

Neumocistosis. Abordaje terapéutico y profiláctico

Dr. Oscar Vázquez Tsuji,^{1,2} Dra. Teresita Campos Rivera²

RESUMEN

La neumocistosis por *Pneumocystis carinii* (*jiroveci*) afecta principalmente a personas con inmunodeficiencia celular primaria y secundaria. En la década de 1940 al terminar la Segunda Guerra Mundial se presentaron casos de neumocistosis en prematuros y en niños desnutridos; posteriormente se vieron afectados pacientes oncológicos, hematológicos, trasplantados de órganos sólidos y médula ósea; en la década de 1980, con la aparición del SIDA aumentaron los casos de neumocistosis por *P. carinii* (*jiroveci*) en estos pacientes; ésta fue la primera infección oportunista que se reconoció en ellos. Actualmente más del 70% de los pacientes con SIDA empiezan con un evento de neumocistosis que puede llegar a ser fatal hasta en el 100% de los casos; por eso el tratamiento farmacológico terapéutico y profiláctico adecuado influirá en un buen pronóstico con recuperación del paciente. En este trabajo se mencionan los medicamentos y los esquemas que se utilizan en el tratamiento y en la profilaxis. El medicamento de primera línea es el trimetoprim-sulfametoxazol; cuando existe intolerancia a éste o falta de respuesta, puede utilizarse la pentamidina por vía endovenosa, que se indica en pacientes con enfermedad grave. El aerosol de pentamidina tiene efecto terapéutico limitado. La atovacuona está indicada en pacientes con neumocistosis leves y moderadas. El trimetrexato es un inhibidor de la dehidrofolato reductasa; debe administrarse con ácido folínico. Es eficaz en 63 a 71% de los pacientes con neumocistosis y SIDA. Los esteroides se utilizan como terapia de soporte en los casos moderados y severos. El tratamiento profiláctico se indica bajo criterios específicos: Profilaxis primaria cuando ha ocurrido un episodio de neumocistosis; profilaxis secundaria cuando se trata de episodios recurrentes. Es muy importante el recuento de linfocitos T helper (CD4). El tratamiento profiláctico en niños requiere agrupar los casos de recurrencias de neumocistosis en un apartado y en otro a la edad de los enfermos. Se especifican los esquemas de tratamiento profiláctico de primera línea y los tratamientos profilácticos alternos. La profilaxis en niños se recomienda cuando la cuenta de linfocitos T (CD4) es menor al umbral ajustado para la edad, o bien con un porcentaje de CD4 de 20% o menos del total de linfocitos en sangre periférica.

Palabras clave: Neumocistosis, *Pneumocystis*, tratamiento terapéutico, tratamiento profiláctico, SIDA.

ABSTRACT

Pneumocystosis is an infectious disease caused by *Pneumocystis carinii* (*jiroveci*). It affects mainly subjects with primary or secondary cellular immunodeficiency. During the 1940's, after the end of World War II, several cases of pneumocystosis were reported in premature newborns and malnourished children. Subsequently the disease was detected in patients with cancer, haematologic diseases, and those with organ transplants (both solid organs and bone marrow transplants). With the appearance of AIDS in the 1980's the number of reported cases of pneumocystosis increased; it became the first opportunistic infection diagnosed in these patients. Currently, more than 70% of patients with AIDS present with a pneumocystosis that may be fatal in up to 100% of the cases; therefore, early medical treatment and prophylaxis will have a beneficial effect on prognosis. In this paper we review the drugs and dosages used both for treatment and prophylaxis of pneumocystosis. Trimetoprim-sulfamethoxazole is still the drug of choice. In patients who do not tolerate trimetoprim-sulfamethoxazole, a suitable alternative is intravenous pentamidine. Pentamidine aerosol has a limited therapeutic effect. Atovaquone is indicated in patients with mild to moderate pneumocystosis. Trimetrexate is a dehydrofolate reductase inhibitor that must be administered together with folic acid; it is successful in 63 to 71% of the patients with AIDS and pneumocystosis. Steroids are used as support therapy in moderate to severe cases. Prophylaxis has specific indications, whether as primary (after the first episode of the disease) or secondary (after several episodes of the disease). The number of CD4+ T cells is also an important indicator for starting prophylaxis. Criteria for initiating prophylaxis in the pediatric patient take into consideration the number of previous episodes of pneumocystosis and the age of the patient.

Key words: Pneumocystosis, *Pneumocystis*, treatment, prophylaxis, AIDS.

¹ Docente investigador adscrito al Laboratorio de Biología Molecular y Microscopía Electrónica de la Facultad Mexicana de Medicina. Universidad La Salle.

² Servicio de Parasitología y Micología. División de Medicina. Instituto Nacional de Pediatría

Correspondencia: Dr. Oscar Vázquez Tsuji, Servicio de Parasitología y Micología. Instituto Nacional de Pediatría. Insurgentes Sur 3700-C. Col. Insurgentes Cuicuilco. México 04530 D.F. Recibido: agosto, 2004. Aceptado: septiembre, 2004.

La versión completa de este artículo también está disponible en internet: www.revistasmedicasmexicanas.com.mx

La neumocistosis afecta principalmente a personas con inmunodeficiencias celulares primarias y secundarias como pacientes con cáncer, síndromes de inmunodeficiencia congénita, pacientes con trasplante de órganos y otras entidades clínicas que afectan el sistema inmunológico.^{1,2}

La neumocistosis fue la primera infección oportunista reconocida en pacientes con SIDA. En la actualidad más del 70% de estos pacientes inician su padecimiento con un cuadro de neumocistosis³⁻⁷. La enfermedad en pacientes con SIDA puede ser fatal hasta en el 100% de los casos. Los casos de neumocistosis parecen ir en aumento en forma paralela con los casos de SIDA asociados a enfermedades malignas y otras enfermedades inmunosupresoras.⁸⁻¹³

Antes de la aparición epidémica de la neumocistosis en pacientes con SIDA, la enfermedad era conocida como propia de pacientes severamente inmunocomprometidos.^{14,15}

ABORDAJE TERAPÉUTICO

Con el tratamiento específico, la recuperación del paciente con neumocistosis es gradual; en la mayoría de los casos, durante los primeros cuatro a ocho días de iniciado el tratamiento. Para el abordaje primario, hay varias opciones terapéuticas:

Tratamiento de primera línea

Trimetoprim-sulfametoxazol 15 a 20 mg/kg/día de trimetoprim y 75 a 100 mg/kg/día de sulfametoxazol, fraccionado en 3 a 4 dosis, administrado por lo menos durante 21 días VO o IV¹⁶⁻¹⁹. Este es el tratamiento de elección, si el paciente no presenta intolerancia al medicamento.

Ningún otro medicamento ha sido tan eficaz en el tratamiento de la neumocistosis, con la ventaja de una rápida respuesta y facilidad de su administración.

El trimetoprim-sulfametoxazol puede ser usado por vía oral, como terapia ambulatoria en pacientes con enfermedad moderada, que no cursan con diarrea ni malabsorción intestinal.

Después del tratamiento mínimo de 21 días se deben hacer estudios de control mediante frotis de expectoración o aspirado bronquial teñidos con Grocott

o procesados mediante inmunofluorescencia indirecta. Los frotis teñidos con ortotoluidina o Giemsa tienen menor sensibilidad diagnóstica.

Los controles posterapéuticos siempre debe realizarlos el médico tratante. Con mucha frecuencia hay recaídas, en muchos casos con cuadros más severos que se deben a tratamientos incompletos por periodos menores a 21 días.

El tratamiento en esquema de 14 días puede ser suficiente, si se logra que los fenómenos de inmunosupresión reviertan o se atenuen durante el tratamiento. Los esquemas de 21 días son los de elección en pacientes con SIDA, en pacientes cuyo estado de inmunosupresión no mejora y en pacientes con inmunosupresión crónica.

Algunos autores han observado pacientes con resistencia a los antimicrobianos. Sin embargo, en ausencia de ensayos estandarizados, no ha podido demostrarse la causa de las fallas al tratamiento; pueden deberse a bajos niveles séricos o tisulares del medicamento, a que existe daño pulmonar severo o a que hay procesos infecciosos pulmonares agregados. Se han descrito mutaciones en el gen de la dihidropterato sintetasa, responsable de la resistencia a las sulfonamidas como ha sucedido en algunos aislamientos de *Pneumocystis carinii (jiroveci)* en humanos.^{20,21}

La frecuencia de reacciones adversas con el trimetoprim-sulfametoxazol es elevada en pacientes con SIDA (40%). Sin embargo, la mitad de los pacientes que han tenido efectos adversos al medicamento, pueden ser tratados con éxito en ataques posteriores con el mismo fármaco.

Las reacciones más frecuentes son: rash, fiebre, neutropenia, prurito, estomatitis, náusea, vómito, nefritis y elevación de la aminotransferasa sérica.

Algunas reacciones pueden ser muy severas como el síndrome de Stevens-Johnson, hepatotoxicidad con eosinofilia, necrosis celular, eritema multiforme exudativo.

La combinación de los dos fármacos puede inhibir la médula ósea, lo que causa leucopenia y trombocitopenia. Por lo general, los efectos sobre la médula ósea, pueden anticiparse en cierto grado, en pacientes con una enfermedad hematológica subyacente y en quienes son tratados con quimioterapia citotóxica. En la mayoría de los casos estos efectos son reversibles

reduciendo la dosis del medicamento y administrando un suplemento de ácido fólico.

Los receptores de trasplante de órganos, en especial los pacientes trasplantados de riñón e hígado, frecuentemente presentan nefrotoxicidad con la administración de trimetoprim-sulfametoxazol, que en algunos casos producen daño renal.

Tratamientos alternos

Los pacientes que no toleran el trimetoprim-sulfametoxazol o que no responden satisfactoriamente al medicamento en la primera semana pueden tratarse con pentamidina a la dosis de 3 a 4 mg/kg diaria durante 21 días, I.V.

La pentamidina es tan eficaz como el trimetoprim-sulfametoxazol, pero en el 50 al 80% de los pacientes causa efectos adversos como leucopenia, trombocitopenia, nefrotoxicidad, hipoglucemia, hipotensión, hipocalcemia, hipomagnesemia, azotemia, arritmias cardíacas, síndrome de Stevens-Johnson, pancreatitis, hiperglicemia, diabetes y neutropenia. Estos efectos son más frecuentes e intensos en pacientes con disminución de la función renal. La disfunción pancreática es más frecuente cuando la dosis total de pentamidina excede 3 g o cuando los niveles séricos son superiores a 100 ng/mL.²⁰⁻³⁰

La pentamidina debe evitarse en pacientes con trasplante de páncreas, ya que puede producir necrosis celular de los islotes pancreáticos. La disfunción pancreática puede aparecer después de suspender la pentamidina, debido a la prolongada vida media del fármaco, que puede llegar a más de dos meses. Esto requiere vigilar la aparición de esta complicación durante el tratamiento e incluso hasta 12 semanas después de haber concluido el esquema de tratamiento.²⁸⁻³⁰

En pacientes tratados con pentamidina es necesario medir la glucosa en sangre hasta 12 semanas después de haber concluido el tratamiento. La aparición de hipoglucemia e hiperglicemia en pacientes tratados con pentamidina, son marcadores de laboratorio que pueden existir antes de la instalación de diabetes permanente.

El tratamiento con pentamidina debe limitarse a pacientes graves que no toleren el trimetoprim-sulfametoxazol y a los que no hayan respondido al trimetoprim-sulfametoxazol o trimetoprim+dapsone,

ya que su eficacia terapéutica se presenta cinco a siete días después de iniciado el tratamiento.^{30,31}

El medicamento puede administrarse por vía intramuscular; sin embargo, con frecuencia se presentan intensas reacciones en el sitio de la aplicación. La aplicación endovenosa de pentamidina requiere la dilución del fármaco a la dosis indicada en 50 o 250 mL de dextrosa al 5%, para instilarlo en una o dos horas, a fin de reducir el riesgo de hipotensión.

Pentamidina en aerosol

En esta forma el medicamento tiene efecto terapéutico limitado, por lo que no debe usarse como tratamiento alternativo de segunda línea. Sin embargo, es de gran utilidad en esquemas de profilaxis.³²

La atovacuona está indicada en neumocistosis leves y moderadas. Debe administrarse de preferencia con los alimentos para aumentar su absorción, efecto que también puede lograrse tomando el medicamento en forma micronizada.³³

Los efectos colaterales de la atovacuona son menos frecuentes que con trimetoprim-sulfametoxazol; son moderados. Los estudios que comparan la atovacuona con el trimetoprim-sulfametoxazol, sugieren que éste es preferible si hay tolerancia al medicamento.³³

En pacientes que no toleran el trimetoprim-sulfametoxazol o en quienes no responden al mismo, se ha recurrido a la atovacuona a la dosis de 750 mg cada 12 horas, durante 21 días VO. El tratamiento es menos eficaz que el del trimetoprim-sulfametoxazol. No existe presentación para administración parenteral.

El 7% de los pacientes con SIDA presenta datos de toxicidad con la atovacuona; con el trimetoprim-sulfametoxazol este problema se presenta hasta en el 20%. Lo importante es que los tratados con trimetoprim-sulfametoxazol tienen mejor respuesta que los que reciben atovacuona.³³

Los estudios preliminares en pacientes con trasplante de órganos sugieren que no existe interacción entre la atovacuona y la ciclosporina o el tacrolimus. La experiencia en niños con este medicamento aun es muy limitada.

Trimetrexato

El trimetrexato es un potente inhibidor de la dehidrofolato reductasa; produce neutropenia severa cuando se utiliza sin ácido fólico.

El trimetrexato se administra a la dosis de 45 mg/m², cada 24 horas adicionando 80 mg/m² de ácido folínico al día, fraccionado en 4 dosis VO o IV.

Debido a la vida media del fármaco, el ácido folínico debe continuar administrándose tres a cinco días después de suspender el trimetrexato.

Los efectos colaterales más frecuentes del trimetrexato son elevación de las transaminasas, leucopenia, trombocitopenia y rash en el 25% de los pacientes.

La supervivencia de pacientes con SIDA es tan alta con trimetrexato como con el trimetoprim-sulfametoxazol; sin embargo, las recaídas en pacientes con SIDA son más frecuentes con trimetrexato que con otros esquemas de tratamiento.

El trimetrexato también puede usarse solo o combinado con una sulfonamida; con o sin la asociación a sulfonamidas es eficaz en 63 al 71% de pacientes con neumocistosis y SIDA. Si se emplea de manera aislada como tratamiento inicial, ocurren recaídas hasta el 60% de los casos.³⁴

Tratamiento con esteroides

Además del tratamiento específico para casos moderados y graves, se pueden emplear esteroides como terapia de soporte. La razón para usarlos es que existe un proceso inflamatorio que se ha observado en biopsias; se han observado además edema intersticial, infiltración celular y eventualmente formación de granulomas y fibrosis.⁴⁶

Varios estudios han mostrado que los pacientes con tensiones arteriales de oxígeno de 70 mmHg o menores, que reciben corticoesteroides en los primeros tres días de tratamiento tienen mayor sobrevida y mejor saturación de oxígeno.

En varios ensayos clínicos, se ha demostrado el efecto benéfico de los corticoesteroides en pacientes con SIDA respecto a mortalidad, morbilidad y a evitar la intubación, administrados durante las primeras 72 horas de tratamiento de la neumocistosis. Por otra parte la administración de esteroides después de 72 horas de evolución del cuadro, ya no es eficaz.³⁵⁻³⁷

La duración del tratamiento esteroideo, puede acortarse en pacientes que respondan favorablemente de manera temprana.

Se debe estar pendiente de la aparición de complicaciones secundarias a la inmunosupresión esteroidea.

El grupo de expertos del NIH (National Institutes of Health) recomienda el uso de corticoesteroides para todos los pacientes con neumocistosis moderada o severa (PAO₂ de <70 mm Hg, PAO₂-PAO₂ mayor de 35 mm Hg).³⁸

La dosis óptima de terapia esteroidea para la neumocistosis aun no se ha establecido. Habitualmente se administran 60 mg/m² de prednisona en dos dosis durante los primeros días y se reduce al 50% al obtener respuesta terapéutica, hasta llegar a una dosis mínima con suspensión a los 21 días de tratamiento.³⁸

PROFILAXIS

El beneficio de la profilaxis se ha demostrado ampliamente en estudios aleatorizados y aceptada en pacientes con SIDA y en los que tienen compromiso inmunológico.

El espectro de pacientes candidatos a recibir un esquema de profilaxis, ha sufrido enormes cambios con la inclusión de nuevos esquemas inmunosupresores en pacientes con trasplantes y en quienes han recibido los recientes esquemas de quimioterapia antineoplásica agresiva; en pacientes con enfermedades del tejido conectivo que han recibido esquemas de terapia inmunodepresora y el creciente número de casos de SIDA.

La profilaxis puede iniciarse en pacientes que ya hayan presentado un episodio de neumocistosis (profilaxis primaria) o en casos con historia de episodios recurrentes (profilaxis secundaria)

El Servicio de Salud Pública de los Estados Unidos recomienda la profilaxis en adolescentes y adultos infectados con el VIH que han presentado un episodio de neumonitis por *Pneumocystis carinii* (*jiroveci*) u otras infecciones de naturaleza oportunista; en individuos con un recuento de linfocitos T helper (CD4) en sangre periférica de 200/mm³ o menos y en los pacientes con síntomas relacionados con el VIH como muguet o fiebre inexplicable superior a 37.8° C durante dos semanas o más, sin tener en cuenta el recuento de CD4.

Se recomienda la profilaxis en todo niño que haya presentado un episodio de neumocistosis con un recuento de CD4 inferior al umbral ajustado para la edad o que presente un porcentaje de CD4 de 20% o

menos del total de linfocitos en sangre periférica. En niños los recuentos de linfocitos suelen ser más altos que en adultos y varían con la edad.

La profilaxis debe suspenderse en quienes no existe infección por el VIH.

La profilaxis también ha sido eficaz en niños inmunosuprimidos que padecen cáncer, síndrome de inmunodeficiencia congénita y receptores de trasplante de órganos. Se administra el medicamento a la misma dosis que en los pacientes infectados con el VIH: trimetoprim-sulfametoxazol tres días consecutivos a la semana.

Se inicia la profilaxis o la continuación de un esquema, previa valoración individual del paciente. Se evalúa el grado de inmunosupresión que existe. El CDC revisó el sistema de clasificación de los niveles de inmunosupresión en niños menores de 13 años infectados con el VIH, que es útil para evaluar el estado de inmunosupresión y cuentas de CD4.⁵⁸

Se considera inmunosupresión moderada en niños ≤ 11 meses (750 a 1,499 CD4); 1 a 5 años (500 a 999 CD4); 6 a 12 años (200 a 499). Inmunosupresión severa: niños ≤ 11 meses (< 750 CD4); 1 a 5 años (< 500 CD4); 6 a 12 años (< 200 CD4) o bien mediante la evaluación de porcentajes de CD4; inmunosupresión moderada (15 a 24%); inmunosupresión severa ($< 15\%$)³⁹⁻⁴¹.

Profilaxis contra recurrencia de neumocistosis

• Los niños infectados con VIH que hayan presentado un episodio de neumocistosis deben recibir profilaxis indefinidamente para prevenir las recurrencias, independientemente de sus cuentas de CD4 o de su estado clínico, ya que más del 50% de los pacientes que han cursado con la enfermedad presentan recurrencias.³⁹

Indicaciones de profilaxis de acuerdo a la edad del paciente^{8, 39}

Profilaxis 4-6 meses de edad

• Todos los niños nacidos de mujeres infectadas con el VIH deben recibir profilaxis a las cuatro o seis semanas de edad, independientemente de la cuenta de CD4. No debe iniciarse en niños menores de cuatro semanas de edad.

• Los niños que hayan sido expuestos al VIH después de las 6 semanas de edad, deben recibir profilaxis desde el momento de su detección.

Profilaxis 4-12 meses de edad

• Todos los niños de 4 a 12 meses de edad infectados con el VIH y niños cuyo estado de infección aun no se haya determinado, deben continuar en profilaxis hasta los 12 meses de edad.

• La profilaxis debe suspenderse en niños de cuatro a doce meses de edad en quienes la infección con el VIH haya sido razonablemente descartada en base a dos o más pruebas negativas de diagnóstico viral (cultivo viral, PCR), una de ellas después del mes de edad y otra al cuarto mes de edad. Cuando no se disponga de pruebas de laboratorio para infección viral, la profilaxis debe continuarse hasta los 12 meses de edad, a menos que la infección por el VIH haya sido descartada mediante dos o más pruebas negativas para la detección de anticuerpos anti-VIH, realizadas a los ≥ 6 meses de edad.

Profilaxis ≥ 12 meses de edad

• Todos los niños de ≥ 12 meses de edad infectados con el VIH deben continuar vigilándose con monitoreo de CD4, para determinar la necesidad de profilaxis.

• Los niños infectados con el VIH cuyo estatus de infección no ha sido determinado deben ser evaluados a los 12 meses, para determinar la necesidad de continuar la profilaxis.

• La profilaxis debe continuarse después de los 12 meses de edad en niños infectados con el VIH en quienes las determinaciones de CD4, durante los primeros 12 meses de vida, indiquen inmunosupresión severa (CD4 < 750 células/mL o cuentas de CD4 $< 15\%$).

• La profilaxis debe suspenderse a los 12 meses de edad en niños infectados con el VIH cuyas cifras de CD4 hayan sido adecuadamente monitorizadas y estén permanentemente elevadas. La profilaxis también debe suspenderse en niños que no estén infectados con el VIH.

• Los niños entre 12 y 24 meses de edad que estén recibiendo profilaxis, deben ser evaluados nuevamente al cumplir 24 meses de edad. La profilaxis deberá seguir administrándose cuando sus cuentas de CD4 indiquen inmunosupresión severa (< 500 CD4 μ L) o un porcentaje de CD4 $< 15\%$. Asimismo, la profilaxis debe ser retirada a los 24 meses de edad en niños infectados con el VIH y niveles de CD4 monitorizados en varias determinaciones en las que permanentemente estén por arriba de los niveles mencionados.

- Los niños infectados por el VIH \geq 12 meses de edad que no estén recibiendo profilaxis, porque no se habían identificado como infectados con el VIH o bien por haber suspendido la profilaxis, deben reiniciar el esquema profiláctico si sus determinaciones de CD4 muestran inmunosupresión severa.

Esquemas de primera línea para la profilaxis de la neumocistosis³⁹⁻⁴³

Trimetoprim-sulfametoxazol 150 mg/m²/día de trimetoprim y 750 mg/m²/día de sulfametoxazol, fraccionado en tres dosis por tres días a la semana en días consecutivos VO. El trimetoprim-sulfametoxazol también puede administrarse en dosis única diaria tres días a la semana en días consecutivos VO.

Esquemas profilácticos alternos

La dapsona puede administrarse en esquema diario a la dosis de 2 mg/Kg (máximo 100 mg) diarios o con administración única semanal a la dosis de 4 mg/Kg (máximo 200 mg).

La ventaja de la dapsona en la profilaxis de la neumocistosis, es su prolongada vida media.

Metroka y cols., estudiaron pacientes infectados con el VIH, a quienes administraron 100 mg diarios de dapsona. Estos pacientes tenían cuentas de CD4 < 200 células/ μ L; sólo un paciente desarrolló neumocistosis (0.6%), mientras que 14 (74%) de 19 pacientes que rehusaron tomar la profilaxis desarrollaron neumocistosis.⁴³

Otra alternativa de profilaxis es la pentamidina a la dosis de 4 mg/kg/ cada dos a cuatro semanas, vía IV.

Ena y cols., revisaron retrospectivamente 52 casos de pacientes infectados con VIH a quienes administraron 4 mg/kg de pentamidina una vez al mes por vía IV, como profilaxis; ninguno de 37 casos que recibieron profilaxis primaria desarrolló neumocistosis. Uno de los 15 pacientes que recibieron profilaxis secundaria, tuvo neumocistosis (7%).⁴⁴

Cheung y cols., analizaron retrospectivamente 96 pacientes infectados con el VIH, que recibieron 4 mg/kg de pentamidina administrada una vez al mes. Sólo tres pacientes (3%) desarrollaron neumocistosis. La mitad de los 96 pacientes recibió profilaxis secundaria; la otra mitad recibió profilaxis primaria.⁴⁵

Varios estudios han demostrado que la pentamidina en aerosol es eficaz en la prevención de neumocistosis.

Montaner y cols., realizaron un estudio controlado aleatorizado en pacientes con SIDA recuperados de neumocistosis; de 78 casos que recibieron placebo, 27 (35%) desarrollaron neumocistosis, mientras que de 84 casos que recibieron pentamidina en aerosol dos veces a la semana sólo cinco (6%) desarrollaron neumocistosis.³²

La pentamidina en aerosol, es bien tolerada, con sólo el 10% de efectos adversos como tos, broncoespasmo, náusea y vómito.

En esta forma la pentamidina se ha empleado en diferentes estudios, a dosis de 120 a 300 mg/m² en aplicación única mensual, mediante nebulizadores, durante 3.3 a 9 meses con buena tolerancia. Hasta el momento, no existen preparaciones de pentamidina para administración por vía oral.⁴⁵

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Holland ET, Saulsbury FT. Case report. Chronic *Pneumocystis carinii* pneumonia associated with extensive pneumatocele formation in a child with human immunodeficiency virus infection. *Pediatr Pulmonol* 2003;35:144-6.
2. Casanova LJ, Angulo G, Ordaz I. Frecuencia de *Pneumocystis carinii* en 128 pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida y neumonía intersticial. Diagnóstico mediante expectoración inducida. *Rev Med IMSS* 1992;30:191.
3. Centers for Disease Control. Update: Acquired immunodeficiency syndrome. United States. *MMWR*. 1985;34:245-8.
4. Regina C, La Roque Joel T, Katz PP, Baden LR. The utility of sputum induction for diagnosis of *Pneumocystis* pneumonia in immunocompromised patients without human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 2003;10:1380-3
5. Curran JW, Morgan WM, Hardy AM, Jaffe HW, Darrow WW, Dowle WR. The epidemiology of AIDS: current status and future prospects. *Science* 1985;229:1352-7.
6. Edman JC, Kovacs JA, Masur H, Santi DV, Elwood HJ, Sogin ML. Ribosomal RNA sequence shows *Pneumocystis carinii* to be a member of the Fungi. *Nature* 1988;334:519-22
7. Radisic M, Lattes R, Chapman JF, del Carmen Rial M, Guardia O, Seu F, Gutiérrez P, Goldberg J, Casadei DH. Risk factors for *Pneumocystis carinii* pneumonia in kidney transplant recipients: a case-control study. *Transplant Infect Dis* 2003;5:84-93
8. Parada JP, Knoll MD, Chmiel JS, Arozullah AM, Phan L, Ali SN, Goetz MB, Weinstein RA, Campo R, Jacobson J, Dehovitz J, Berland D, Bennett ChL. Relationship between Health Insurance and Medical Care for Patients Hospitalized with Human Immunodeficiency Virus Related *Pneumocystis carinii* Pneumonia, 1995-1997. *Medicaid, Bronchoscopy, and Survival Clin Infect Dis* 2003;11:1549
9. Lubis N, Baylis D, Short A, Stebbing J, Teague A, Portsmouth S, Bower M, Nelson M, Gazzard G. Prospective cohort study showing changes in the monthly incidence of *Pneumocystis*

- carinii* pneumonia. Postgraduate Med J 2003;79:164-6
10. Newton PN, Wakefield AE, Goldin R, Govan J. Case reports *Pneumocystis carinii* pneumonia with pleurisy, platypnoea and orthodeoxia. Thorax 2003;58:185-6.
 11. Stringer JR, Edman JC, Cushion MT, Richards FF, Watanabe J. The fungal nature of *Pneumocystis carinii*. J Med Vet Microbiol 1992;30:271-8.
 12. Tassara R, Weitz JC. Neumocistosis. En: Atías A. Parasitología Médica. 4ª ed. Santiago, Chile. Mediterráneo 1998;pp280-5.
 13. Walzer PD. Pneumocystosis. In: Warren KS, Mahmoud AAF. Tropical and Geographical Medicine. New York Mc Graw-Hill 2a. ed.1990;pp986-91.
 14. Ruebush TK, Weinstein RA, Baehner RL. An outbreak of *Pneumocystis* pneumonia in children with acute lymphocytic leukemia. Am J Dis Child 1978;132:143-8
 15. Hughes WT, Feldman S, Chaudhary SC, et al. Comparison of pentamidine isethionate and trimethoprim-sulfamethoxazole in the treatment of *Pneumocystis carinii* pneumonia. J Pediatr 1978;92:285-91.
 16. Hughes WT, Feldman S, Sanyal SK. Treatment of *Pneumocystis carinii* pneumonitis with trimethoprim-sulfamethoxazole. Can Med Assoc J 1975;112:47S-50S.
 17. Winston DJ, Lau WK, Gale RP, et al. Trimethoprim-sulfamethoxazole for the treatment of *Pneumocystis carinii* pneumonia. Ann Intern Med 1980;97:62-9.
 18. Young LS. Treatment of *Pneumocystis carinii* pneumonia in adults with trimethoprim/sulfamethoxazole. Rev Infect Dis 1982;4:608-13.
 19. Mei Q, Gurunathan S, Masur H, et al. Failure of co-trimoxazole in *Pneumocystis carinii* infection and the mutations in dihydropterae synthase gene. Lancet 1998;351:1631-2.
 20. Helweg-Larsen J, Benfield TL, Eugen-Olsen J, et al. Effects of mutations in *Pneumocystis carinii* dihydropterae synthase gene on outcome of AIDS-associated *P. carinii* pneumonia. Lancet 1999;354:1347-51.
 21. Leoung GS, Mills J, Hopewell PC, et al. Dapsone-trimethoprim for *Pneumocystis carinii* pneumonia in the acquired immunodeficiency syndrome. Ann Intern Med 1986;105:45-8.
 22. Medina I, Mills J, Leoung G, et al. Oral therapy for *Pneumocystis carinii* pneumonia in the acquired immunodeficiency syndrome. A controlled trial of trimethoprim-sulfamethoxazole versus trimethoprim-dapsone. N Engl J Med 1990;323:776-82.
 23. Lee BL, Medina I, Benowitz NL, et al. Dapsone, trimethoprim, and sulfamethoxazole plasma levels during treatment of *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). Evidence of drug interactions. Ann Intern Med 1989;110:606-11.
 24. Stein DS, Stevens RC. Treatment-associated toxicities: Incidence and mechanisms. In Sattler FR, Waltzer PD (eds): *Pneumocystis carinii*. London, Bailliere Tindall, 1995;pp 505-30.
 25. Toma E, Fournier S, Dumont M, et al. Clindamycin/primaquine versus trimethoprim-sulfamethoxazole as primary therapy for *Pneumocystis carinii* pneumonia in AIDS. A randomized, double blind pilot trial. Clin Infect Dis 1993;17:178-84.
 26. Black JR, Feinberg J, Murphy R, et al. Clindamycin and primaquine therapy for mild-to-moderate episodes of *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with AIDS: AIDS clinical trials group 044. Clin Infect Dis 1994;18:905-13.
 27. Comtois R, Pouliot J, Vinet B, et al. Higher pentamidine levels in AIDS patients with hypoglycemia and azotemia during treatment of *Pneumocystis carinii* pneumonia. Am Rev Respir Dis 1992;146:740-4.
 28. Kleyman TR, Roberts C, Ling BN. A mechanism for pentamidine-induced hyperkalemia: Inhibition of distal nephron sodium transport. Ann Intern Med 1995;122:103-6.
 29. Bronner LC, Gustaffson LL, Rombo L, et al. Plasma pentamidine concentrations vary between individuals with *Pneumocystis carinii* pneumonia and the drug is actively secreted by the kidney. J Antimicrob Chemother 1994;33:803-10.
 30. Donnelly H, Bernard EM, Rothkotter H, et al. Distribution of pentamidine in patients with AIDS. J Infect Dis 1988;157:985-9.
 31. Montaner JSG, Lawson LM, Gervais A, et al. Aerosol pentamidine for secondary prophylaxis of AIDS-related *Pneumocystis carinii* pneumonia: A randomized, placebo-controlled study. Ann Intern Med 1991;114:948-53.
 32. Fallon J, Kovacs J, Hughes W, et al. A preliminary evaluation of 566C80 for the treatment of *Pneumocystis* pneumonia in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. N Engl J Med 1991;325:1534-8.
 33. Allegra CJ, Chabner BA, Tuazon CU, et al. Trimetrexate for the treatment of *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. N Engl J Med 1987;317:978-85.
 34. Bozzette SA, Sattler FR, Chiu J, et al. A controlled trial of early adjunctive treatment with corticosteroids for *Pneumocystis carinii* pneumonia in the acquired immunodeficiency syndrome. N Engl J Med 1990;323:1451-7.
 35. McGowan JE Jr, Chesney PJ, Crossley KB, et al. Guidelines for the use of systemic glucocorticosteroids in the management of selected infections. J Infect Dis 1992;165:1-13.
 36. Montaner JSG, Lawson LM, Levitt N, et al. Corticosteroids prevent early deterioration in patients with moderately severe *Pneumocystis carinii* pneumonia and the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) Ann Intern Med 1990;113:14-20.
 37. The National Institutes of Health-University of California Expert Panel for Corticosteroids as Adjunctive Therapy for *Pneumocystis carinii* pneumonia: Consensus statement on the use of corticosteroids as adjunctive therapy for *Pneumocystis* pneumonia in the acquired immunodeficiency syndrome. N Engl J Med 1990;323:1500-4.
 38. Revised Guidelines for Prophylaxis Against *Pneumocystis carinii* Pneumonia for Children Infected with or Perinatally Exposed to Human Immunodeficiency Virus. MMWR. Recommendations and Reports 1995;44:1-18.
 39. CDC. 1994 Revised classification system for human immunodeficiency virus infection in children less than 13 years of age. MMRW 1994; 43:1-10.
 40. CDC. 1995 Revised guidelines for prophylaxis against *Pneumocystis carinii* pneumonia in children infected with or perinatally exposed to human immunodeficiency virus. MMRW 1995;44:1-11.
 41. Lidman C, Berglund O, Tynell E, et al. Aerosolized pentamidine

- as primary prophylaxis for *Pneumocystis carinii* pneumonia: Efficacy, mortality and morbidity. AIDS 1994;8:935-9.
42. Metroka CE, Jacobus D, Lewis N. Successful chemoprophylaxis for *Pneumocystis* with dapsona or bactrim (Abstract no T.B.O.4). In: Proceedings of the fifth Conference on AIDS. Montreal, Canada 1989.
43. Ena J, Amador C, Pasquaw F, et al. Once-a-month administration of intravenous pentamidine to patients infected with human immunodeficiency virus as prophylaxis for *Pneumocystis carinii* pneumonia. Clin Infect Dis 1994;18:901-4.
44. Cheung TW, Matta R, Neibart E, et al. Intramuscular pentamidine for the prevention of *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients infected with human immunodeficiency virus. Clin Infect Dis 1993; 16: 22-5.
45. Price RA, Hughes WT. Histopathology of *Pneumocystis carinii* infestation and infection in malignant disease in childhood. Hum Pathol 1974;5:737-52.

Programa de Educación Médica Continua
Sesiones a realizarse los martes del 2004
Auditorio principal del Instituto Nacional de Pediatría

Octubre

Fecha	Sesión	Coordinador
5	Químio-inmunoterapia en el tratamiento del síndrome hemofagocítico reactivo	Dr. Rogelio Paredes Aguilera
12	Pérdida auditiva mínima	Dra. Adoración Cano de Gómez
19	Congreso	
26	Asociación Médica del INP	

Noviembre

Fecha	Sesión	Coordinador
9	Trasplante de cordón umbilical	Dra. Amalia Bravo Lindoro
16	Ictericia	Dr. Enrique Udaeta Mora
23	Nutrición parenteral ¿Qué es esencial para el recién nacido?	Dra. Patricia Zárate Castañón
30	Asociación Médica del INP	