del proceso

Patrón radiográfico	Evolución aguda	Evolución subaguda o crónica
Alveolar	Bacteriana	Micótica Bacteriana Vírica ^a <i>P. carinii</i> ^a
Intersticial	Bacteriana ^a	<i>P. carinii</i> Vírica Bacteriana ^a Micótica ^a
Nodular	Bacteriana ^a	Micótica Bacteriana <i>P. carinii</i> ^a
Cavitado	Bacteriana ^a	Bacteriana Micótica <i>P. carinii</i> ^a

^aetiología excepcional

Tabla 5. Sensibilidad de los especímenes biológicos utilizados en el diagnóstico de la neumocistosis

Espécimen biológico	Sensibilidad (%)
Biopsia pulmonar a cielo abierto	100

Biopsia transbronquial y lavado broncoalveolar	95-100
Biopsia transbronquial	88-97
Lavado broncoalveolar	79-97
Esputo inducido ^a	55-94
Lavado no broncoscópico	83-88
Lavado bronquial	79
Cepillado bronquial	39-79
Esputob	15-84

^asegún método de observación empleado

^bsegún preparación de la muestra

Tabla 6. Sensibilidad y especificidad de los métodos de diagnóstico directo

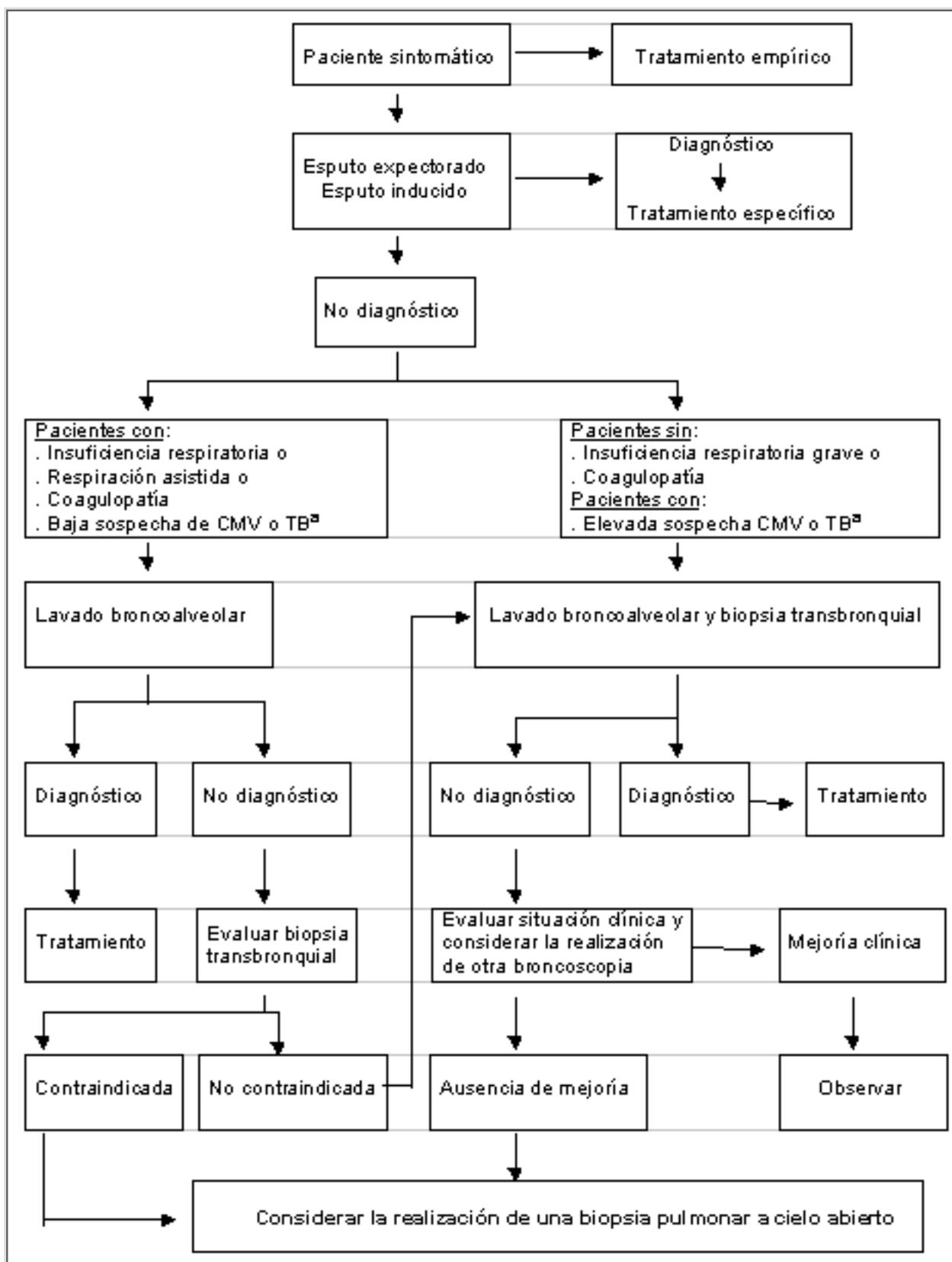
Método	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)
Impregnaciones argénticas	>95	>95
Azul de toluidina O	80	>95
Giemsa y sus modificaciones	80	90
Papanicolau	80	90
Blanco de calcofluor	>90	>95
Inmunofluorescencia	>95	>95
PCR	>95	>95

Tabla 7. - Esquema de quimioprofilaxis y tratamiento de la neumocistosis

Finalidad	Situación clínica	Fármaco	Posología	Frecuencia / Duración
Profilaxis	Niños	Cotrimoxazol	Trimetoprima: 75 mg/m ² Sulfametoxazol: 75 mg/m ² Vía: oral	Dos veces al día durante tres días consecutivos semanales
	Adultos	Cotrimoxazol	Trimetoprima: 160 mg Sulfametoxazol: 800mg Vía: oral	Tres días consecutivos semanales o siete días semanales
		Isetionato de pentamidina	300 mg Vía: aerosolizada	Una vez al mes
Tratamiento	Niños	Cotrimoxazol	rimetoprima: 5 mg/kg/d Sulfametoxazol: 100 mg/kg/d Vía: parenteral	TVIH: 21 días No VIH: 14 días
	Adultos Pa O ₂ < 70mm Hg	Cotrimoxazol	Trimetoprima: 20 mg/kg/d Sulfametoxazol: 100 mg/kg/d Vía: parenteral	VIH: 21 días No VIH: 14 días
		Prednisona	40 mg/ 12 h/5 d 40 mg/d/5 d 20mg/d/días restantes Vía: oral	
Adultos Pa O ₂ < 70mm Hg	Cotrimoxazol	Trimetoprima: 20 mg/kg/d Sulfametoxazol: 100 mg/kg/d Vía: oral	VIH: 21 días No VIH: 14 días	

^aen los pacientes VIH+ la profilaxis se debe mantener de por vida

Figura 1. Algoritmo diagnóstico de los infiltrados pulmonares en los pacientes inmunodeprimidos



^aCMV, citomegalovirus; TB, tuberculosis; cualquier proceso cuyo diagnóstico requiera la obtención de muestras biópsicas

Figura 4. Esquema patogénico de la neumonía por *P. carinii*

Reservorio
Humano
Telúrico?

Población susceptible
Inmunodeficiencia humoral o
celular



Colonización alveolar

P. carinii gp-120

neumocitos tipos I



Afinidad por residuos manosi-manosa

Afinidad por la fibronectina

Afinidad por la vitronectina

Receptor del surfactante pulmonar

Receptor Fc de las inmunoglobulinas

Fijación a los neumocitos tipo I

Evasión de la respuesta inmunitaria



Proliferación de *Pneumocystis carinii*



Cambios anatómo-funcionales

Degeneración de los neumocitos tipo I

Hipertrofia e hiperplasia de los neumocitos tipo II → disminución de surfactante

Denudación de la membrana basal → exudación intraalveolar

Edema intersticial

Infiltrado intersticial mononuclear → hipertrofia del intersticio

Aumento de la permeabilidad de la membrana alvéolo-capilar

Disminución del intercambio gaseoso

Alteración del *compliance* pulmonar



Bloqueo alvéolo-capilar
Exudado eosinófilo intraalveolar
Hipertrofia del intersticio pulmonar



Neumonía