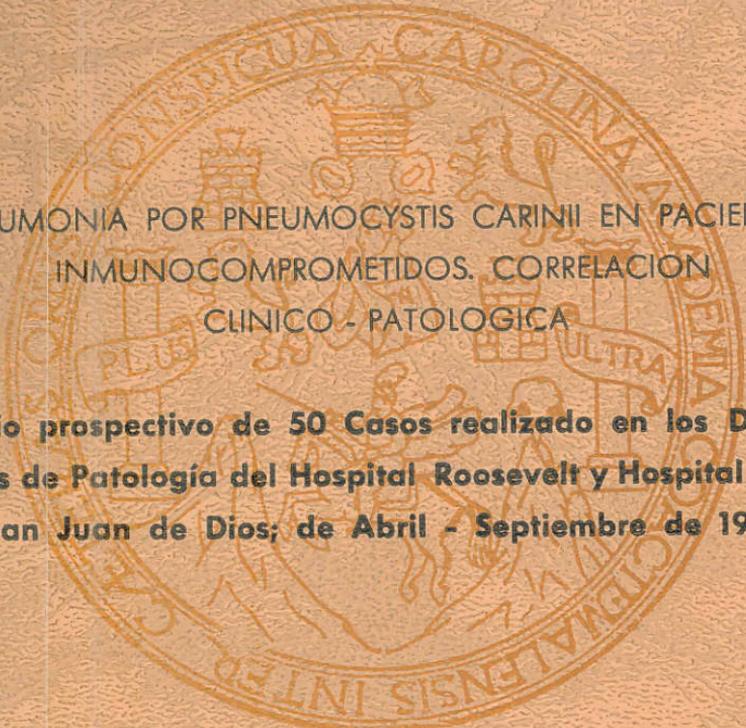


UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS



NEUMONIA POR PNEUMOCYSTIS CARINII EN PACIENTES
INMUNOCOMPROMETIDOS. CORRELACION
CLINICO - PATOLOGICA

Estudio prospectivo de 50 Casos realizado en los Departamentos de Patología del Hospital Roosevelt y Hospital General San Juan de Dios; de Abril - Septiembre de 1985.

GERMAN CRUZ SAMAYOA

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS

NEUMONIA POR PNEUMOCYSTIS CARINII EN PACIENTES
INMUNOCOMPROMETIDOS. CORRELACION
CLINICO - PATOLOGICA

Estudio prospectivo de 50 Casos realizado en los Departamentos de Patología del Hospital Roosevelt y Hospital General San Juan de Dios; de Abril - Septiembre de 1985.

TESIS

Presentada a la Honorable Junta Directiva de la
Facultad de Ciencias Médicas de la
Universidad de San Carlos de Guatemala

Por

GERMAN CRUZ SAMAYOA

En el Acto de Investidura de

MEDICO Y CIRUJANO

PLAN DE TESIS

1. INTRODUCCION
2. DEFINICION Y ANALISIS DEL PROGRAMA
3. OBJETIVOS
4. REVISION BIBLIOGRAFICA
5. METODOLOGIA
6. PRESENTACION Y ANALISIS DE DATOS
7. ANALISIS, DISCUSION E INTERPRETACION DE RESULTADOS
8. CONCLUSIONES
9. RECOMENDACIONES
10. RESUMEN
11. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS
12. ANEXOS

INTRODUCCION

El *Pneumocystis Carinii* está catalogado como un protozoario; y es organismo oportunista que frecuentemente causa Neumonía en pacientes que tienen alterado o deprimido su sistema inmunológico. Este organismo tiene distribución mundial. Y sus formas clínicas han sido clasificadas así:

1. Forma endémico-infantil; frecuente en los países Europa y Asia.
2. Forma epidémico niño-adulto; reportada en los Estados Unidos.

Actualmente en los Estados Unidos, el *Pneumocystis Carinii* causa infecciones asociadas en un 98% a los pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida.

El objetivo de esta investigación fue establecer la frecuencia de Neumonías a *pneumocystis Carinii* en una población que tenía alterado o deprimido su sistema inmunológico; además de realizar una revisión bibliográfica actualizada.

Se procedió a revisar los expedientes clínicos de una población fallecidos con diagnóstico de Neumonía de la cual se tomó una muestra de 50 pacientes a los cuales se les realizó impresiones de espécimen pulmonar, que posteriormente fueron teñidas por la técnica de Giemsa y examinadas para establecer la presencia del microorganismo todo lo cual se llevo a cabo en los departamentos de patología de los Hospitales Roosevelt y Hospital General Juan de Dios.-

Este estudio fue realizado en un período comprendido de Abril a Septiembre de 1985.

DEFINICION Y ANALISIS DEL PROBLEMA:

La Neumonía por *Pneumocystis Carinii*; es una entidad causada por este germen oportunista siendo de distribución mundial, que presenta una incidencia y frecuencia alta afectando a pacientes que tienen su inmunidad alterada o deprimida; encontrando una serie de factores predisponentes importantes para que el organismo de *Pneumocystis Carinii* cause infección, dentro de los cuales podemos mencionar los siguientes: Niños prematuros, enfermedades neoplásicas, enfermedades inmunodeficientes congénitas o adquiridas, enfermedades crónicas debilitantes, desordenes de la colágena-vasculares, tratamiento con esteroides, tratamiento con antimetabolitos, tratamiento con citotóxicos, tratamiento con radiación, tratamiento con antibióticos por tiempo prolongado.

La entidad ha sido clasificada en 2 formas:

- 1a. La forma endémico - infantil: La cual se ha presentado más frecuentemente en los países Europeos, Iran y Asia.
- 2a. La forma epidémico niño - adulto: La cual ha sido reportada más frecuentemente en los Estados Unidos.

Los países donde se han efectuado estos estudios han demostrado porcentajes de morbi-mortalidad que han alcanzado hasta el 100%; si ésta no es diagnóstica y tratada tempranamente; en nuestro país hay un estudio bibliográfico y presentación de 1 solo caso diagnóstica en el Hospital Nacional de Amatlán en el año de 1978. En nuestros hospitales no hay estudios sobre Neumonía por *Pneumocystis Carinii*. Investigación realizada en los departamentos del Hospital Roosevelt y General San Juan | Dios: se tomó 50 pacientes fallecidos con BNM-NEUMONIA, asociado con factores predisponentes, luego se efectuó impresiones de espécimen pulmonar, las cuales fueron fijadas en alcohol absoluto y teñidas por la técnica de Giemsa. Este estudio fue realizado de Abril-Septiembre del presente año; además se revisaron los expedientes clínicos.

OBJETIVOS:

- A) Determinar la presencia de *Pneumocystis Carinii* en pacientes inmunocomprometidos fallecidos con Bronconeumonía-Neumonía.
- B) Determinar la presencia de *Pneumocystis Carinii* por la tinción de Giemsa.
- C) Identificar la entidad clínica subyacente más frecuentemente afectada.
- D) Determinar el grado de correlación Clínico-Patológico.

REVISIÓN BIBLIOGRAFICA :

DEFINICION:

La Neumonía por *Pneumocystis Carinii* es una infección oportunista bien reconocida que ocurre en niños y adultos que tienen alterado o deprimido su sistema inmunológico, el cual se debe a una serie de factores predisponentes; la entidad fue primero reconocida en niños prematuros o debilitados y en adultos su frecuencia al diagnosticarla ha ido aumentando, se ha transformado en una complicación de las enfermedades neoplásicas, tratamiento con esteroides, tratamiento con citotóxicos, tratamiento con radiación, trasplantes de órganos, síndromes inmunodeficientes congénitos o adquiridos y estados de desnutrición; los cuales han dado origen al aumento en la susceptibilidad del huésped al microorganismo. (1,2,13,14,16,22,23).

HISTORIA:

En 1,909 Chagas, describió por primera vez en el Brazil, el protozoo como quistes redondos en forma de hoz, en los pulmones de cerdos de Guinea contagiado con *Trypanosoma Cruzi*; lo cual interpretó como un estadio de la esquizogonía en la vida cíclica del *Trypanosoma*. (2,13,14).

Un año después *Carinii* otro investigador Brasileño encontró el microorganismo con las mismas formas en el alveolo de ratas experimentales infectadas con *Trypanosoma Lewisi*. (2). En 1912 Walker descubrió el parásito en bazos de cerdos de Guinea infectados con *Trypanosoma Evansi*.

Chagas, descubrió el organismo en los pulmones de un paciente con Neumonía Intersticial quién había muerto por *Tripanosomiasis Americanus*, pero fue considerado un estadio en la vida cíclica del *Trypanosoma*.

Probablemente un esporozoíto, la alternativa entre fase de trofozoíto - quiste y puede rápidamente multiplicarse

con un ciclo de vida asexual.

Barton y Campbell después estudiaron la ultraestructura de este organismo en ratas, concluyendo que el ciclo que de vida completo es dentro de los alvéolos. (14). En 1912 y 1914 Delanoe y Delanoe, en París comprobó que el quiste de *Carinii* no estaba relacionado con la parte del ciclo del *Trypanosoma* porque estaban en pulmones de ratas y cerdos de Guinea de alcantarillas Parisinos, sino que era un organismo diferente. (3). Luego de estos estudios, Chagas, *Carinii* y otros concluyeron por afirmar que el organismo de *Pneumocystis Carinii* no se relacionaba con los *Trypanosomas*. Informes de tal organismo en el hombre aparecieron en el año 1938 cuando Amich y Beneke, independientemente, los describieron en pulmones de lactantes muertos durante el primer año de vida. (2). En 1940, se describieron epidemias de la enfermedad en niños prematuros, niños desnutridos y niños internados en toda Europa. (2).

En Europa y Oriente la infección por *Pneumocystis* es considerada con indicios epidémicos ocasionales y ocurre en casas cunas. (10,26) La *Pneumonitis* ocurre más frecuentemente en pacientes con inmunodeficiencia combinada severa; ya que es una enfermedad caracterizada por profundos defectos en la inmunidad celular y humoral con un marcado incremento en la susceptibilidad a infecciones bacterianas, virales y micóticas. (18).

Kucera establece el organismo en roedores y en infantes con *Pneumonitis* por *Pneumocystis Carinii*. (12). Pacientes con defectos del sistema inmune congénito o adquiridos desarrollan frecuentemente infecciones pulmonares oportunistas causadas por agentes tales como: *Pneumocystis Carinii*, *Candida Albicans*, *Aspergillus Fumigatus* y *Citomegalovirus*. (34).

En un estudio se reporta que el organismo causó infección en un adulto con *Hipoproteinemia Idiopática*. (12). En 1942 Van Der Meer y Brug claramente establecieron que el organismo fue la causa de una *Pneumonitis Intersticial de Células Plasmáticas* en el hombre. Por la mitad del siglo XX la *Pneumonitis* por *Pneumocystis Carinii* no había si-

do reconocida en Norte de América; en las 2 pasadas décadas la prevalencia se ha incrementado y ocurren 100 casos severos anualmente en los Estados Unidos. (10). Hasta la segunda Guerra Mundial cuando fue reconocida como causa de una epidemia por Pneumocystis Carinii en niños prematuros niños desnutridos, niños de guarderías, orfanatos y casas cunas, casos encontrados en Europa, Iran y Asia. (10,12,14,-16,17,23,26,27).

Después de la segunda Guerra Mundial se reconocieron epidemias de Neumonía Intersticial de Células Plasmáticas en niños en Europa. (10,33).

Simone y colaboradores reconocieron la entidad en pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda. (34). El organismo ha sido identificado en los pulmones de animales inferiores (ratas, ovejas, cabras, cerdos de Guinea, ratones, monos y caballos); y de humanos sin evidencia de enfermedad. (10,22). Y otros autores la han encontrado desarrollando enfermedad. Se reportan epidemias en casas cunas asociadas con enfermedades no malignas, no sistémicas o con otras infecciones. (26). El Pneumocystis Carinii es primero reconocido como un patógeno pulmonar y se establece en niños prematuros y desnutridos en Europa en 1940 - 1950 (Gajdusek, 1957). (31).

En otros estudios se reporta que la Neumonía en niños con enfermedades malignas, ocurre exclusivamente en niños con desórdenes inmunológicos congénitos, tratamiento para enfermedades malignas, trasplantes de órganos, niños debilitados y pacientes con desórdenes vasculares generalizados. (12,28). El organismo como causa de Pneumonitis Intersticial de Células plasmáticas en humanos siguió el reporte de Vanek y Jirovec en 1952.

Posteriormente en el año de 1953, Vanek, Jirovec y Lukes reconocieron la relación entre Pneumocystis y la entidad patológica Neumonía de Célula Intersticial. (2). En otro estudio se reporta que en Gran Bretaña, el organismo ha sido reconocido en el año de 1955, como la causa de una Neumonía Intersticial y que condujo a la muerte. En otro estudio se reporta que el primer caso reporta-

do en los Estados Unidos, fue probablemente descrito como una Neumonía Intersticial de Células plasmáticas en 1955; y uno de los primeros diagnosticados fue en 1 niño de 2 meses de edad en Milwaukee; posteriormente solo 2 ataques han sido reportados y ambos ocurren en pacientes inmunosuprimidos; en el año de 1967 se reportaron 107 casos de Neumonía por Pneumocystis Carinii en este país, también se han reportado casos esporádicos los cuales han ocurrido en niños y adultos con problemas inmunológicos. (31). Le Clair observó una predominancia para hombres que para mujeres y tendencia para edades jóvenes. (4,27,31,33). Observaciones recientes en Viet - Nam sugieren que la forma infantil de Neumonía por Pneumocystis Carinii es endémica y se establece entre niños aparentemente sanos. (23). Pero ocurre predominantemente en niños desnutridos, marasmáticos y en orfanatos durante la guerra. (10). La infección subclínica está establecido por ser alta y prevalente en niños normales; lo cual se reporta en 1 niño Americano de 7 meses de edad que no tenía evidencia de inmunodeficiencia. En 1975 Friedman et al, reportó el primer caso clínico de Neumonía por Pneumocystis Carinii en un paciente con trasplante de riñón; además se reporta un caso de infección recurrente. (28).

Rifkind, Faris y Hill, revisaron los procesos Neumónicos en personas con trasplantes de órganos y establecen una notable asociación de esta infección con el actual tratamiento de esteroides generalmente en dosis equivalentes de 40 mg. de Prednisona. (14,19). En una serie reciente la incidencia se reporta baja con un 12% en pacientes con trasplantes renales, probablemente por su bajo grado de inmunosupresión.

Watanabe y colaboradores describe una familia la cual muere de Neumonía por Pneumocystis Carinii; en otra serie reportada por Perera y colaboradores quienes reportaron 17 casos de Neumonía en St. Jude Childrens Research Hospital, en un período de 21 meses entre 1968. (27).

ETIOLOGIA:

El *Pneumocystis Carinii* es considerado actualmente como un protozoo de la clase "SPOROZOA", sobre la base de que él está ubicado rortológicamente. (1,14). El ciclo vital del *Pneumocystis Carinii* se desconoce. En la actualidad solo cabe postular que el ciclo vital en pulmones de animales infectados incluyen un cuerpo extraquistico o trofozoito que se transforma en un quiste seguido por el desarrollo de cuerpos ovales en su interior en número de 8, llamados esporozoitos (merozoitos), estos se liberan e inician otro ciclo; puede ocurrir también un ciclo de trofozoito - trofozoito. La etapa de quistes de el organismo se descubre en exudados dentro de los alvéolos. (2,13). Los quistes tienen de 4 a 6 um. de diámetro, su pared externa se tiñe bien con las tinciones de Nitrato de plata Metenamina, Gram - Weigert ó Reactivos de Acido Peryódico de Schiff y son mejor vistos con la tinción de Giemsa, éstos quistes contienen arriba de 8 cuerpos ovales (merozoitos), los cuales miden de 1 a 2 um. de diámetro. También las modificaciones de tinciones de Azul de Toluidina han sido empleadas para delinear el quiste. (2)

El organismo de *Pneumocystis Carinii* existe en 2 formas:

- 1o. La pared gruesa del quiste contiene arriba de 8 esporozoitos y el trofozoito.
- 2o. La pared delgada del quiste o formas "T". (22).
Las 3 formas del desarrollo de él *Pneumocystis* han sido identificables:
 - 1o. Los quistes (formas "C") aparecen principalmente como estructuras esféricas en media luna o forma de copa del tamaño aproximado de un glóbulo rojo humano.
 - 2o. Los quistes contienen esporozoitos con medidas de 1 a 2 um. de diámetro, en número de 8 de estos cuerpos intraquisticos.

- 3o. Una célula extranquistica referida como un trofozoito (formas "T"). Aunque este término está equivocado puesto que es un organismo extraintestinal.-

Las formas "T" varían considerablemente en tamaño de 2 a 5 um. de diámetro, pequeños núcleos son a menudo localizados periféricamente y el citoplasma es reticular con una membrana celular indefinida. Campbell ha descrito el trofozoito como formas "T" pequeñas y grandes. Las formas "T" pequeñas: miden 1.5 a 2 um. de diámetro. El citoplasma contiene retículo endoplásmico, mitocondrias, vacuolas y granulos electroopacos semejando ribosomas. Las formas "T" grandes: Fueron mayores de 2 um. de diámetro y también fueron pleomórficas. El citoplasma invariablemente contenía granulos de glicogeno y ocasionalmente fueron observados glóbulos lípidicos; hubo numerosos ribosomas y el retículo endoplásmico estaba diseminado; 2 o más mitocondrias fueron establecidas en algunas células y las grandes vacuolas citoplasmáticas algunas veces contenía glicogeno. La pared quística es gruesa comparados a aquellos de las formas "T" y miden 0.05 a 0.36 um.; 3 capas pueden ser identificadas y consisten de mucopolisácaridos, lipoproteínas y ácido kitínico.

Se reporta un estudio por microscopía electrónica la cual demuestra que no más de 4 cuerpos intraquisticos son observados en las secciones ultradelgadas. Varias combinaciones de un núcleo ligado a la membrana semejante a las mitocondrias, vacuolas y lípidos de los glóbulos son establecidos en las células intranquisticas. Con microscopio electrónico se comprueba que estos cuerpos ovales tienen una: Masa nuclear, retículo endoplásmico, ribosomas y mitocondrias. Los cuerpos ovales son retirados del quiste y entonces se llaman trofozoitos o cuerpos extraquisticos; y se desplazan libremente alrededor de los alvéolos y pasan a constituir el nido a partir del cual se forman quistes nuevos. (2).

EPIDEMIOLOGIA:

Las especies de *Pneumocystis Carinii* están distribuidas

mundialmente, (1,10). Aunque la misma no se considera de distribución mundial; El organismo no tiene especificidad para edad, sexo y raza; para que el hospedero adquiera la infección debe tener como características principales el sistema inmunológico deprimido o alterado.

(1). El habitat natural del organismo de *Pneumocystis Carinii*, es desconocido; este se ha establecido en pulmones humanos y más bajo en los animales; el cual afecta al hombre, además de roedores, conejos, ganado, perros y otros mamíferos. (10,12). Y es altamente prevalente como una causa de infección latente o asintomática. (1,2,10). Es poco probable que los animales sirvan como reservorio para la infección humana. (12,14). La transmisión es por la vía respiratoria mediante gotitas y es probablemente por inhalación de las formas "C"; (2,10,12). Esta forma ha sido demostrada en estudios con animales, pero esta confirmación no es definitiva; de la transmisión de hombre a hombre o de animal a hombre; (10).

Aunque en varios estudios se confirma que ésta es de hombre a hombre. (4,10,12,27,33). Estudios recientes demuestran la adquisición secuencial de *Pneumonitis* por *Pneumocystis Carinii* en pacientes hospitalizados, miembros familiares, orfanatos, guarderías o infantes marasmáticos después de la Segunda Guerra Mundial, también sugieren la vía de transmisión aérea siendo reportada epidemias en Europa.

(4). También se reportan la adquisición de anticuerpos séricos en infantes normales y niños que sugieren que las infecciones latentes o subclínicas son prevalentes altas y podrían ser manifiestas cuando los mecanismos de defensa del huésped son suprimidos. (33). Se reporta en otra serie que en unos pocos casos se ha considerado que la vía de transmisión Intra - Uterina; ha sido reportada en un infante nacido muerto; (27,32). Múltiples coloraciones de las secreciones cervicales de madres son negativos para los organismos de *Pneumocystis Carinii*; aunque sugieren la posibilidad de transmisión In-Utero. (27). Se reporta que los anticuerpos maternos adquiridos transplacentariamente disminuyen sus niveles detectables a los 4 meses de vida; (2,22). Y la invasión hematógena nunca ha sido documentada. (14). En otro estudio se reporta que la Neumonía por *Pneumocystis Carinii* en hombres y mujeres homosexuales

sanos puede ser rápidamente progresiva con una mortalidad de 40% después del tratamiento. Los datos epidemiológicos sugieren que el organismo es muy infeccioso; la infección suele ser asintomática e individuos infectados pero aparentemente sanos pueden transmitir la enfermedad a pacientes inmunodeficientes; esto se confirma por las observaciones en animales cuando conejos y ratas sanas están en una misma jaula y adquieren la infección por vía directa y puede manifestarse la enfermedad cuando los animales se han vuelto inmunodeficientes por administración de esteroides. (2).

La ocurrencia de *Pneumocystis Carini* consecutiva al uso de esteroides han sido sustancialmente estudiados en animales; debido a un deterioro de la inmunidad celular factor importante para inducir Neumonía, lo cual ha sido demostrado en laboratorio por varios métodos de inmunosupresión. (4,14,32). Frenkel, Good y Schultz demostraron un requerimiento o relación entre la administración de esteroides y establecimiento de Neumonía por *Pneumocystis Carinii* experimental en ratas, luego la mejoría clínica al cesar la administración de los mismos; la mayoría de adultos reportados con la enfermedad han sido tratados con dosis farmacológicas de esteroides en el período inmediato antes de la aparición de la infección. (19).

Se reporta que aproximadamente el 100% de ratas experimentales manifiestan la enfermedad después de 2 a 4 semanas de administrar esteroides. (10). Se confirma en el hombre por la enorme frecuencia (4%) del organismo en estudios sistemáticos de necropsia. (2).-

Después de la segunda Guerra Mundial se reconocieron en Europa epidemias de Neumonía Intersticial de Células Plasmáticas en niños. Los estudios prospectivos y retrospectivos revelaron que el *Pneumocystis Carinii* es el agente causal. En Leipzig, 1,000 casos son observados entre 1945 y 1953. Durante el período de 1953 a 1957, 2,000 casos son observados en Checoslovaquia, con 412 casos confirmados en autopsia. Los casos Europeos ocurren primariamente en infantes pre o debilitados recluidos en instituciones. Desde 1960, la enfermedad es menos frecuente en los países

de Europa. Dutz atribuye este descenso en la prevalencia a la recuperación económica, una mejor alimentación y vivencia de la post - guerra.

En pacientes inmunosuprimidos el *Pneumocystis Carinii* puede ser la causa más común de Neumonía Intersticial Difusa. En los Estados Unidos casos de *Pneumocystis Carinii* fueron reportados por el Center For Disease control y the Parasitic Disease Drug Service, entre 1967 a 1970, y ocurre en niños menores de 1 año de edad, siendo el período de ataque de $8.4 \times 1,000,000$; lo cual es 5 veces más alto que otras edades clasificadas de la población general; la enfermedad ocurre en 3 pacientes entre 1 y 2 años; también ocurre una incidencia elevada entre niños de 1 a 4 años y la mayoría tienen Leucemia Linfocítica Aguda; el diagnóstico de *Pneumocystis Carinii* es hecho ante - mortem en 20 (80%) casos generalmente por biopsia de pulmón abierto; un paciente muere de Neumonía por *Pneumocystis Carinii* 3 semanas después de recibir un trasplante de médula ósea. (32). En un grupo de niños con infección, reportada en el Center For Disease Control, 25 de 30 casos ocurrieron en niños de 1 año de edad con enfermedad inmunodeficiente primaria; 15 casos de estos tienen inmunodeficiencia combinada severa, los resultados indican sobre todo períodos de infección de menos de 27%; un período de ataque de menos de 0.34 episodios por paciente por año, y un período exacto de infección del 42 por ciento. (16). En otro estudio se reporta que el índice de ataque es relativamente bajo del 6% al 7%. Los resultados de estudios proponen que la infección es prevalentemente alta en niños normales con aproximadamente el 75% que la adquieren en edad de 4 años; la antigenemia puede ser demostrada por inmunosupresión y el 95% de pacientes con Neumonía tienen ésta durante el diagnóstico. (22). En otro estudio reportado se analiza 194 pacientes con Neumonía por *Pneumocystis Carinii* confirmada, los cuales fueron reportados a The Center For Disease Control, en un período de 3 años, demostrando que la enfermedad ocurrió casi exclusivamente en el hospedero inmunosuprimido. El diagnóstico de la enfermedad se confirmó histológicamente en 194 pacientes (33.5%); 163 pacientes (85%), de 192 casos con Neumonía por *Pneumocystis Carinii* confirmada y 306 (80.3%) de 381 pacientes con casos sospechosos fueron

encontrados en 2 hospitales afiliados a universidades. La alta incidencia de la enfermedad ($2.7 \text{ casos} \times 10^6 \text{ X año}$) es en niños menores de 1 año, seguidos de ataques para los Estados Unidos es de $0.3 \text{ casos} \times 10^6 \text{ X año}$.

De los 194 pacientes, 122 (63%) son masculinos y 72 (27%) son femeninos; y el diagnóstico de la enfermedad es confirmada en 194 pacientes; ante - mortem, 122 casos (63%), y post - mortem, 37 casos (19%), ambos ante y post - mortem, 35 casos (18%). En 157 pacientes (81%) el diagnóstico de la enfermedad es hecho antes de morir. Fueron llevados a cabo 249 procedimientos diagnósticos ante - mortem y son efectuados en 241 pacientes quienes tienen características clínicas sugestivas de la enfermedad, lo cual fue demostrado histológicamente en un 57% de los casos. (37). En otro estudio se reporta que ningún caso de Neumonía por *Pneumocystis Carinii* fue diagnosticado en el Milwaukee Childrens Hospital antes de 1974. Desde 1965 a 1973 las tinciones de plata y los especímenes de autopsia adquiridos quirúrgicamente de biopsia pulmonar son negativos para *Pneumocystis Carinii*. Hay reportes de la enfermedad que ocurre en St. Jude Childrens Research Hospital: y 17 niños están implicados durante un período de 2 años. Después de 1974 aproximadamente en los próximos 3 años y medio en el Milwaukee Childrens Hospital, 11 casos son hospitalizados entre Enero de 1974 y Abril de 1977, son confirmados patológicamente. En 10 pacientes el diagnóstico es hecho ante - mortem y en 1 caso es hecho post - mortem. La enfermedad ocurre en un período aproximado de 3 casos por año. De Enero de 1974 a Julio de 1977 la incidencia de la enfermedad es alta en pacientes con Neuroblastoma ($7.4 \text{ casos} \times 1,000 \text{ X mes}$); la tasa baja en pacientes con Rabdomiosarcoma $4.2 \text{ casos} \times 1,000 \text{ X mes}$; y la Leucemia Linfocítica Aguda $3.0 \text{ casos} \times 1,000 \text{ X mes}$. (6). En estudio de 51 pacientes con Pneumonitis por *Pneumocystis Carinii* son residentes de 12 estados de los Estados Unidos; la incidencia son similares, no indican endemicidad geográfica. (15).

Le Clair analiza la epidemiología de 107 casos en los Estados Unidos desde 1955 a 1967; y concluye que esos casos en esta ciudad son esporádicos.

Hay un estudio que cubre 16 años (1954 - 1969); y no hay un incremento apreciable de infección por *Pneumocystis carinii*, siendo establecida en autopsia, lo cual es notable en nuestros hospitales en años recientes. La quimioterapia es intensiva la cual está contribuyendo a el incremento proporcional de la infección en Memphis. De un reporte de Vogels et al; 2887 de registros no seleccionados fueron sometidos 7 casos de la enfermedad. Esta serie es comparable a nuestra propia duración y período específico de estudio (1953 - 1966). La pequeña incidencia de infección en reportes de Vogels, puede ser atribuido a la autopsia no seleccionada. Una alta incidencia de infección es establecida por Esterly y Warner quienes establecen 5 casos de enfermedad entre 16 pacientes con enfermedades malignas linforeticulares examinadas en autopsia entre Abril 1963 y Mayo de 1964; una adición de 5 casos es establecida en 1 grupo de 108 autopsias en adultos. (26). Goodell et al; en un estudio retrospectivo de material de autopsia de pacientes con Neumonía Intersticial no solamente descubrieron una alta incidencia de la enfermedad no reconocida, sino también Neumonía por bacterias y hongos. (14).

La frecuencia elevada de anticuerpos para *Pneumocystis* en personal que trabaja en instituciones médicas es del 7% al 15%, epidemias de la enfermedad en pacientes reclusos y los acúmulos de casos esporádicos en pacientes hospitalizados inmunodeficientes. (2). En otro estudio se reporta que los miembros del James Whitcomb Riley Hospital For Childrens en Indianapolis, tienen una prevalencia alta de títulos de anticuerpos elevada (7/12), que otros miembros administrativos (2/ 2= .004), o padres de pacientes infectados (0/8); P = .01). Esto sugiere que la transmisión de *Pneumocystis* puede ocurrir dentro del medio ambiente hospitalario. Los anticuerpos de *Pneumocystis Carinii* pueden ser identificados en una alta proporción de pacientes normales como de sujetos comprometidos fuera de *Pneumonitis*.

Se ha reportado que 2/3 de niños normales han adquirido anticuerpos para *Pneumocystis Carinii* para las edades de 4 años. (10). La ocurrencia notable de Neumonía por *Pneumocystis Carinii* y de enfermedad inmunodeficientes primaria dentro de los miembros de algunas familias ha

sido documentada en casi 1/4 (24%) de las familias en estas series y en reportes de otras 13 familias. (32). Se reporta que la elevación de la susceptibilidad para el organismo está asociada a los defectos inmunológicos hereditarios. La enfermedad que viene después de una infección latente se ha observado sobre todo en pacientes que tienen su inmunidad alterada o deprimida especialmente en sus factores Humoral, Celular, Linfóide y Tímico; los cuales se ven afectados por una serie de factores predisponentes entre los que mencionamos los siguientes: Niños prematuros, lactantes, niños desnutridos, enfermedades neoplásicas, tratamiento con citotóxicos, tratamiento con antimetabolitos, tratamiento con radiación, estados de desnutrición, trasplantes de órganos, síndromes de inmunodeficiencia congénita o adquirida y tratamiento con antibióticos por tiempo prolongado. (1,2,3,4,8,10,11,12,13,14,17,18,19,20,22,23,24,25,26,27,28,31,32,33,34). Un estudio de 25 casos de infección por *Pneumocystis Carinii* ha sido reportado en niños con enfermedades inmunodeficientes primarias (PIDD) sobre un período de 3 años; ésta constituye la enfermedad fundamental y compleja en el 83% de los casos de Neumonía por *Pneumocystis Carinii* y ocurre en niños menores de 1 año. La inmunodeficiencia combinada severa es el tipo de enfermedades inmunodeficientes primarias más frecuentes asociado con Neumonía (60% de casos), y estos pacientes tienen los más marcados defectos en la inmunidad humoral y celular. (32).

En otro estudio se reporta 19 casos los cuales fueron observados en St. Jude Childrens Research Hospital, Memphis, desde 1962. En 14 de estos niños el diagnóstico es hecho ante-mortem y es confirmado por aspirado pulmonar; también es confirmado en necropsia, todos tienen enfermedades malignas y están comprendidos de 19 meses de edad a 12 años; distribuidos de la forma siguiente: 14 tienen Leucemia Linfocítica Aguda, 1 con linfosarcoma diseminado, 1 con linfoma localizado, 2 con neuroblastoma generalizado con complicaciones de médula ósea, 1 con enfermedad de Hodgkin etapa IV. De los pacientes que están en remisión clínica 11 tienen leucemia linfocítica aguda, 1 con linfosarcoma localizado; todos han recibido quimioterapia al tiempo de desarrollarse Neumonía; recientemente 17 niños habían

recibido dosis de prednisona. (14). Thomas V.N. Ballantine, Jay L. Grosfeld, Richard M. Knappek y Robert L. Bahener (Universidad de Indiana); trataron 38 niños con Neumonía Intersticial y sugirieron biopsia de pulmón abierto; los cuales están comprendidos de 6 meses a 18 años, estando distribuidos de la forma siguiente: 23 tienen Leucemia, 9 tienen tumores sólidos, 3 inmunodeficiencia primaria y 3 insuficiencia pulmonar crónica; 32 (84%) están recibiendo drogas quimioterápicas o recientemente radiación cráneo - espinal por neoplasias. La mortalidad debido a la enfermedad estaba en 75% en el grupo con tumores sólidos y solamente 8.7% en el grupo leucémico; 11 muertes ocurren posteriormente después de biopsia y están relacionados con enfermedad primaria, solo 2 pacientes leucémicos mueren y están relacionados con el organismo, la sobrevivencia de estos pacientes está asociada con la infección siendo del 91.7%. En un reporte reciente Johnson et al, establecieron un incremento en la incidencia de infección entre niños con cancer en parte debido a la prevalencia de tratamiento con Esteroides y citotóxicos. Las autopsias de 267 pacientes con enfermedades malignas en Texas Childrens Hospital son revisadas; estos casos son acumulados durante un período de 16 años (1954 - 1969). Son incluidos 195 casos de leucemia, 25 linfomas, 29 neuroblastomas, 8 tumores de Wilms, 5 con enfermedad de Hodgkin y 5 de otros tumores malignos. De los 267 pacientes, 136 tienen sospecha de lesiones y en 15 de los 267 casos (5.6%), fue confirmada infección; 9 de 195 casos de leucemia (4.6%); 4 de 25 casos de linfomas (16%), 1 de 5 casos de enfermedad de Hodgkin (20%) y 1 de 8 casos de tumor de Wilms (12.5%). La incidencia anual varía desde 0 - 3 casos; 12 de los 15 casos positivos están distribuidos en edades de 3 años y medio a 14 años. 9 de estos son menores de 8 años; la relación de masculino a femenino es de 11:4; y el total de pacientes fueron tratados con esteroides y agentes citotóxicos. Goodell et al, reporta que la enfermedad es la causa más común de enfermedad pulmonar intersticial difusa entre pacientes con linfomas y leucemia. (26).

En otra serie son estudiados 51 niños con Neumonía por Pneumocystis Carinii dentro de éste se incluyen: Enfermedades malignas, como leucemia, enfermedad de Hodgkin,

neuroblastoma, sarcoma de células reticulares y enfermedad de Letterer - Siwe. Compreendido de Marzo de 1962 hasta Diciembre de 1971 de el St. Jude Childrens Research Hospital. La enfermedad ocurre en 45 (6.5%) de 684 niños con leucemia, 1 (1.3%) de 77 niños con enfermedad de Hodgkin, 3 (3.8%) de 78 niños con neuroblastoma, 1 (4%) de 26 niños con sarcoma de células reticulares y 1 (14%) de 7 niños con enfermedad de Letterer - Siwe. El 85% de los pacientes leucémicos con la enfermedad están en remisión hematológica la enfermedad ocurre en 51 (4.1%) de 1251 pacientes con enfermedades neoplásicas, 25 son masculinos y 26 femeninos 4 son de raza negra y 47 de raza blanca (12).-

En otro estudio se reporta que 11 pacientes son hospitalizados entre Enero de 1974 y Abril de 1977, en el pediatri Hospital de Milwaukee; 8 desarrollaron la enfermedad tienen leucemia linfocítica aguda, 3 están en reinducción reciente y 5 están en remisión; 9 desarrollaron la infección dentro de las 24 semanas de inducción o reinducción de quimioterapia, 2 desarrollaron la enfermedad en un período de remisión de 64 y 112 semanas; 10 desarrollaron la enfermedad y recibieron 4 o más agentes quimioterápicos dentro de los 3 meses de los primeros síntomas. La incidencia sintomática de enfermedad es un período epidémico clasificado es del 6% en pacientes con leucemia aguda, un 10% en pacientes con neuroblastoma; también se encuentra un período de infección del 6.5% en pacientes con leucemia linfocítica aguda, neuroblastoma y rabdomiosarcoma. Es reportado que el período es cerrado por el 5.8 en un grupo similar de pacientes en St. Jude Hospital. Las enfermedades malignas o terapia inmunosupresiva incrementa la aparición de hallazgos de esos organismos en los pulmones de pacientes asintomáticos en autopsia. (4).

Se reporta que en 1973 se trataron 527 casos sospechosos o confirmados de Pneumonitis, indicando un incremento en el período de prevalencia por el uso más extenso de tratamiento inmunosupresivo; con prolongada sobrevivencia de huéspedes comprometidos, aunque en niños inmunosuprimidos con leucemia la incidencia ha sido alto como 43%. El 1 de Octubre de 1975 el comité de control de infección de la Universidad de Indiana Medical Center Indianapolis

notificaron a The Center For Disease Control, Atlanta, un incremento en el número de casos de Neumonía han ocurrido desde el 10. de Enero de 1975 en niños en el servicio de hermatología de 'the; Centers Pediatric Hospital, The James Whitcomb Riley Hospital For Children; 10 pacientes tienen Leucemia Linfocítica Aguda y uno tiene enfermedad de Hodgkin; 9 casos son diagnósticados por biopsia de pulmón abierto y un caso por examen post - mortem; el examen patológico de todos los especímenes manifiestan una Neumonía Intersticial con quistes típicos de Pneumocystis Carinii; 10 pacientes están en remisión hematológica y desarrollaron la infección; 5 (84) de los 6 pacientes con la enfermedad confirmada quienes son estudiados son seropositivos con títulos de 1:32 a 1:128. En otro estudio se reporta que entre Enero de 1970 y Octubre de 1975; un total de 60 pacientes con Leucemia Linfocítica Aguda han muerto en el Riley Hospital; en especímenes pulmonares de 32 autopsias, solo 2 casos anteriormente no sospechosos de la enfermedad han sido identificados en el Riley Hospital

En un estudio telefónico se reportan, 23 casos de Neumonía por Pneumocystis Carinii; 14 pacientes reciben quimioterapia en el período inductivo (período de ataque, 5.1%); y 9 pacientes reciben quimioterapia en el período inductivo (período de ataque, 5.1%); y 9 pacientes reciben quimioterapia en el período de reinducción (período de ataque 6.6%); hay desarrollo de la enfermedad en 20 de 22 casos.

Las investigaciones en el Riley Hospital, establecieron una evidencia serológica y epidemiológica; han sugerido que la adquisición y diseminación del Pneumocystis está relacionado a contactos con el medio ambiente hospitalario. En otro estudio se reporta que fueron admitidos en el Monte Sinaí, de Julio a Octubre de 1970; 4 niños comprendidos de 3 a 11 años de edad con diagnóstico de Leucemia Linfocítica Aguda; todos estaban en remisión hematológica al momento de presentar la enfermedad y había sido mantenidos con prednisona y metotrexate. (24).-

En otro estudio se reporta que 11 pacientes con la enfermedad; fue establecido que ocurrió en un período comprendido de 3 meses en el Hospital Memorial, New York;

10 de los 11 pacientes tienen Linfomas o Leucemia. En 7 pacientes la terapia de esteroides es disminuída o terminada antes del diagnóstico de la enfermedad; 3 de 4 pacientes adultos con Neumonía por Pneumocystis Carinii y asociada enfermedad de Hodgkin, son supervisados por el mismo médico; estos tienen títulos por Inmunofluorescencia Indirecta de 1:16; 3 de 9 pacientes analizados o estudiados manifiestan títulos Inmunofluorescentes Indirecto de 1:16 o arriba. Esterly en revisión consecutiva de 200 autopsias en un hospital general estableció 8 pacientes con Pneumocystis Carinii en sus pulmones; 7 de estos tenían enfermedades neoplásicas.

Hamlin revisó especímenes de autopsia de tejido pulmonar en 3 grupos de pacientes:

10. Grupo de 300 pacientes con Leucemia o Linfomas, los organismos de él Pneumocystis Carinii son establecidos en 14 especímenes pulmonares.
20. Grupo; en este incluyen 110 infantes y niños graves, solo en 1 espécimen pulmonar es confirmado el organismo de Pneumocystis Carinii.
30. Grupo; este consiste de 245 autopsias consecutivas y no se estableció el organismo de Pneumocystis Carinii.

Perera y colaboradores reportan que en una revisión de 301 especímenes pulmonares post - mortem en un hospital fueron tratados niños con enfermedades malignas, neuromusculares, enfermedades metabólicas y fue confirmado el organismo; 39 son niños con enfermedades neoplásicas y Leucemia Aguda. En otro estudio reportado Brazinsky y Phillips, describen 2 pacientes con linfomas; Ruskin y Remington describen 2 pacientes con lupus eritematoso sistémico; los cuales desarrollaron la infección.

Norman y Kagan, han hecho pruebas de Inmunofluorescencia Indirecta y reportaron títulos de 1:20 o más, casos confirmados o sospechados 32%, contactos 4%, y controles sanos tienen pruebas positivas. (27). En otro estudio se reporta

que 24 niños con infecciones pulmonares fueron tratados, 18 han sobrevivido, y en los 6 fallecidos se confirmó el organismo; 4 presentaban un tumor sólido; 17 fueron sometidos a biopsia y empezaron el tratamiento.-

En otro estudio se reporta que se seleccionó pacientes de el St. Jude Childrens Research Hospital, que tienen alto riesgo de Pneumonitis y son elegidos pacientes con Leucemia Linfocítica Aguda reciben 4 drogas; Vincristina, metotrexate, ciclofosfamida, hidrociorato de citarabina), los cuales estan recibiendo quimioterapia de mantenimiento y el período de ataque es del 22%; posteriormente se agregó irradiación y remisión en un 30%; se reporta 50 niños que se restablecen de Pneumonitis y que recibieron tratamiento con ciclofosfamida, adriamicina, dactinomicina y vincristina, posteriormente presentaron un segundo período de ataque siendo del 25%. (11).

Simone y colaboradores han reportado que la Pneumonitis es la causa más frecuente de muerte en pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda, quienes estan en continúa y completa remisión. (34).

PATOGENIA:

El Pneumocystis Carini es un germen oportunista, virulento; (1). Que causa enfermedad en niños y adultos que tienen su sistema inmunológico alterado o deprimido, la cual es endémica en los países Europeos, Iran y Asia; siendo epidémica en los Estados Unidos, y esta entidad es una de las mayores causas de morbi - mortalidad. (2,8,11,16,20,21,27,33,34). Las infecciones de Pneumocystis Carinii latentes o subclínicas han sido reportadas en el hombre y es altamente prevalente como una causa de síntomas y podría ser manifestada clínicamente en hombres y animales; (10,33). Estas infecciones pueden ser activadas o reproducidas con un establecimiento de los procesos de enfermedad; (21,22). Ya que los mecanismos de defensa del huésped se encuentran alterados o deprimidos; a los cuales se asocia una serie de factores predisponentes los cuales se pueden clasificar en 3 grupos:

10. Niños prematuros, niños desnutridos.
20. Pacientes bajo tratamiento para enfermedades crónicas debilitantes, leucemia o linfomas.
30. Pacientes con enfermedades inmunodeficientes primarias. (1,2,21).

Se reporta que cuando en los alvéolos existen condiciones que permiten la multiplicación de organismo de Pneumocystis Carinii; estos llenan los espacios alveolares, la alteración de el medio ambiente intra - alveolar puede imaginablemente retardar el crecimiento del organismo por privación de requerimientos metabólicos esenciales, produciendo el organismo un característico exudado intra - alveolar el cual contiene linfocitos, histiocitos y células plasmáticas; (1,14,21). Unos pocos organismos en 1 o 2 espacios alveolares y en el exterior desencadenan una respuesta inflamatoria que incluye trasudación de líquido hacia los alvéolos y engrosamiento de los espacios intersticiales alveolares; (2,21,26). Estos últimos tienen predominantemente células plasmáticas y células epiteliales alveolares. Los alvéolos quedan llenos de un material proteínaceo espumoso en el cual se descubren los núcleos de trofozoítos junto con acúmulos de quistes de Pneumocystis. (2). Pasadas 2 décadas Sheldon, en la infección subclínica describe 4 niños inmunocomprometidos; probablemente él sugiere que en los huéspedes normales el organismo de Pneumocystis Carinii es de baja virulencia y que los huéspedes resistentes deben ser severamente deteriorados antes que el parásito pueda producir enfermedad manifiesta clínicamente; (22).

Aunque infecta únicamente a el huésped comprometido después de una exposición primaria. Hay reportes de Pneumocystis Carinii causando enfermedad en niños sanos quienes no tenían evidencia de inmunodeficiencia; y es más frecuente en niños y adultos con deterioro de ambas inmunidades Humoral y Celular. (23). Antecedentes de infecciones latentes con el organismo de Pneumocystis Carinii, ésta es activada regularmente en ratas seguidas de administración de esteroides o ciclofosfamida severa por semanas. El deterioro

de la inmunidad celular en la patogenia de la enfermedad en animales de laboratorio. (32). Estudios microscópicos y electrónicos han demostrado la fagocitosis de él organismo por el macrófago alveolar. Los esteroides dañan la fagocitosis por el macrófago alveolar. (10). Ham et al, ha demostrado recientemente más agresividad en el funcionamiento de los organismos con invasión de la pared alveolar. (26).

PATOLOGIA:

El organismo de *Pneumocystis Carinii* es un agente oportunista, que afecta principalmente a pacientes que tienen su sistema inmunológico alterado o deprimido, siendo encontrado en 2 formas, el primero en forma endémica y el segundo en forma epidémica; han sido reportados varios estudios en los cuales se confirma que el tejido pulmonar es el más frecuentemente afectado; para su estudio se ha clasificado por sus hallazgos en macroscópicos y microscópicos.

- 1o. Hallazgos Macroscópicos: Dilatados, edematosos, duro y de consistencia de hígado o caucho, pesan de 2 a 3 veces de lo normal y lesiones en forma difusa o localizada.
- 2o. Hallazgos Microscópicos: Distensión de las paredes alveolares es de 5 a 20 veces de su espesor, alvéolo parcial o completamente lleno con exudados claros pegajosos o espumosos, infiltrado leve de linfocitos, formas de hoz, ovaladas o de media luna, células plasmáticas, histiocitos, infiltrado leve de macrófagos, eosinofilia, vacuolas digestivas, presencia y formación de membrana hialina, la presencia de diseminación de cuerpos de inclusión intranuclear dentro de las células. (1,2,14,21,26).

Se reporta que la densidad de la septa y la infiltración celular son menos marcadas y las células plasmáticas fueron examinadas o miradas detenidamente o faltan en *Pneumocystis* esporádicas de jóvenes y adultos con drogas primarias o inducción deteriorada de la reactividad inmune. En

otro estudio se reporta que niños en número de 8 llegaron a necropsia y los organismos de *Pneumocystis Carinii* son identificados en el tejido pulmonar. (14). Los espacios intersticiales tienen predominantemente células plasmáticas y células epiteliales alveolares cuando se ha estudiado el material patológico en lactantes desnutridos o prematuros de ahí el origen de la descripción patológica de Neumonía de Célula Plasmática Intersticial. En el niño o adulto con inmunodeficiencia se encuentra una respuesta inflamatoria y se han descrito primariamente como linfocitos, macrófagos y a veces eosinófilos. En la forma endémica y forma epidémica se encuentra una diferencia patológica: Una respuesta intensa plasmática celular ocurre en niños con la forma endémica versus una respuesta relativa acelular en la forma epidémica, que la hiporeactividad individuales son aquellas las más generalmente afectadas. (26). Hay 2 formas básicas de Neumonía por *Pneumocystis Carinii* clasificadas por Dutz:

- 1o. Pneumocystosis Infantil "Neumonía de Células Plasmáticas Intersticiales".
- 2o. Pneumocystosis Hipoinmune - Hipoérgica. (12).
En otro estudio se reporta que la Neumonía por *Pneumocystis Carinii* se clasifica en 2 formas:
 - 1o. La forma Endémica - Infantil: El alvéolo contiene gran número de organismos de *Pneumocystis Carinii* en el lumen y un extenso infiltrado plasmático celular Intersticial, distensión de la pared alveolar desde 5 a 20 veces de lo normal.
 - 2o. La forma Epidémica en Niños - Adultos: La Pneumonitis por *Pneumocystis Carinii*; la histogenesis ha sido descrita en 3 estadios.

Se reporta un estudio en autopsias de 20 pacientes, 19 de estos pueden ser clasificados en 3 categorías o estadios; con respecto a Pneumonitis por *Pneumocystis Carinii*; basados en el número, localización de los organismos y respuesta del tejido pulmonar siendo estos:

ESTADIO I: Se caracteriza por el aislamiento de formas quísticas (formas "C") en el citoplasma de las células de las paredes septales alveolares, y solo raramente formas quísticas libres en el lumén alveolar son observadas.

ESTADIO II: Caracterizado por descamación de células de alveolares, y un incremento en el número de organismos dentro del macrófago alveolar con pequeña y relativa vacuolización de el citoplasma, con mínima respuesta inflamatoria septal en áreas focales y respuesta limitada del Pneumocystis alveolar. Este estadio puede o no producirse con signos y síntomas clínicos.

ESTADIO III: Caracterizado por una alveolitis extensa, reactiva y descamativa. Con marcada vacuolización de él citoplasma o macrófagos. Los infiltrados inflamatorios son prominentes en el septum alveolar y los Pneumocystis son reactivos. Los organismos están agrupados en el lumén y se localiza predominantemente dentro de los macrófagos. El exudado "Espumoso" descrito en algunos estadios es un acúmulo de quistes y células alveolares con numerosos y grandes vacuolas. La histopatología del estadio III se asocia con manifestaciones clínicas de Neumonía. Aunque la infección es casi siempre limitada a los pulmones, se han descrito casos en los cuales se detectan organismos en los nódulos linfáticos, bazo, hígado o sangre periférica. Se reporta que 16 especímenes de bazo son estudiados, un pequeño grupo de formas "C" de Pneumocystis Carinii son establecidos en 1. (12).

Son consecuencias extraordinariamente patológicas de Pneumonitis por Pneumocystis Carinii las siguientes: Reacciones granulomatosas, fibrosis intersticiales, edema, reacción inflamatoria, calcificación, células gigantes, infiltración mononuclear variable, necrosis focal con exudado, proliferación y descamación epitelial. (1,20,21,24,-26).-

En un estudio se reporta que 4 niños fueron admitidos en el hospital Monte Sinaí de Julio a Octubre de 1970; con diagnóstico de Leucemia Linfocítica Aguda, comprendidos

de 3 a 11 años; con Pneumonitis por Pneumocystis Carinii, a 2 niños se les efectuó biopsia de pulmón abierta bajo anestesia general; los especímenes de biopsia mostraron una mezcla de Pneumonitis Intersticial y exudados con infiltración mononuclear variable, necrosis focal con exudado y proliferación epitelial y descamación. (24). El criterio para lesiones sospechosas encontradas característicamente en placas teñidas con la técnica de hematoxilina - eosina; es el de un alvéolo uniformemente lleno con una eosifilia intensa, espumoso, material semejante a un panal; las lesiones sospechosas o sugestivas son teñidas específicamente para los organismos, esas secciones seleccionadas son teñidas con: Azul de toluidina, metanil - Yellow, Acido Peryódico de schiff (PAS), may - Grunwald, giemsa, método modificado de Gomori y Grocott, nitrato de plata - metanamina. El término histológico descriptivo por Pneumocystis es neumonía de Células plasmáticas Intersticial, derivadas desde el pronunciamiento de infiltración celular de la septa intra - alveolar observada casi exclusivamente en recién - nacidos, epidemias en hogar de niños (guarderías), orfanatos en Europa. (26). El agente causal de Pneumonitis Intersticial (IP), en pacientes inmunosuprimidos pueden ser determinada en aproximadamente el 20% de casos. (20). Se reporta una revisión en la universidad de Indiana, el centro médico de cirugía patológica, autopsias, records médicos desde Enero de 1973 hasta Octubre de 1975 para adicionar casos de Neumonía por Pneumocystis Carinii. También son revisados todos los registros del hospital de todos los niños con la enfermedad, quienes están recibiendo terapia inductiva y reinductiva; y los especímenes son teñidos por las coloraciones antes mencionadas y cultivadas.

La diseminación extrapulmonar de él parásito puede ocasionalmente ocurrir si la enfermedad es prolongada y ha sido reportada en el nódulo linfático, hiliar, bazo, sangre periférica, médula ósea, timo y otros tejidos. (2,26).-

MANIFESTACIONES CLINICAS:

La infección por *Pneumocystis Carinii* ha sido reportada en toda Europa, Iran, Asia, Estados Unidos, Viet - Nam, Alemania, Checoslovaquia, Suecia, y Dinamarca; la cual se ha presentado en mayor porcentaje en niños que en adultos, los cuales tienen frecuentemente su sistema inmunológico alterado o deprimido por una serie de factores predisponentes; por sus síntomas clínicos se ha presentado en 2 formas; la primera forma es insidiosa con una duración de 1 a 6 semanas (límites); (2,10,21,31,32). Y la segunda forma es abrupta con una duración comprendida de 1 a 21 días (promedio de más o menos 4 días); (2,9,12,14,18). De acuerdo a sus síntomas clínicos la enfermedad ha sido clasificada en 2 formas:

- 1o. LA FORMA EPIDEMICO NIÑO - ADULTO: Aparición abrupta, fiebre ($38^{\circ}\text{C} - 40^{\circ}\text{C}$), tos no productiva, disnea, cianosis, tiraje-retracciones esternales, costales, supraesternales, taquipnea, taquicardia, aleteo nasal, estertores y roncus, estado de consciencia y muerte. (1,2,4,10,12,14,20,24,28,31).
- 2o. LA FORMA ENDEMICO - INFANTIL: (ocurre en niños desnutridos): Aparición insidiosa, vomitos, mala alimentación, diarrea, pérdida de peso, débiles, fiebre ausente (1°C menor), cianosis, tos productiva moderada, tirajes-retracciones (costales, intercostales, esternales, supraesternales), no estertores y muerte. (2,10,12,14,21,28).

HALLAZGOS FISICOS: Fiebre, disnea, cianosis, taquipnea, aleteo nasal, tiraje-retracciones (costales, intercostales, esternales, supraesternales), taquicardia, letargia, tóxico, narcotizado o postrado, hepatomegalia y esplenomegalia. (2,12,14,31)/

HALLAZGOS FISICOS AUSCULTATORIOS: En varios estudios se reporta que estos hallazgos son mínimos dentro de los cuales podemos mencionar los siguientes: Estertores, roncus dispersos, y disminución de ruidos. (2,4,10,12,14,24,28,34).

NO HAY PRUEBAS DE LABORATORIO DIAGNOSTICAS ESPECIFICAS:

- a.- Hematología: Hemoglobina menos de 10 grs./dl., leucocitosis, eosinofilia, leucopenia, linfopenia, agranulocitosis, neutrofilia y trombocitopenia. (2,14,31,32,34,).
- b.- Gases de la sangre: Hiperventilación, disminución de la saturación, hipoxia severa, hipocapnia, acidosis respiratoria ligera, alcalosis respiratoria, PO_2 baja PCO_2 baja o normal, PH alcalino y disturbios ácido - base. (1,2,10,28,31,34).
- c.- Radiografía de tórax: Cuando se encuentran síntomas clínicos sospechosos de Neumonía en pacientes que tienen su inmunidad alterada o deprimida; asociado frecuentemente a factores predisponentes; se cuenta la radiografía de tórax como un medio auxiliar para establecer el diagnóstico, ya que este es el único dato sugestivo de la enfermedad por *Pneumocystis Carinii*; en varios estudios se reporta Neumonitis difusa, mixta, alveolar e intersticial y los hallazgos más frecuentemente encontrados son infiltrados alveolares e intersticiales bilaterales difusos, consolidados lobares, áreas de infiltrados reticulogranular, distribución asimétrica, infiltrado pseudonodular, efusión pleural; Forrest describe algunos de estos hallazgos. (1,2,5,9,10,12,17,20,21,28,31,33,34).

En otro estudio se reporta la diseminación de los infiltrados hacia la periferie de los pulmones y frecuentemente progresan hacia cuadro granular con nodulos juntos. (1,18).

DIAGNOSTICO:

El diagnóstico de Neumonía por *Pneumocystis Carinii* debe realizarse tempranamente en todo paciente que tiene su inmunidad alterada o deprimida; la cual frecuentemente está asociado a una serie de factores predisponentes; el reconocimiento temprano se dificulta ya que la historia, signos y síntomas clínicos típicos de neumonía son similares

a las causadas por bacterias, hongos y virus, por lo que se cuenta con una serie de métodos diagnósticos para establecer el organismo y reducir la incidencia y frecuencia de morbi - mortalidad en estos pacientes y lograr un manejo y tratamiento adecuado y prolongar el nivel de sobrevivencia; dichos métodos diagnósticos deben ser realizados por personas con mucha experiencia y dentro de los cuales podemos mencionar los siguientes:

- a.- BIOPSIA DE PULMON ABIERTO: En la mayoría de estudios realizados el procedimiento más frecuentemente utilizado y más efectivo para establecer el organismo de Pneumocystis Carinii es este método; varios autores sugieren que éste ofrece la ventaja y seguridad de poder obtener material pulmonar adecuado para examen histológico y microbiológico. Este procedimiento es el más exacto, no ocurren falsos negativos, es bien tolerado, el éxito al realizarse es de 2 a 5; aunque algunos autores confirman que es uno de los más peligrosos si es efectuado por personas inexpertas. (1,2,3,4,8,10,14,16,-17,21,28,31,32,33,34).

VENTAJAS DE BIOPSIA DE PULMON ABIERTO:

- 1.- Observación directa del parénquima pulmonar.
- 2.- Control de hemostasis.
- 3.- Proporciona tejido pulmonar adecuado.

DESVENTAJAS DE BIOPSIA DE PULMON ABIERTO:

- 1.- Aire a través del orificio.
- 2.- Entubación.
- 3.- Anestesia general. (14,34).

COMPLICACIONES DE BIOPSIA DE PULMON ABIERTO: Pneumotórax, colapso pulmonar, hemorragia pulmonar, hemorragia pulmonar, fistula broncopleurales, hidropneumotórax, atelectasia, abscesos, enfisema subcutáneo y sobredación de premedicación.

anestésica. (4,31). Simone y colaboradores; son fuertes defensores de este procedimiento, (34). Nevertheless, sugiere que es el mejor para cualquier enfermo grave.

En otro estudio Thomas V.N. Ballantine, Jay L. Grosfeld, Richard M. Knapik y Robert L. Baehner (universidad de Indiana), sugieren este procedimiento y lo efectuaron en 38 pacientes. La positividad de este procedimiento es reportada en varios estudios en 60%, 64% y 80% (20 casos). (31,32).

- b.- BIOPSIA DE PULMON CERRADO: Este procedimiento ha sido sugerido como una alternativa, en pacientes que no están en condiciones de soportar una biopsia de pulmón abierto. (31).
- c.- BIOPSIA O ASPIRACION CON AGUJA TRANSTORACICA - PERCUTANEA: Este procedimiento en varios estudios reportados ha sido exitoso, bien tolerado, ha sido defendido en niños y ha proporcionado resultados diagnósticos positivos, es uno de los mejores para obtener tejido simple. (14,31,34). En otro estudio se reporta que sus resultados son bajos. (31). En otro estudio se reporta que se ha utilizado una guía fluoroscópica. (16).

VENTAJAS DE BIOPSIA O ASPIRADO TRANSTORACICO - PERCUTANEA:

- 1.- El procedimiento es fácil para ejecutar y no requiere elaborar equipo.
- 2.- El procedimiento no requiere mucha manipulación.
- 3.- Proporciona un rápido aislamiento y excelente morfología. (14).

DESVENTAJAS DE BIOPSIA O ASPIRADO TRANSTORACICO - PERCUTANEA:

- 1.- Pneumotórax.
- 2.- Colapso pulmonar.
- 3.- Hemorragia pulmonar.

4.- Hemoptisis. (2,12,14).

Klein , Hughes et al y Schuster et al, manifiestan que es relativamente inofensivo, útil y ha sido ejecutado por investigadores con mucha experiencia. (14). En varios estudios se ha reportado la positividad de este procedimiento para establecer el organismo de Pneumocystis Carinii en un 95%. (22). En otro estudio se reporta que el primer espécimen revela el 87%; y si se toma un segundo espécimen es del 95%. (1.10). En otro estudio se toma el primer espécimen y revela el 87.5% (35 casos son positivos), (12). En otro estudio se revela el 55% (62 casos son positivos).

d.- ASPIRADO TRANSTRONQUIAL: Este procedimiento ha sido reportado por su baja positividad o efectividad. (7,17).

e.- ASPIRADO TRAQUEAL: Procedimiento que ha sido exitoso entre investigadores Europeos, en infantes; (8,17,26,31) Ha sido demostrado por Hahn y Beaty, en pacientes incapaces de coleccionar especimen de esputo. (14).

Este procedimiento es insatisfactorio, aunque menos traumático para niños; (10,14,31). En otro estudio reportado por Toth, Balogh y Belay en 24 niños prematuros y niños a término, estableció el organismo de Pneumocystis Carinii de aspirados traqueales por entubación o canúla, succión y un cateter nasal. (14).-

f.- ASPIRADO TRANSTRAQUEAL: Este procedimiento es útil para establecer el organismo de Pneumocystis Carinii; ya que por medio de éste coleccionan especimenes no contaminados; menos traumático pero es una de las menos notables. (17.31). También ha sido usado biopsia transtraqueal por medio de fibrobroncoscopio. (17).-

COMPLICACIONES DE ASPIRADO TRANSTRAQUEAL SECUNDARIAS A CANULACION:

1.- Hemoptisis.

2.- Enfisema subcutáneo. (14).

g.- ASPIRADO HIPOFARINGEO: Este procedimiento ha sido exitoso entre investigadores Europeos; (14,26). Aunque ha sido reportado de poco seguro. (10). Este ha sido efectuado por cepillado y es defendido; aunque tiene desventajas similares a la colección de esputo y aspirado traqueal. (26).

h.- ASPIRADO LARINGEO: En el año de 1957, se establecieron organismos de Pneumocystis Carinii por medio de este procedimiento.

i.- ASPIRADO GASTRICO: Este procedimiento no es seguro, y se establece por primera vez el organismo de Pneumocystis Carinii, en el año de 1956; y se reporta que en 2 infantes con inmunodeficiencia primaria fue establecido el organismo. (10.31). En otro estudio de 22 infantes con Pneumonitis Intersticial de Células Plasmáticas; Toth, Balogh y Belay establecieron el organismo en aspirados faringeos, traqueales y gástricos

j.- LAVADO BRONCOPULMONAR: Este procedimiento reporta como seguro cuando se utiliza un broncoscopio flexible; Drew et al, obtiene el organismo de Pneumocystis Carinii por medio de cepillados de vías broncopulmonares. Aunque se sugiere que no es seguro. (10).

k.- LAVADO BRONQUIAL: Este procedimiento reportado inseguro para establecer el organismo de Pneumocystis Carinii, aunque en otros estudios se ha establecido este. (16,26).

L.- ESPUTO: Este procedimiento para coleccionar especimenes pulmonares no es seguro. (10.14). En un estudio reportado establecieron el organismo de Pneumocystis Carinii

en 19 pacientes. (31). Puede mejorar el valor de esta prueba simple si se utilizan técnicas adecuadas de fijación y tinción de especímenes pulmonares y examinándolas cuidadosamente. (2). Una de las desventajas de la enfermedad es un esputo escaso.

m.- BIOPSIA BRONQUIAL: (biopsia por cepillado); este procedimiento para establecer el organismo de *Pneumocystis Carinii*, es uno de los métodos más seguros (1, 2, 8, 16, 17, 28, 33, 34). Aunque en otro estudio se reporta que no es seguro. (10).

DESVENTAJAS DE BIOPSIA ENDOBRONQUIAL:

l.- Proporciona una muestra menor (31).

Repsher, Schroter y Hammon usaron este procedimiento y establecieron organismos de *Pneumocystis Carinii* en 9 pacientes.

MÉTODOS DE COLORACION:

a. AZUL DE TOLUIDINA: Esta técnica ha sido descrita por los investigadores Chalvardjian y Grawe en el año de 1963; Por medio de esta técnica se identifica los organismos de *Pneumocystis Carinii*, ya que impregna la pared gruesa de él quiste en secciones de tejidos simple, rápida y excelente para propósitos diagnósticos. (10, 26).

b. NITRATO DE PLATA - METENAMINA, MÉTODO MODIFICADO DE GOMORI Y GROCOTT:

Esta técnica es útil y usada extensamente para la identificación de los organismos de *Pneumocystis Carinii*, ya que impregna la pared gruesa del quiste. (3, 10, 14, - 17, 26).

c. GIEMSA, WRIGHT, GRAM - WEIGERT Y AZUL DE METILENO POLICROMADO: Estas técnicas de tinción son las más útiles, exitosas y ofrecen las vistas más comprensibles de los organismos de *Pneumocystis Carinii*;

ya que impregna las paredes delgadas del quiste y hacen identificables todas las formas de trofozoítos y esporozoítos. (10, 14, 26, 34).

d. FLUORESCENCIA - LABIL - ANTICUERPO: Esta técnica de tinción ofrece pocas ventajas reales sobre las tinciones más convencionales. (1, 10).

e. HEMATOXILINA - EOSINA: Esta técnica de tinción es útil para determinar el tipo de procesos patológicos y la distribución de la lesión de el tejido pulmonar; (34). En otros estudios se reporta que el organismo no es visible en cualquiera de sus formas. (12).

f. MODIFICACIONES DE ACIDO FAST:

g. METANIL - YELLOW (TBO -MY):

h. REACCION PERYODICA DEL ACIDO DE SCHIFF (PAS): Por medio de esta técnica es identificable la pared quística del organismo. (26).

i. MAY - GRUNWALD:

j. REACCION DE FULGEN: Por medio de esta técnica de tinción se identifica los organismos de *Pneumocystis Carinii*, ya que impregna las formas quísticas.

k. MÉTODO DE ANTICUERPOS FLUORESCENTES MARCADOS: Este procedimiento descrito en 1974 por Lim, Fueland y Porter, la cual es utilizada para la detección de organismos de *Pneumocystis Carinii* de especímenes de esputo o de aspirados traqueales, hipofaríngeos de ratas tratadas con Cortisona

En una serie reportada de especímenes de esputo o aspirados traqueales de 68 pacientes son examinados, los cuales tienen evidencias clínicas y radiológicas que sugieren Neumonía por *Pneumocystis Carinii*; este es detectado en 33 especímenes; en 11 los pulmones son examinados histológicamente y 9 son positivos. En un grupo control no infectados

de 50 casos son positivos 3 casos por esta prueba; además este procedimiento no ofrece ventajas reales sobre las tinciones más convencionales. En otro estudio se sugiere que los especímenes de esputo teñidas por esta técnica podría ser un factor limitante. (31).

1.- METODO DE PARAFINA - EMBEDDED: Este procedimiento es lento para realizarlo; tarda 1 o más días y revela poco organismos.

METODOS SEROLOGICOS:

a.- PRUEBA DE FIJACION DEL COMPLEMENTO: Este procedimiento reportado como seguro, útil para la detección de anticuerpos séricos de el organismo de *Pneumocystis carinii*; esta prueba ha sido reportada exitosa en la forma epidémica - Infantil en Europa; el 75% al 95% de niños con *Pneumonitis* por *Pneumocystis Carinii* produce anticuerpos medibles por esta prueba; en otro estudio se reporta que el tipo endémico -infantil, la seropositividad es demostrada en 75% a 95% de infantes infectados. (1). En otro estudio especímenes

séricos de pacientes con *Pneumocystis Carinii* en los Estados Unidos ha sido negativo y actualmente no es recomendable. Casos esporádicos en Estados Unidos son asociados con deficiencias de inmunoglobulinas, trasplantes de órganos, enfermedades malignas, tratamiento inmunosupresivo, esta prueba no es sensible para la detección de anticuerpos. (10,12,31). Vivell Buhn y Lips, demostraron anticuerpos por esta prueba, usando extracto de pulmones de infantes infectados con antígenos y consideraron un título de 1:4 positivo. En otro estudio se reporta resultados positivos en 86% a 100% de los casos.

En otro estudio se reporta que infantes clínicamente expuestos a casos de infección de *Pneumocystis Carinii* de 9% a 37% tienen títulos positivos. En otra serie reportada solo el 1,4% a 6% de una muestra seleccionada al azar de infantes sanos y adultos tienen títulos positivos. Barta examinó 1300 sueros de casos sospechosos o evidentes de infección por *Pneumocystis Carinii* y los anticuerpos

son detectados en casos evidentes clínicamente en 75% a 85% de pruebas en niños jóvenes. En otro estudio reportado 119 pacientes murieron con *Pneumonitis* por el organismo y son demostrados histológicamente; la seropositividad es establecida en un 90% de los casos, los cuales son estudiados en Checoslovaquia, Alemania, Suecia, Estados Unidos, Inglaterra y Dinamarca.

b. PRUEBA DE FIJACION DEL MICRO-COMPLEMENTO: Esta prueba no es útil ya que se reporta negativa durante la crisis de infección y positivas cuando la infección ha ocurrido 1 a 2 meses anteriores; se reporta una incidencia de infantes de 4 a 6 meses; también en sueros positivos por *Pneumocystis Carinii* de infantes, madres, enfermeras o niñeras y otras personas siendo de aproximadamente del 30%, 20%, 40% y 13% respectivamente; en adultos sanos las pruebas son del 8.4%.

c. PRUEBAS DE AGLUTINACION DE LATEX: Este método fue investigado por Benex, para detectar anticuerpos usando preparados de antígenos de los organismos de *Pneumocystis Carinii* de pulmones de ratas tratadas con cortisona, sólo encontró el 35% de pruebas séricas positivas lo cual demuestra su valor limitado.

d. PRUEBAS INMUNOFLUORESCENTES: Este procedimiento se reporta que ha sido exitosamente para detectar y cuantificar los anticuerpos séricos de casos sospechosos o confirmados para *Pneumocystis Carinii*, demostrado por Norman y Kagan, encontrando reportes de el 30%, 45%, con títulos positivos de más de 1:8 en alrededor del 40%, 1:16 o más, 1:16 y 1:64. (1,2,22,31).

En otro reporte este procedimiento ha sido exitoso en la forma epidémica de la enfermedad, posteriormente casos probados de Neumonía por *Pneumocystis Carinii* en un 40% y en individuos asintomáticos con un 25% de la misma población inmunosuprimida indican que esta prueba es de valor limitado en el diagnóstico en los Estados Unidos. En otro estudio reportado por Lim, Jones y Eveland usaron

la prueba de inmunofluorescencia indirecta, demostrando una respuesta de anticuerpo específica en el tratamiento de ratas con cortisona, provocando el desarrollo de Pneumonitis por Pneumocystis Carinii,, Meuwissen et al, en otro estudio describe un método para quistes del organismo libres de tejido pulmonar. En otro estudio se reporta que contactos sanos de pacientes con Pneumocystis Carinii (personal hospitalario y miembros familiares) manifiestan un alto porcentaje de positividad sérica de anticuerpos por esta prueba de inmunofluorescencia indirecta de controles sanos aunque esta diferencia no es significativa. Esta prueba fue efectuada en 6 pacientes con enfermedad inmunodeficiente primaria y fue reportada negativa para anticuerpos. (32).

En otro estudio se reporta que 5 pacientes (84%) con la enfermedad confirmada por esta prueba son seropositivos con títulos de 1:38 a 1:128; también ha sido demostrado en los miembros del departamento de Oncología-Hematología. Los sueros de conejos proporcionan positividad en una dilución de 1:1024. (22). En otro estudio se reporta que los anticuerpos de el organismo pueden ser identificados en suero por fijación del complemento por el método de inmunofluorescencia indirecta también; y han sido detectados en el suero de 45% de casos confirmados o sospechados. (10). En otro estudio reportado se manifiesta que 2/3 de niños normales han adquirido anticuerpos para Pneumocystis Carinii en un 75% o títulos de 1:16 en niños de 4 años de edad probablemente de infecciones subclínicas y se ha establecido que es altamente prevalente en estos. (4,10). Se reporta otro estudio sobre 600 donadores en el Netherlands, el 41% demostraron tener títulos de anticuerpos mayores de 1:25; estos datos sugieren infecciones subclínicas que ocurren frecuentemente. (10).

e. PRUEBA DE CONTRAINMUNOELECTROFORESIS: Este procedimiento ha sido reportado útil para la detección de antígenos de Pneumocystis Carinii en el suero, lo cual es demostrado con antisuero de conejos donde alcanza un 95% de positividad. (1,10). Aunque el antígeno no es detectado en personas normales; la antigenemia es detectada en el 95% de pacientes con Pneumonitis por Pneumocystis Carinii; el 15% de pacientes

con cáncer quienes no tienen evidencia de Pneumonitis y en niños anormales. (10). En otro estudio reportado por Linda L. Pifer, Walter. T, Hughes et al, usaron la prueba de inmunofluorescencia indirecta y el método de contrainmunolectroforesis para detectar anticuerpos y antígenos. (10).

TRATAMIENTO:

La Neumonía por Pneumocystis Carinii si no es diagnóstica y tratada adecuadamente en una etapa temprana presenta una mortalidad del 20% al 100%, siendo casi universalmente fatal en los pacientes que tienen su sistema inmunológico alterado o deprimido. (10,16,33). En un estudio reportado la mortalidad por la enfermedad estaba en el 75% de pacientes con tumores sólidos y 8.7% en pacientes leucémicos. En varios estudios se reporta que la droga de elección es el Isetionato de Pentamidina en dosis de: 4 mg./Kg./día, por vía intramuscular con períodos comprendidos de 10 a 14 días. (1,2,5,9,14,16,17,19,21,23,31,33). En Noviembre de 1958 Ivady y Paldy primero sugieren el uso de Isetionato, de Pentamidina; en otro estudio se reporta que el tipo endémico-infantil, ha sido tratado con esta droga reduciendo el período de mortalidad desde el 50% a alrededor del 3% en el tipo niño-adulto, este tratamiento ha reducido la mortalidad del 100% acerca del 25%. (10,31,33).

Desde 1967 el Isetionato de Pentamidina esta disponible en los Estados Unidos; en la última década se ha utilizado el tratamiento disminuyendo la mortalidad de casi el 100% a 10% a 50%. (2). En varios estudios se reporta que el período de recuperación con el Isetionato de Pentamidina está comprendido del 42% al 80%. (9,12,17,21,25,31,34). También se reporta el período de recuperación con Isetionato de Pentamidina por 9 o más días está comprendido del 63%. (40,42). El período de sobrevida es del 14%. (17). 60% a 95%. (16).

MATERIAL Y METODOS

MATERIAL:

Se procedió a tomar una muestra de 50 especímenes pulmonares de pacientes fallecidos con diagnóstico de Bronconeumonía-Neumonía; los cuales presentaron asociado cualquiera de las siguientes características: Niños prematuros, niños desnutridos, enfermedades neoplásticas, enfermedades inmunodeficientes congénitas o adquiridas, enfermedades crónicas, desórdenes de la colágena-vasculares generalizadas, tratamiento con esteroides, tratamiento con antimetabolitos, tratamiento con citotóxicos, tratamiento con radiación, tratamiento con antibióticos por tiempo prolongado y transplantes de órganos.

RECURSOS:

a. FISICOS:

- a.1 Morgue de hospital Roosevelt y hospital General San Juan de Dios.
- a.2 Historias clínicas de los casos a estudiar.
- a.3 Boleta de recolección de datos; ver anexos.
- a.4 Equipo de necropsia.
- a.5 Equipo de laboratorio.
- a.6 Libros de texto y revista de medicina.

b. HUMANOS:

- b.1 Médicos asesores y revisor.

c. TIEMPO:

- c.1 Duración de 6 meses.

METODOLOGIA:

- 1o. Se revisaron y analizaron de los expedientes clínicos los siguientes parámetros: Sexo, edad, raza, antecedentes, manifestaciones clínicas, formas de diagnóstico y tipo de tratamiento.
- 2o. Se procedió a efectuar cortes longitudinales de 4 a 6 centímetros por 2 centímetros de profundidad de áreas de tejido pulmonar que se encontraban afectadas y de las mismas se tomaron 2 impresiones del espécimen

pulmonar sobre laminillas (porta-objetos), luego fueron fijadas en alcohol absoluto y posteriormente teñidas por la técnica de Giemsa ya conocida.

- 3o. EXAMEN MICROSCOPICO: Las impresiones ya coloreadas por la técnica de Giemsa fueron examinadas y analizadas por médicos asesores y autor del trabajo, en las cuales se observaron:

- a. Pared del quiste delgada.
- b. Quistes como estructuras esféricas, en media luna o forma de copa.
- c. Quistes de 4 a 6 um. de diámetro.
- d. Esporozoítos (merozoítos) en número de 8, de 1 a 2 um. de diámetro.

	NO. DE CASOS	
1	5	POSITIVOS
2	45	NEGATIVOS
100	50	TOTAL

PRESENTACION Y ANALISIS
DE RESULTADOS

CUADRO # 1

Distribución de pacientes inmunocomprometidos con diagnóstico de NEUMONIA; a Pneumocystis Carinii.

	No.DE CASOS	%
POSITIVOS	6	12
NEGATIVOS	44	88
TOTAL	50	100

FUENTE:

Estudio prospectivo de 50 casos realizados en los departamentos de patología del Hospital Roosevelt y Hospital General San Juan de Dios; de Abril a Septiembre de 1985.

CUADRO # 2

Entidades asociadas de pacientes inmunocomprometidos con diagnóstico de NEUMONIA.

No. DIAGNOSTICO	No. DE CASOS	%	PNEUMOCYSTIS CARINII			
			POSITIVOS	%	NEGATIVOS	%
1 DPC II-III	32	64.00	4	8.00	28	56.00
2 PREMATUREZ	7	14.00	-	—	7	14.00
3 ENFERMEDADES CRONICAS DEBILITANTES f	11	22.00	2	4.00	9	18.00
TOTALES	50	100	6	12.00	44	88.00

f En esta casilla de enfermedades crónicas debilitantes se incluyen varias entidades siendo las siguientes: TB Pulmonar, Diabétes Mellitus, DCA, Neoplasias, Enfermedades de la Colágena, Insuficiencia Renal Crónica.

FUENTE:

Estudio prospectivo de 50 casos realizado en los departamentos de patología del Hospital Roosevelt y Hospital General San Juan de Dios; de Abril a Septiembre de 1985.

CUADRO # 3

Distribución étnica de pacientes inmunocomprometidos con diagnóstico de NEUMONIA.

EDAD	No. DE CASOS	%	PNEUMOCYSTIS CARINII			
			POSITIVAS	%	NEGATIVAS	%
0.5 - 8.5	39	78.00	4	8.00	35	70.00
8.5 - 24.5	1	2.00	-	-	1	2.00
24.5 - 40.5	3	6.00	-	-	3	6.00
40.5 - 56.5	7	14.00	2	4.00	5	10.00
TOTAL	50	100	6	12.00	44	88.00

FUENTE:

Estudio prospectivo de 50 casos realizados en los departamentos de patología del Hospital Roosevelt y Hospital General San Juan de Dios; de Abril a Septiembre de 1985.

CUADRO # 3 - A

Distribución por sexo de pacientes inmunocomprometidos con diagnóstico de NEUMONIA.

SEXO	No. DE CASOS	%	PNEUMOCYSTIS CARINII			
			POSITIVOS	%	NEGATIVOS	%
MASCULINO	26	52.00	1	2.00	25	50.00
FEMENINO	24	48.00	5	10.00	19	38.00
TOTAL	50	100	6	12.00	44	88.00

FUENTE:

Estudio prospectivo de 50 casos realizados en los departamentos de patología del Hospital Roosevelt y Hospital General San Juan de Dios; de Abril a Septiembre de 1985.

CUADRO # 4

Correlación Clínica - Patológica; de 6 casos positivos a Pneumocytis Carinii

No.	Edad	Dx.	MC	E/F	RX	Tx.	BALIAZGOS	
							Macro	Micro
1	9 m.	DPC II-III	Tos no productiva, fiebre.	T.R.38.5c., tiraje intercostal, estertores crepitantes y subcrepitantes.	Positivo	Penicilina, cristalina, amikacina, meticilina.	Pulmón derecho 60 grs. Pulmón izquierdo = 55 grs. Violáceo, área bronconeumónica en ambas bases, consistencia levemente dura.	Linfocitos, histiocitos, células plasmáticas material espumoso o proteináceo.
2	4 a.	DPC II	Diarrea más fiebre.	T.R.38.9c., taquicardia, taquipnea, estertores.	Positivo	Penicilina, cristalina, amikacina, ampicilina.	Pulmón derecho 45 grs. Pulmón izquierdo = 40 grs., levemente duro	Linfocitos, histiocitos, células plasmáticas material espumoso o proteináceo.
3	4 a.	IRC	Diarrea, vómitos, anorexia.	T.R.39c., taquicardia, disnea, estertores basales.	No hay Informe	Ampicilina, Meticilina, gentamicina	Pulmón derecho 860 grs. Pulmón izquierdo = 170 grs. Violáceo, área de consolidación neumónica basales, filrosis y áreas negras, además, duras.	Linfocitos, histiocitos, células plasmáticas material espumoso o proteináceo.

Correlación Clínica - Patológica; de 6 casos positivos a Pneumocytis Carinii

No.	Edad	Dx.	MC	E/P	RM	Tx.	HALLAZGOS	
							Macro	Micro
4	8 m.	DPC III	Diarrea crónica, anorexia.	T.R.37.8c., estertores bilaterales basales.	No hay Informe	Ampicilina, gentamicina, Penicilina.	Pulmón derecho 85 grs. Pulmón izquierdo = 80 grs. Área violácea, consolidado bronconeumático.	Linfocitos, histiocitos, células plasmáticas material espumoso o proteináceo.
5	8 m.	DPC II	Diarrea, vómitos.	T.P.38.6c., FR = 60 x', FC = 144x' tiraje intercostal bilateral, retracción subcostal, hipoventilación en campo pulmonar derecho, estertores crepitantes y subcrepitantes.	Positivo	Penicilina cristalina, meticilina, amikacina.	Pulmón derecho 100 grs. Pulmón izquierdo = 85 grs. Violáceo, gran bronconeumática, levemente duro.	Linfocitos, histiocitos, células plasmáticas material espumoso o proteináceo.
6	8 m.	T.V. Pulmonar.	Disnea, tos productiva, esputo verdoso.	T.O.37c., FR = 32x' F/A=120/70, FC=90x' disnea, taquipnea, tiraje intercostal, estertores crepitantes y subcrepitantes en ambos campos, roce pleural bi-basal.	Positivo	Ampicilina, INH, rifampicina y prednisona.	Pulmón derecho 700 grs. Pulmón izquierdo = 615 grs. Áreas negras, caseosas, y material amarillo verdoso y consolidado neumónico basales, edema y fibrosis.	Linfocitos, histiocitos, células plasmáticas material espumoso o proteináceo.

FUENTE: Estudio prospectivo de 50 casos; realizado en los departamentos del Hospital Roosevelt y Hospital General San Juan de Dios; de Abril - Septiembre de 1985.

ANALISIS, DISCUSION E INTERPRETACION DE RESULTADOS:

En este estudio propectivo realizado en los departamentos de patología del Hospital Roosevelt y Hospital General San Juan de Dios; encontramos que la infección por el organismo de *Pneumocystis Carinii*, en pacientes inmunocomprometidos que tenían diagnóstico de BNM-NEUMONIA; demostró una frecuencia del 12%, lo cual podemos observar en el cuadro # 1; lo cual representa un porcentaje dentro de límites medios; ya que se reporta en otros países que su frecuencia oscila entre el 4% a 19%; en estudios sistemáticos de necropsia. (2,26,31). Una de las entidades más frecuentemente asociadas a pacientes inmunocomprometidos es la Desnutrición Proteico Calórica Grado II-III; con un 8%, siguiéndole las enfermedades Crónicas Debilitantes con un 4%; lo cual se puede observar en el cuadro # 2; lo cual no se puede comparar con los reportes sistemáticos de necropsia de Esterly, Warner, Hamlin, Brasinsky, Ruskin, Remington, Phillips, Perera y colaboradores; los cuales presentan números de población estudiada pero no incluyen porcentajes, también incluyen período de años durante el cual se realizó el estudio y otros no. La edad más frecuentemente afectada se encuentra de 5 meses a 8 años 5 meses; con un 8%; siguiéndole la edad comprendida de 40 años 5 meses a 56 años 5 meses; con un 4%; lo cual se puede observar en el cuadro # 3; Ammich, Beneke y Kucera, en los estudios reportados manifiestan que la edad más frecuentemente afectada por *Pneumocystis Carinii* oscila de 0 - 1 año de edad; además no hay acuerdo sobre una clasificación de edades en las investigaciones realizadas. (2,1,14,16,24,26,31,32). Se reporta que el organismo de *Pneumocystis Carinii* no tiene especificidad para edad. (1). El sexo más frecuentemente afectado por *Pneumocystis Carinii*; fue el femenino 5 veces más alto que el masculino, ver cuadro # 3- A; lo cual demuestra en estudios reportados que el organismo no tiene especificidad para este; ya que Le Clair, reporta predominancia para el sexo masculino. (4,26,27,31,33). La historia clínica de cada paciente inmunocomprometido con diagnóstico de BNM-NEUMONIA; son incompletas; al igual que el examen físico efectuado a cada paciente; luego encontramos que uno de los métodos

de diagnóstico auxiliares como la radiografía de tórax, no se encontraron algunos informes del departamento de radiología, aunque se encontró nota de interpretación de radiografía de tórax; en la sección correspondiente al tratamiento que recibieron los pacientes fueron exclusivamente hacia infecciones bacterianas y un caso tratado con antituberculosos y esteroides; lo cual demuestra que no se sospechó en ningún momento que la BNM-NEUMONIA; fueran originadas por el organismo de Pneumocystis Carinii; lo cual originó que estos 6 pacientes fallecieran y no respondieran al tratamiento antimicrobiano y antituberculoso establecidos; en la sección correspondiente a los hallazgos macroscópicos y microscópicos nos demuestra que son compatibles con el organismo de Pneumocystis Carinii.

CONCLUSIONES:

1. La frecuencia de Pneumocystis Carinii, en pacientes inmunocomprometidos con diagnóstico de BNM-NEUMONIA; fue de un 12%.
2. Los niños con Desnutrición Protéico-Calórica Grado II-III; es uno de los factores predisponentes más importantes encontrados en pacientes con diagnóstico de BNM-NEUMONIA; los cuales fueron positivos a Pneumocystis Carinii; en un 8%.
3. El organismo de Pneumocystis Carinii; causando enfermedad es más frecuente encontrarla en niños de 5 meses a 8 años 5 meses de edad.
4. El sexo femenino es afectado por el organismo de Pneumocystis Carinii; es 5 veces más alto que el sexo masculino; aunque el organismo no tiene especificidad para el sexo.
5. La coloración de Giemsa, es un medio de diagnóstico efectivo para establecer el organismo de Pneumocystis Carinii.
6. En todos los pacientes no se evaluó métodos de diagnóstico específicos para establecer el organismo de Pneumocystis Carinii; por lo que no se estableció el tratamiento adecuado.
7. Los hallazgos Clínico-Patológicos; son compatibles con el organismo de Pneumocystis Carinii.
8. La evaluación clínica de todos los pacientes fue incompleta.

RECOMENDACIONES

1. En todo paciente inmunocomprometido, con DPC II-III y Neumonía asociada debe sospecharse Pneumocystis Carinii como agente etiológico.
2. En estos pacientes deberían efectuarse estudios para identificar el germen causal tales como biopsia o lavado bronco-alveolar debiéndose colorear los especímenes pulmonares por la técnica de Giemsa. Ambos procedimientos idealmente debían ser efectuados por personal experimentado.
3. El examen rutinario, completo y frecuente a los pacientes inmunocomprometidos con Neumonía habrá necesariamente de mejorar el grado de sospecha para esta entidad clínica.
4. Una vez establecido el diagnóstico deberá iniciarse el tratamiento de elección con isetionato de pentamidina o trimetoprim sulfametoxazol.

RESUMEN:

Este estudio de investigación, el objetivo principal fue establecer la presencia del organismo de Pneumocystis Carinii, determinar la entidad subyacente más afectada, la edad y sexo; y establecer una correlación Clínico-Patológica; de los pacientes inmunocomprometidos con diagnóstico de BNM-NEUMONIA.

Se procedió a efectuar una revisión bibliográfica y un análisis de los expedientes clínicos de los pacientes inmunocomprometidos con diagnóstico de BNM-NEUMONIA; en los departamentos de patología del Hospital Roosevelt y Hospital General San Juan de Dios; posteriormente se efectuó impresiones de espécimen pulmonar las cuales fueron teñidas por la técnica de giemsa y luego se efectuó una correlación Clínico-Patológica de los casos positivos para Pneumocystis Carinii.

Los resultados revelaron que de 50 casos estudiados la frecuencia osciló entre un 12%; y la entidad más frecuentemente asociada fue la Desnutrición Protéico-Calórica Grado II-III; con un 8%; y la edad de 5 meses a 8 años 5 meses fue la más afectada; el sexo femenino es 5 veces más alto que el masculino; la correlación Clínico-Patológica; nos demostró que los hallazgos clínicos son escasos y los hallazgos patológicos son compatibles con el organismo de Pneumocystis Carinii.

Dicho estudio fue realizado durante el período de Abril a Septiembre del presente año; en los departamentos de patología del Hospital Roosevelt y Hospital General San Juan de Dios.

Las laminillas impresas y teñidas con Giemsa fueron revisadas y analizadas por el doctor: Francisco Ernesto Carvajal Cruz.

1. Ardón M., Victor H. Neumonía por Paeumocystis carinii; revisión bibliográfica y presentación de l caso, Hospital de Amatitlán. Tesis (Médico y Cirujano)-Universidad de San Carlos, Facultad de Ciencias Médicas. Guatemala, 1978. 23p.
2. Beeson, P.B. Neumocistosis. En su: Tratado de medicina interna de Cecil y Loeb. 14a. ed. México, Interamericana, 1977. t.1 (pp. 572-574)
3. Bourgault, A.M. et al. Trimethoprim with sulfamethoxazole for treatment of infection with Paeumocystis carinii in renal insufficiency. Chest 1978 Jul; 74(1):91-92
4. Cnucid, M.J. et al. An outbreak of Paeumocystis carinii pneumonia at a pediatric hospital. Pediatrics 1978 Dec; 62(6):1031-1035
5. Cross, A.S. y R.T. Steigbigel. Paeumocystis carinii pneumonia presenting as localized nodular densities. N Eng J Med 1974 Oct 17; 291(16):831-832
6. Eys, J.V. Malnutrition in children with cancer. Cancer 1979 May; 43(5):2030-2035
7. Gallagher, J.G. y T.C. Merigan. Prolonged herpes-zoster infection associated with immunosuppressive. Ann Intern Med 1979 Dec; 91(6):842-846
8. Haverkos, Harry W. Acquired immunodeficiency syndrome in the United States. Ann Intern Med 1984 Nov; 101(5):617-623
9. Hugnes, W.T. et al. Comparison of pentamidine isethionate and trimethoprim-sulfametnoxazole in the treatment of Paeumocystis carinii pneumonia. J pediatr 1978 Feb; 92(2):285-292
10. Hugnes, W.T. Pneumocystis carinii pneumonia. N Eng J Med 1977 Dec 22; 297(25):1381-1383
11. Hughes, W.T. et al. Successful chemoprophylaxis for Paeumocystis carinii pneumonitis. N Eng J Med 1977 Dec 29; 297(26):1419-1426
12. Hughes, W.T. et al. Pneumocystis carinii pneumonitis in children with malignancies. J Pediatr 1973 Mar; 82(3):404-415
13. Jawetz, E. et al. Pneumocystis carinii. En su: Manual de microbiología médica. 8a. ed. México, Manual Moderno, 1979; 650p. (pp. 595-600)
14. Johnson, H.D. y W.W. Johnson. Pneumocystis carinii pneumonia in children with cancer. JAMA 1970 nov 9; 214(6):1067-1074
15. Kosmidis, H.V. et al. Infections in leukemic children. J Pediatr 1980 May; 96(5):814-819
16. Larter, W.E. et al. Trimethoprim-sulfamethoxazole treatment of Paeumocystis carinii pneumonitis. J Pediatr 1977 May; 92(5):826-828
17. Lau, W.K. y L.S. Young. Trimethoprim-sulfamethoxazole treatment of pneumocystis carinii pneumonia in adults. N Eng J Med 1976 Sep 23; 295(13):716-718

18. Leggiadro, R.J. et al. Prevalence of *Pneumocystis carinii* pneumonitis in severe combined immunodeficiency. J Pediatr 1981 Jul; 99(1):96-97
19. Miser, J.S. et al. Management of *Pneumocystis carinii* pneumonia. N Eng J Med 1977 Jan; 296(1):47
20. Morgan, E. Decreased incidence of nonspecific interstitial pneumonitis in children with acute lymphocytic leukemia treated prophylactically with trimethoprim-sulfamethoxazole. J Pediatr 1981 Nov; 99(5):807-810
21. Nelson, E.W. Enfermedad por deficiencia inmunológica. En su: Tratado de pediatría. 7a. ed. México, Salvat, 1980; t.1 (pp. 498-510)
22. Pifer, L.L. et al. *Pneumocystis carinii* infection. pediatrics 1978 Jan; 61(1):35-41
23. Rao, M. et al. *Pneumocystis carinii* pneumonia occurrence in a healthy american infant. JAMA 1977 Nov 21; 238(21):2301
24. Robbins, K.M. et al. Pneumonitis in acute lymphatic leukemia during methotrexate therapy. J Pediatr 1973 Jan; 82(1):84-88
25. Rubin, R.H. y M.N. Swartz. Trimethoprim-sulfamethoxazole. N Eng J Med 1980 Aug 21; 303(8):426-432
26. Sedagnatian, M.R. y D.B. Singer. *Pneumocystis carinii* in children with malignant disease. Cancer 1972 Mar; 29(3):972-977
27. Singer, C. et al. *Pneumocystis carinii* pneumonia. Ann Intern Med 1975 Jun; 82(6):772-777
28. Sirotzky, L. et al. Recurrent *Pneumocystis* pneumonia with normal chest roentgenograms. JAMA 1978 Sep 29; 240(14):1513-1515
29. Triche, T.J. y W. Gross. Glycogen-containing neuroblastoma with clinical and histopathologic features of ewings sarcoma. Cancer 1978 Apr; 41(4):1425-1432
30. Twomey, J.J. y L. Rice. Impact of Hodgkins upon the immune system. Semin Oncol 1980 Jun; 7(2):114-125
31. Walser, P.D. et al. *Pneumocystis carinii* pneumonia in the United States. Ann Intern Med 1974 Jan; 80(1):83-93
32. Walser, P.D. et al. *Pneumocystis Carinii* pneumonia and primary immune deficiency diseases of infancy and childhood. J Pediatr 1973 Mar; 82(3):416-422
33. Winston, D.J. et al. Trimethoprim-sulfamethoxazole for the treatment of *Pneumocystis carinii* pneumonia. Ann Intern Med 1980 Jun; 92(6):762-769
34. Wolff, L.J. et al. The causes of interstitial pneumonitis in immunocompromised children. Pediatrics 1977 Jul; 60(1):41-45
35. Wormser, G.P. y G.T. Kusch. Trimethoprim-sulfamethoxazole in the United States. Ann Intern Med 1979 Sep; 91(3):420-429

BOLETA DE RECOLECCION DE DATOS

No. de historia clínica: _____ Sexo: F M

Nombre del paciente: _____

Edad: _____ Procedencia: _____

Raza: _____ No. de autopsia: _____

Hospital: _____

Motivo de consulta: _____

Historia Clínica: _____

Antecedentes: _____

Exámen físico: _____

Rayos "X" de tórax: _____

Diagnóstico: 1. _____ 2. _____

3. _____ 4. _____

Antibioterapia: 1. _____ 2. _____

3. _____ 4. _____

CENTRO DE INVESTIGACIONES DE LAS CIENCIAS

DE LA SALUD

(C I C S)

BOLETA DE RECOPILACION DE DATOS

CONFORME:

S. Almaraz [Signature] [Signature]
Dr. ASESOR.

Sergio Marroquín López
MEDICO Y CIRUJANO
COLEGIADO No. 2817

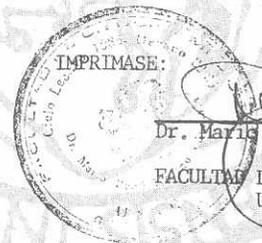
SATISFECHO:

[Signature]
Dr. REVISOR,

Dr. René Blanco
MEDICO Y CIRUJANO
COLEGIADO No. 2817

APROBADO:

[Signature]
DIRECTOR DEL CICS



[Signature]
Dr. María René Moreno Cámara
DECANO
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS.
U S A C .

Guatemala, 25 de octubre de 1985

Los conceptos expresados en este trabajo son responsabilidad únicamente del Autor. (Reglamento de Tesis, Artículo 44).