

Neumología y Cirugía de Tórax

Volumen
Volume **64**

Número
Number **2**

Julio-Diciembre
July-December **2005**

Artículo:

Complicaciones infecciosas pulmonares
en los pacientes infectados por el virus
de inmunodeficiencia humana (VIH)

Derechos reservados, Copyright © 2005:
Sociedad Mexicana de Neumología y Cirugía de Tórax, AC

**Otras secciones de
este sitio:**

- ☞ Índice de este número
- ☞ Más revistas
- ☞ Búsqueda

*Others sections in
this web site:*

- ☞ *Contents of this number*
- ☞ *More journals*
- ☞ *Search*



edigraphic.com



Complicaciones infecciosas pulmonares en los pacientes infectados por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH)

Ricardo Stanley Vega Barrientos,¹ Gustavo Reyes Terán²

RESUMEN. La infección por VIH ha modificado la incidencia, las presentaciones clínicas, la morbilidad y la mortalidad de las infecciones oportunistas pulmonares de los pacientes; el grado de inmunocompromiso confirmado por el conteo de linfocitos T CD4+, factores exposicionales, uso de medicamentos preventivos para infecciones oportunistas y tiempo de evolución del cuadro clínico son factores que deben ser analizados para elaborar un diagnóstico adecuado. Los métodos diagnósticos más utilizados en las complicaciones pulmonares de los pacientes infectados por VIH son: radiografía simple de tórax, pruebas de función respiratoria, gammagrafía pulmonar, tomografía axial computada de tórax, procedimientos quirúrgicos invasivos como fibrobroncoscopia, biopsia de ganglio cervical, mediastinoscopia, biopsia pulmonar a cielo abierto, punción y biopsia pleural. Los hallazgos radiográficos son extremadamente variados y dependen del agente causal y el grado de inmunodeficiencia.

Palabras clave: Virus de inmunodeficiencia humana (VIH), Pneumocystis jiroveci, Mycobacterium tuberculosis, *micosis pulmonar*.

ABSTRACT. HIV infection has changed the incidence, clinical presentations, morbility and mortality of the pulmonary HIV-related disease. The degree of immunodeficiency confirmed by the T CD4+ lymphocyte count, exposure factors, the use of preventive drugs for opportunistic infections and the time of evolution of clinical symptoms have to be analyzed in order to elaborate an adequate diagnostic approach. The most frequently used diagnostic methods for pulmonary complications in HIV-infected patients include: chest radiography, respiratory function tests, pulmonary gammagraphy, computed axial chest tomography, invasive surgical procedures like fibrobronchoscopy, cervical lymph node biopsy, mediastinoscopy, open pulmonary biopsy, pleural punction and biopsy. The radiographic findings are extremely varied and depend on the causal agent and the degree of immunodeficiency.

Key words: Human immunodeficiency virus, Pneumocystis jiroveci, Mycobacterium tuberculosis, *pulmonary mycosis*.

INTRODUCCIÓN

Desde el inicio de la epidemia del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) en 1981, el aparato respiratorio ha sido órgano blanco de las infecciones oportunistas,

los primeros casos reportados fueron diagnosticados como neumonías producidas por un patógeno llamado *Pneumocystis carinii*, actualmente ha sido clasificado como *Pneumocystis jiroveci*.^{1,2} En la década de los noventa, científicos del Instituto Pasteur en Francia y de los Institutos Nacionales de Salud de los EUA, descubrieron el primero de los virus causales de este síndrome que fue llamado virus de inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1) y posteriormente, en África el virus de inmunodeficiencia humana tipo-2 (VIH-2), el cual es más frecuente en ese continente.^{3,4}

A partir de estos descubrimientos se ha logrado estructurar un tratamiento antirretroviral altamente activo que limita la replicación viral por debajo de los límites de detección, logrando la restauración de la respuesta inmune y que disminuye la morbilidad y la mortalidad del paciente infectado por VIH, esta mejoría condiciona disminución en la incidencia de infecciones oportunistas pulmo-

¹ Neumólogo adscrito.

² Infectólogo, Jefe de Servicio.

Servicio de Infectología para Pacientes Inmunocomprometidos, INER, México D.F.

Correspondencia y solicitud de sobretiros:

Dr. Ricardo Stanley Vega Barrientos. Servicio de Infectología para Pacientes Inmunocomprometidos, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias. Calzada de Tlalpan Núm. 4502, Colonia Sección XVI, Delegación de Tlalpan, 14080, teléfono: (55) 56 66 45 39 extensión 272, Fax: (55)56667985.

Correo electrónico: rstanley@iner.gob.mx

nares y extrapulmonares.⁵ El objetivo principal de esta revisión es presentar el espectro de las complicaciones infecciosas pulmonares en los pacientes infectados por el VIH y exponer el abordaje clínico, imagenológico y diagnóstico de estas enfermedades.

EPIDEMIOLOGÍA

Desde 1980 al año 2004 a nivel mundial se han registrado 39.4 millones de personas viviendo con la infección por VIH, de las cuales, 37.2 millones son adultos, 17.6 millones de mujeres y 2.2 millones de menores de 15 años de edad. Hasta la fecha han fallecido 3.1 millones de personas y se han reportado para el año 2004, 4.9 millones de nuevas infecciones.⁶

Anormalidades inmunológicas

Una vez establecida la infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) y sin un tratamiento antirretroviral efectivo, las personas experimentan en forma gradual e inexorable, la pérdida de su sistema inmune caracterizado como un síndrome de desregulación, disfunción y deficiencia que involucra diferentes componentes de dicho sistema.⁷ La consecuencia clínica más importante es la pérdida progresiva de los linfocitos T CD4+, el mecanismo por el cual son destruidas no está completamente identificado; pero podría ser mediado directa o indirectamente por el mismo virus.⁸ La infección viral suprime la respuesta del huésped a los antígenos dependientes de células T.⁹ Después de encontrar un patógeno, las células T normalmente experimentan una expansión clonal, lo cual amplifica su respuesta; en los pacientes infectados por VIH esta proliferación es atenuada, existe además, una inadecuada activación de las células B teniendo como consecuencia un inadecuado control de las infecciones oportunistas.^{10,11}

ABORDAJE DIAGNÓSTICO

Evaluación de la infección por el VIH

El diagnóstico estándar de la infección por VIH se realiza por medio de la prueba de ELISA para VIH, la cual detecta anticuerpos contra el virus; seguido por una prueba confirmatoria como es la prueba de Western Blot. En pacientes con infección aguda las pruebas convencionales pueden resultar negativas, siendo necesaria la detección del virus mediante su confirmación con la medición de copias de RNA del VIH en plasma, sin embargo, en títulos bajos puede ser falsamente positivo por lo cual no debe ser usado como método diagnóstico; en esta situación la realización seriada de las pruebas de ELISA resul-

tan adecuadas. Otro estudio importante en la valoración de la infección por VIH es el conteo de la sub-población de linfocitos T CD4+ que sirve para evaluar el grado de inmunocompromiso del paciente y es muy útil para el abordaje inicial de las complicaciones pulmonares y extrapulmonares en estos pacientes.¹²

Espectro de las complicaciones pulmonares de los pacientes infectados por el VIH

Se ha demostrado que las enfermedades del tracto respiratorio superior, tales como, sinusitis, rinitis, faringitis y bronquitis aguda son las causas más frecuentes de síntomas respiratorios en los pacientes infectados por el VIH especialmente en etapas tempranas de la enfermedad VIH/SIDA; haciendo hincapié en que las enfermedades que causan mayor morbilidad y mortalidad son neumonía por *Pneumocystis jiroveci*, tuberculosis y neumonía bacteriana y por lo general se presentan con niveles de linfocitos T CD4+ debajo de 200 células/ μ L en sus presentaciones clínicas más severas.¹³

La principal utilidad clínica del conteo de linfocitos T CD4+ es evaluar al sistema inmune, para establecer el riesgo de desarrollo de infecciones oportunistas específicas o de neoplasias pulmonares; existen excepciones, estas son enfermedades que pueden presentarse en pacientes con y sin infección por VIH como neumonía bacteriana, tuberculosis y linfoma no-Hodgkin.¹² En el abordaje clínico de un paciente infectado por el VIH hay que considerar dos aspectos muy importantes: la incidencia de los patógenos pulmonares específicos y estratificar el riesgo de las infecciones oportunistas por el grado de inmunosupresión¹⁵ (*Cuadro 1*).

Estadificación del riesgo en relación al grado de inmunosupresión

Las infecciones del tracto respiratorio inferior están directamente relacionadas a la disminución de linfocitos T CD4+, en conteos menores a 200 células/ μ L el riesgo de infecciones respiratorias aumenta considerablemente.¹⁶ El riesgo de desarrollo de neumonía bacteriana fue investigado en una cohorte de seguimiento donde se encontró que la tasa de neumonía bacteriana fue mayor en los pacientes con conteos de CD4+ menores a 200 células/ μ L (10.8 episodios por 100 persona-años) y disminuye en pacientes con conteos de CD4+ entre 200 y 500 células/ μ L (6.8 episodios por 100 persona-años) y la tasa más baja fue en los pacientes que se encontraban arriba de las 500 células/ μ L (2.3 episodios por 100 persona-años).¹⁷

En un estudio de cohorte multicéntrico sobre pacientes con SIDA fueron estudiados 4,954 pacientes hombres homosexuales, se observó que el riesgo de progre-

Cuadro 1. Espectro de enfermedades pulmonares en pacientes infectados por el VIH.

1. Enfermedades infecciosas

- Neumonía bacteriana
 - i. *Streptococcus pneumoniae*
 - ii. *Staphylococcus aureus*
 - iii. *Haemophilus influenzae*
 - iv. *Pseudomonas aeruginosa*
 - v. *Legionella specie*
 - vi. *Rhodococcus equi*
 - vii. *Mycoplasma pneumoniae*
 - viii. *Moraxella catarrhalis*
 - ix. *Nocardia asteroides*
- Infecciones por Micobacterias
 - i. *Mycobacterium tuberculosis*
 - ii. *Mycobacterium avium intracellulare*
 - iii. *Mycobacterium kansasii*
 - iv. Otras Micobacterias no tuberculosas
- Infecciones por hongos
 - i. *Pneumocystis jiroveci*
 - ii. *Aspergillus especie*
 - iii. *Cryptococcus neoformans*
 - iv. *Histoplasma capsulatum*
 - v. *Coccidioides immitis*
 - vi. *Penicillium marneffei*
- Infecciones virales
 - i. Citomegalovirus
 - ii. Herpes simplex virus
 - iii. Varicella zoster
 - iv. Virus de la influenza
 - v. Otros virus respiratorios
- Infecciones parasitarias
 - i. *Toxoplasma gondii*
 - ii. *Strongyloides stercoralis*

2. Enfermedades no infecciosas

- Neoplásicas
 - i. Sarcoma de Kaposi
 - ii. Cáncer broncogénico
 - iii. Linfoma no- Hodgkin
 - iv. Enfermedad de Hodgkin
- Inflamatorias
 - i. Neumonitis intersticial no específica
 - ii. Neumonitis intersticial linfocítica
 - iii. Bronquitis linfocítica
 - iv. Bronquiolitis obliterante con neumonía organizada
 - v. Bronquiectasias
- Vasculares
 - i. Hipertensión arterial pulmonar primaria

Modificado de Levine SJ. Diagnosing pulmonary infections in HIV-positive patients' part 1: Epidemiology, etiology and evaluation. *Infect Med* 1999; 16(10): 637-650.

sión a neumonía por *P. jiroveci* fue mayor en pacientes con conteos basales de CD4+ menores a 200 células/ μ L, con un riesgo relativo estimado de 4.9, comparado con

personas con conteos de CD4+ mayores de 200 células/ μ L.¹⁸ Otro factor de riesgo descrito para neumonía por *P. jiroveci* ha sido el uso previo de profilaxis con trimetoprim-sulfametoazol, la incidencia de neumonía por *P. jiroveci* en los que recibieron este medicamento en los 6 meses previos fue de solamente 1.9%, comparado con 26.6% en los que no lo recibieron.¹⁹

La mayoría de los pacientes en etapas tempranas de la enfermedad por VIH con conteos de CD4+ mayores a 500 células/ μ L presentan, en mayor frecuencia, enfermedades respiratorias leves y autolimitadas como infecciones virales del tracto respiratorio superior y bronquitis aguda. Las personas con conteo de linfocitos T CD4+ entre 200-499 células/ μ L, presentan un incremento en el riesgo de neumonías bacterianas y por *P. jiroveci* y, los pacientes con conteo de linfocitos T CD4+ menores a 200 células/ μ L presentan las tasas más altas de neumonías bacterianas y *P. jiroveci* a pesar del uso de profilaxis con trimetoprim-sulfametoazol y el aumento del riesgo para otras infecciones oportunistas menos frecuentes. La tuberculosis es una infección usualmente pulmonar que puede manifestarse como formas sistémicas diseminadas o extrapulmonares en pacientes infectados por VIH con cualquier nivel de CD4+ modificándose su presentación clínica, a mayor grado de inmunocompromiso mayor severidad y diseminación de la enfermedad.^{1,17}

Historia clínica

La información que obtenemos de la historia clínica y el examen físico de los pacientes resulta poco específica para establecer un diagnóstico definitivo; sin embargo, es extremadamente útil para elaborar una guía de cotejo en los pacientes infectados por VIH que presentan complicaciones pulmonares.

La forma de transmisión de la infección por VIH puede sugerir en alguno de los casos, la presencia de procesos pulmonares específicos, por ejemplo, el sarcoma de Kaposi pulmonar ocurre preferentemente en pacientes hombres homosexuales o bisexuales en un 33% de los casos, generalmente las manifestaciones mucocutáneas preceden a las manifestaciones pulmonares del sarcoma de Kaposi y solamente el 16% de casos se presentan con lesiones pulmonares exclusivamente.²⁰

Las tasas de neumonía bacteriana reportadas son mayores en pacientes con antecedente de uso de drogas intravenosas en comparación con otros grupos de riesgo.¹⁷

Es importante considerar aspectos demográficos relacionados con sospechas de agentes causales específicos. Existen regiones de alta incidencia de tuberculosis, hongos endémicos, tales como *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum* y *Blastomyces dermatitidis*, que deben ser considerados como causas de enfermedad pulmonar en pa-

cientes que residen o viajan a regiones como las zonas desérticas del norte de México o sur de EUA, debemos pensar en otros hongos como *Aspergillus fumigatus* y en su presentación clínica de enfermedad pulmonar invasiva; ya que se ha asociado con el uso de esteroides, neutropenia, consumo de marihuana, uso previo de antibióticos de amplio espectro y neumonía previa por Citomegalovirus o *P. jiroveci*.²¹ La exposición a ciertos animales, especialmente caballos, orienta a infecciones pulmonares producidas por patógenos menos frecuentes como *Rhodococcus equi*.²²

El uso de medicamentos profilácticos para la prevención de las diferentes infecciones oportunistas pulmonares son aspectos que deben ser valorados para cuantificar el riesgo de padecimiento o recaída de infecciones; por ejemplo, un paciente con niveles de CD4+ menores de 200 células/ μ L y sin profilaxis con trimetoprim-sulfametoxazol que presenta un cuadro clínico de 3 semanas de evolución, disnea progresiva, tos seca, fiebre y en la radiografía de tórax se observan infiltrados reticulares y vidrio desplulado en forma bilateral sugiere neumonía por *P. jiroveci*; sin embargo, el mismo paciente con profilaxis con trimetoprim-sulfametoxazol y los mismos hallazgos, hay que sospechar otras infecciones por hongos y/o bacterias piogénicas.¹⁸

Los signos y síntomas clínicos en general son poco específicos. La mayoría de los pacientes con afección pulmonar relacionada a la infección por VIH o inmunocompetentes presentan tos, disnea y dolor torácico como síntomas frecuentes. La tos productiva con expectoración de aspecto mucopurulento de menos de 5 días de evolución (evolución aguda), orienta a infecciones bacterianas; por el contrario, tos seca con disnea progresiva y dos a cuatro semanas de evolución (evolución subaguda) orienta a neumonía por *P. jiroveci*. Los síntomas constitucionales como fiebre, sudoraciones nocturnas y pérdida de peso, sugieren la presencia de una enfermedad infecciosa diseminada o síntomas B de un linfoma no-Hodgkin.

Los pacientes que presentan hemoptisis reducen mucho el diagnóstico diferencial de las causas. En una serie retrospectiva de 51 episodios de hemoptisis en pacientes VIH positivos, el 75% de los episodios con diagnóstico confirmado fueron de origen infeccioso, el más frecuente diagnóstico fue neumonía bacteriana seguida de infecciones producidas por *M. tuberculosis*, *P. jiroveci*, *M. avium intracellulare*, *Aspergillus*, *Cryptococcus*, bronquitis, bronquiectasias y endocarditis con embolia séptica. Dentro de las causas no infecciosas de hemoptisis tenemos sarcoma de Kaposi, carcinoma de células escamosas y embolia pulmonar.²³

Exámenes de laboratorio

Las pruebas de laboratorio pueden proporcionar claves diagnósticas importantes, aunque, muchas veces estas son inespecíficas.

La biometría hemática proporciona información general, especialmente cuando el conteo de sub-poblaciones de linfocitos CD4+ no se encuentra disponible y se puede inferir el grado de inmunocompromiso en base al número absoluto de linfocitos totales; en algunos casos podemos encontrar elevación en el número de glóbulos blancos, lo cual, orienta a un padecimiento de origen bacteriano. La presencia de neutropenia es un factor de riesgo para infecciones bacterianas o micóticas como Aspergilosis. La presencia de pancitopenia podría sugerir la presencia de micobacterias, hongos o linfoma no-Hodgkin que involucre la médula ósea.

Elevación en los niveles de lactato deshidrogenasa sérica (LDH) se observa generalmente en neumonía por *P. jiroveci*, aunque no es un hallazgo exclusivo de esta enfermedad, ya que se incrementa en otros padecimientos infecciosos y no infecciosos; sin embargo, hay que considerar que, en el contexto de una neumonía por *P. jiroveci*, los niveles de LDH correlacionan con el pronóstico y la respuesta al tratamiento. En pacientes que a pesar del tratamiento contra *P. jiroveci* continúan elevando LDH este hecho puede ser considerado como una falla al tratamiento.²⁴

El análisis de gases arteriales es usualmente anormal en los pacientes con enfermedades pulmonares, son poco específicos y sirven para orientar el uso de soporte ventilatorio, inhaloterapia o uso de esteroides, especialmente en pacientes con neumonía por *P. jiroveci*.²⁵

Radiografía de tórax

En ausencia de síntomas respiratorios, la radiografía de tórax como tamizaje de enfermedades respiratorias es poco útil.²⁶ Por el contrario, los pacientes con síntomas respiratorios deben de ser evaluados con una radiografía de tórax posteroanterior y lateral en todos los casos. Los diferentes hallazgos radiográficos serán discutidos con cada enfermedad pulmonar en específico durante el desarrollo de este texto (Cuadro 2).

Pruebas de función respiratoria

En pacientes infectados por el VIH, las pruebas de función respiratoria, especialmente la difusión de monóxido de carbono (DLco), puede ser de utilidad en la evaluación de un caso de neumonía por *P. jiroveci*. La DLco es sensible pero no específica para *P. jiroveci*, sin embargo, pacientes con DLco arriba de 75% es poco probable que tengan infección pulmonar por *P. jiroveci*.²⁷

Tomografía axial computada de tórax

Las indicaciones para realizar tomografía axial computada (TAC) de tórax en los pacientes infectados por VIH son

Cuadro 2. Hallazgos frecuentes en la radiografía de tórax de pacientes infectados por VIH y enfermedad pulmonar.

Radiografía de tórax normal	<ul style="list-style-type: none"> • Sarcoma de Kaposi • <i>Neumocystis jiroveci</i> en etapas iniciales • <i>Histoplasma capsulatum</i> • <i>Mycobacterium tuberculosis</i> • Neumonitis intersticial no específica • Neumonitis intersticial linfocítica
Opacidades localizadas	<ul style="list-style-type: none"> • Neumonía bacteriana • <i>Mycobacterium tuberculosis</i> • <i>Neumocystis jiroveci</i> • <i>Cryptococcus neoformans</i> • <i>Coccidioides immitis</i> • <i>Histoplasma capsulatum</i> • <i>Aspergillus</i> sp. • <i>Neumocystis jiroveci</i> • <i>Mycobacterium tuberculosis</i> • Neumonía bacteriana (<i>S. pneumoniae</i> y <i>H. influenzae</i>) • <i>Cryptococcus neoformans</i> • <i>Coccidioides immitis</i> • <i>Histoplasma capsulatum</i> • <i>Aspergillus</i> sp. • <i>Toxoplasma gondii</i> • Neumonitis intersticial no específica • Neumonitis intersticial linfocítica
Opacidades diseminadas	<ul style="list-style-type: none"> • Sarcoma de Kaposi • <i>Neumocystis jiroveci</i> • <i>Cryptococcus neoformans</i> • <i>Coccidioides immitis</i> • <i>Histoplasma capsulatum</i> • <i>Aspergillus</i> sp. • <i>Toxoplasma gondii</i> • Neumonitis intersticial no específica • Neumonitis intersticial linfocítica
Lesiones nodulares únicas o múltiples	<ul style="list-style-type: none"> • Sarcoma de Kaposi • <i>Neumocystis jiroveci</i> • <i>Cryptococcus neoformans</i> • <i>Coccidioides immitis</i> • <i>Histoplasma capsulatum</i> • <i>Aspergillus</i> sp. • Mucormicosis • <i>Nocardia asteroides</i> • <i>Toxoplasma gondii</i> • Neumonía por citomegalovirus • Embolia séptica • Sarcoma de Kaposi • Linfoma
Lesiones pulmonares cavitadas	<ul style="list-style-type: none"> • Neumonía bacteriana (<i>S. aureus</i>, <i>P. aeruginosa</i>, <i>N. asteroides</i>, <i>R. equi</i>) • <i>Neumocystis jiroveci</i> • <i>Mycobacterium tuberculosis</i> • <i>Mycobacterium kansasii</i> • <i>Aspergillus</i> sp.
Linfadenopatías mediastinales	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Mycobacterium tuberculosis</i> • <i>Mycobacterium avium intracellulare</i> • <i>Cryptococcus neoformans</i> • <i>Histoplasma capsulatum</i> • Sarcoma de Kaposi • Linfoma no-Hodgkin
Derrame pleural	<ul style="list-style-type: none"> • Neumonía bacteriana • <i>Mycobacterium tuberculosis</i> • <i>Cryptococcus neoformans</i> • <i>Histoplasma capsulatum</i> • Sarcoma de Kaposi • Linfoma no-Hodgkin
Neumotórax	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Neumocystis jiroveci</i> • <i>Mycobacterium tuberculosis</i>

Modificado de Levine SJ. Levine SJ. Diagnosing pulmonary infections in HIV-positive patients' part 1: Epidemiology, etiology and evaluation. Infect Med 1999; 16(10): 637-650.

similares a cualquier otro paciente con patología pulmonar. La TAC de tórax es más sensible que la radiografía de tórax para detectar y describir las características y extensión de la enfermedad pulmonar. La TAC de tórax resulta de mucha utilidad en la identificación de enfermedades ocultas, la caracterización de enfermedades difusas, tales como neumonía por *P. jiroveci* o sarcoma de Kaposi y en la identificación de linfadenopatías mediastinales.²⁸

Medicina nuclear

Tres radiofármacos han sido utilizados en estudio de los padecimientos pulmonares en pacientes infectados por VIH: citrato de galio,⁶⁷ Tecnecio dietilenetriamino-penta-acetato (Tc-DTPA⁹⁹) y talio.²⁰¹ La sensibilidad de los estudios pulmonares con estos radionúclidos es superada por la TAC en muchos aspectos; citrato de galio⁶⁷ ha sido utilizado desde los primeros años de epidemia en los casos sospechosos de neumonía por *P. jiroveci* y en forma ocasional se han utilizado estudios con talio,²⁰¹ para el diagnóstico de sarcoma de Kaposi.²⁹

Estudio de la expectoración

El análisis de las secreciones bronquiales obtenidas por expectoración o inducción es de mucha utilidad para el diagnóstico de la mayoría de las enfermedades pulmonares de los pacientes infectados por VIH.

La mayoría de los pacientes con neumonía por *P. jiroveci* presentan tos no productiva, en estos casos la inducción de expectoración por inhalación de solución salina hipertónica administrada con nebulizador ultrasónico, es una técnica muy sensible para el diagnóstico de *P. jiroveci* y disminuye la necesidad de fibrobroncoscopía.³⁰ Sin embargo, se han publicado resultados diferentes en cuanto a la sensibilidad de esta técnica dependiendo de las instituciones en donde se realicen; la sensibilidad oscila entre 78% a 83%. Existe entonces un porcentaje significativo de muestras que pueden ser reportados como falso negativo en la expectoración inducida.³⁰

Los cultivos de la expectoración son fundamentales para el diagnóstico de tuberculosis pulmonar, en otras enfermedades infecciosas pulmonares se requieren frecuentemente estudios invasivos para la obtención de especímenes adecuados para el diagnóstico microbiológico.^{31,32}

Broncoscopia fibróptica

La broncoscopia fibróptica es la piedra angular para el diagnóstico de las enfermedades pulmonares relacionadas a la infección por VIH. Este procedimiento, debe ser considerado en cualquier paciente que requiere de un diagnóstico rápido en el contexto de una enfermedad pulmonar se-

vera, con resultados de estudios menos invasivos con los cuales no ha podido ser confirmado el diagnóstico y en los pacientes en quienes ha fallado el tratamiento empírico. La decisión de realizar una broncoscopia para obtener una muestra de lavado bronquioloalveolar (LBA) y/o biopsia transbronquial depende del diagnóstico presuntivo y de la sensibilidad y especificidad del procedimiento; por ejemplo en una neumonía por *P. jiroveci* la sensibilidad del LBA es del 86% y de la biopsia transbronquial 87%, sin embargo al realizarse ambos procedimientos la sensibilidad aumenta a 98% para todos los agentes infecciosos causales en general y 100% para *P. jiroveci*. La realización de biopsia transbronquial aumenta la sensibilidad para otras infecciones oportunistas pulmonares como: tuberculosis, neumonía por hongos endémicos, aspergilosis invasiva, neumonía por citomegalovirus y linfoma no-Hodgkin.³³

COMPLICACIONES INFECCIOSAS PULMONARES DE LOS PACIENTES INFECTADOS POR VIH

Neumonía por *Pneumocystis jiroveci* (antes *P. carinii*)

P. jiroveci fue reconocido por primera vez en niños prematuros y desnutridos.³⁴

Estos niños se caracterizaban por presentar una neumonía por infiltrados de células plasmáticas, por lo que se conoció la enfermedad como "neumonía intersticial de células plasmáticas".³⁵ El primer caso reportado de dicha neumonía en Estados Unidos fue en 1953 por confirmación histopatológica.³⁶

Dentro de las causas más comunes que condicionaban esta neumonía se encontraban: Leucemia, enfermedad de Hodgkin, linfomas, deficiencias inmunes primarias y trasplantes de órganos.³⁷

La neumonía por *Pneumocystis jiroveci* fue descrita al inicio de la década de los años 80 en pacientes hombres que tienen sexo con hombres, lo cual llevó al descubrimiento del virus de inmunodeficiencia humana (VIH). Actualmente es una de las enfermedades oportunistas que tienen el mayor riesgo de mortalidad en los pacientes infectados por VIH.³⁸ En la época del inicio del uso de profilaxis con trimetoprim-sulfametoxazol en pacientes con neumonía por *P. jiroveci* y con uso de múltiples drogas antirretrovirales altamente activas, la incidencia de esta neumonía presenta una tendencia a la disminución; en 1985 la incidencia era de 50% para 1991 se reportó un 25%.³⁹

La forma de transmisión e infección permanece incierta, sin embargo, en un estudio realizado en España se encontró un mayor número de casos en invierno con una clara incidencia relacionada a la estación y del clima.⁴⁰ Las tasas de infección concomitante de *Pneumocystis jiroveci* y tuberculosis es alta, llegando a ser del rango del 25-80% en países en vías de desarrollo.⁴¹

Dentro de los factores de riesgo para desarrollar neumonía por *P. jiroveci* se encuentran:

- Historia previa de neumocistosis.
- Conteo de linfocitos CD4+ debajo de 200 células/ μ L.
- Pacientes infectados con VIH con moniliasis bucal o fiebre persistente.
- Pacientes sin profilaxis con trimetoprim- sulfametoxazol.⁴²

Al inicio de su descubrimiento, *Pneumocystis jiroveci* fue considerado como un protozoario, en estudios recientes de RNA ribosomal ha mostrado una mayor similitud con los hongos, por lo cual ha sido reclasificado en este grupo.⁴³ *P. jiroveci* tiene formas extra e intraquísticas, los cuales son ovales o redondeados, de aproximadamente 5 a 8 μ de diámetro y contienen de 4 a 8 organismos dentro del quiste. Los esferozoitos son nucleados y miden aproximadamente entre 1 y 2 μ de diámetro. Las formas extraquísticas miden de 2 a 5 μ de diámetro; es un organismo pleomórfico y núcleo excéntrico, se tiñen con ácido peryódico de Schiff.

Al parecer la infección inicial se presenta durante la infancia; sin embargo, investigadores de los Institutos Nacionales de Salud de los EUA. Examinaron 25 pacientes asintomáticos infectados por VIH con *P. jiroveci* usando inducción de esputo y fibrobroncoscopia, y no encontraron evidencia de infección. Este dato apoya la teoría de infecciones recientes al momento del desarrollo de la neumonía.⁴⁴

La presentación clínica es insidiosa, con síntomas respiratorios leves al inicio, como la tos seca, disnea y fiebre, progresan en severidad durante el transcurso de semanas o meses. Al examen físico se encuentra a un paciente febril, taquipneico y con pocos o nulos hallazgos a la exploración del tórax como estertores.

Las características radiológicas de la neumonía por *P. jiroveci* son diversos, los más comunes son:

- Opacidades diseminadas, bilaterales de aspecto intersticial,
- Llenado alveolar,
- Quistes únicos o múltiples, pequeños o grandes en tamaños, siendo éstos los de mayor riesgo de neumotórax (10-20% de los casos).⁴⁵
- Aproximadamente un 15% de los pacientes con neumonía leve pueden presentar una radiografía de tórax normal, en los cuales la TAC de tórax puede presentar áreas en vidrio despulido y observarse los vasos engrosados en el septo interlobular.^{46,47}

Dentro de las alteraciones en los exámenes de laboratorio se encuentran:

- Anemia y linfopenia,
- Lactato deshidrogenasa sérica arriba de 350 UI/L; examen de laboratorio que ser utilizada como un factor pronóstico y de evolución, posterior al inicio del tratamiento específico,
- Hipoxemia con gradiente alvéolo-arterial aumentado, hipocapnia, alcalosis respiratoria y DLCO disminuido.
- Una medición de presión arterial de oxígeno normal no excluye el diagnóstico de neumonía por *P. jiroveci*.^{48,49}

El diagnóstico definitivo se realiza al visualizar en muestras de secreciones bronquiales los organismos causales con tinción de azul o de toluidina, metenamina de plata y/o inmunofluorescencia para *P. jiroveci*.⁵⁰

El tratamiento de elección en los pacientes con neumonía por *P. jiroveci* es trimetoprim- sulfametoxazol (Figura 1).

Cryptococcus neoformans

Aproximadamente un cuarto a un tercio de los pacientes que presentan enfermedad por *C. neoformans* presentan afección pulmonar expresada clínicamente con disnea y tos.⁵¹ La puerta de entrada de *C. neoformans* al cuerpo humano es por el pulmón y muchos pacientes desarrollan infección silente pulmonar.

La neumonía por *C. neoformans* puede ser asintomático o rápidamente progresiva, se manifiesta con tos pro-

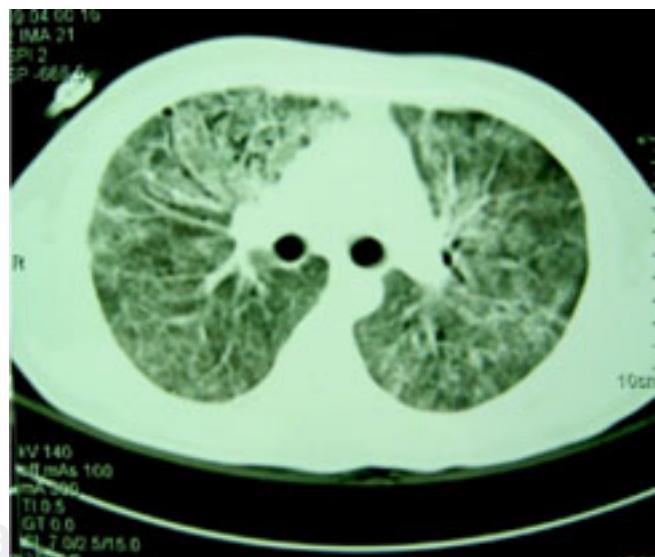


Figura 1. Tomografía de tórax de alta resolución en su ventana para parénquima pulmonar, donde se observa un patrón de vidrio despulido bilateral, algunas áreas de llenado alveolar con broncograma aéreo e infiltrado micronodular, diagnóstico microbiológico *P. jiroveci*.

ductiva, disnea y dolor pleurítico, la cefalea puede ocurrir con afección meníngea concomitante. Los hallazgos radiológicos más frecuentes son opacidades localizadas o diseminadas de aspecto intersticial, lesiones nodulares, imagen de llenado alveolar, cavitaciones, masas pulmonares, derrame pleural y adenopatías mediastinales.^{52,53} *C. neoformans* es una enfermedad oportunista con relativa baja virulencia y debe ser considerado en pacientes en etapa avanzada de la infección por VIH.

La detección de antígeno para *Cryptococcus neoformans* en suero es una prueba rápida y sensible; el diagnóstico definitivo se realiza por medio del cultivo del hongo procedente de especímenes respiratorios. En todos los pacientes que son diagnosticados como enfermedad criptocócica pulmonar se debe descartar infección del sistema nervioso central.⁵⁴ El tratamiento de elección es anfotericina B.

Histoplasma capsulatum

Es un hongo dimórfico que vive en el suelo y es importante causa de neumonía y enfermedad diseminada en pacientes con infección por VIH que habitan áreas endémicas. La enfermedad ocurre como consecuencia de una exposición exógena, epidemia o reactivación de una infección latente; el primer paso en el desarrollo de la infección por *H. capsulatum* es la aspiración de las microconidias del hongo, que avanzan hasta las vías aéreas distales y el alvéolo, donde se convierte en la forma infectante y provoca una zona de neumonitis, posteriormente se disemina a los ganglios linfáticos regionales y los órganos del sistema reticuloendotelial.⁵⁵

La presentación clínica inicial se desarrolla 2 a 3 semanas de la entrada del hongo y ésta puede ser de evolución crónica o subaguda y los síntomas constitucionales más frecuentes son fiebre, disminución de peso y alteraciones hematológicas, y son más frecuentes que las manifestaciones pulmonares. Es poco frecuente encontrar una afección pulmonar aislada en infecciones por *H. capsulatum* en pacientes infectados por VIH, generalmente son infecciones diseminadas.⁵⁶ Las manifestaciones pulmonares se expresan en el 50% de los pacientes, los hallazgos radiológicos más frecuentes son opacidades diseminadas, reticulonodulares o alveolares. Linfadenopatías calcificadas en mediastino son poco frecuentes en pacientes con grave deterioro del sistema inmune.⁵⁶ Se ha descrito un síndrome similar a la septicemia acompañado de hipotensión, coagulopatía y falla multiorgánica en el 10-20% de los pacientes infectados por *H. capsulatum*.

El diagnóstico definitivo se realiza por cultivo del hongo en sangre, médula ósea y/o lavado bronquioloalveolar en aquellos pacientes con manifestaciones pulmonares, el tiempo de crecimiento en un medio de cultivo puede tardar hasta 6 semanas, un diagnóstico presuntivo y el

inicio del tratamiento con anfotericina B se encuentran justificados. Se puede diagnosticar histopatológicamente con la visualización del hongo en especímenes pulmonares teñidos con ácido peryódico de Schiff o metenamina de plata (tinción de Gomori). La demostración del antígeno en orina o suero y la detección de anticuerpos contra el hongo pueden ayudar en la sospecha diagnóstica. La mayoría de casos de infecciones diseminadas producidas por *H. capsulatum* en pacientes infectados por VIH se presenta con conteos de CD4+ menores de 50 células/ μ L^{55,56} (Figuras 2a y 2b).

Aspergillus fumigatus

A pesar de ser un muy importante patógeno en pacientes inmunocomprometidos, la aspergilosis es relativamente poco frecuente en pacientes infectados por VIH; sin embargo aspergilosis invasiva y aspergilosis bronquial obstructiva han sido descritas como complicaciones tardías del síndrome de inmunodeficiencia humana.⁵⁷

La presentación clínica es inespecífica y los hallazgos radiológicos que se han descrito son:

- En aspergilosis pulmonar invasiva predominan las cavitaciones pulmonares, nódulos y opacidades diseminadas y lesiones basadas en la pleura;
- En aspergilosis bronquial obstructiva se pueden observar opacidades intersticiales en lóbulos inferiores y superiores secundarios a atelectasia por impactación mucoide.
- Aspergiloma pulmonar, debido a colonización de una lesión cavitada previa causada por *P. jiroveci* o tuberculosis.²⁷

El diagnóstico se confirma por cultivo de muestras procedentes de lavado bronquioloalveolar y/o biopsia torácica de las lesiones pulmonares.⁵⁷ La mayoría de los pacientes que presentan infecciones pulmonares por *A. fumigatus* poseen conteos de CD4+ menores de 50 células/ μ L⁵⁸ (Figuras 3a y 3b).

Coccidioides immitis

Coccidioidomicosis es una enfermedad causada por un hongo dimórfico que vive en el suelo de zonas áridas y causa una enfermedad devastadora en pacientes infectados por VIH. El hongo es endémico en la zona del norte de México y sur de Norteamérica. Las artrosporas son aerosolizadas al momento de romperse, después de la inhalación y depósito de las esférulas dentro de los alvéolos se transforman en miles de endosporas.

Se presenta en forma diseminada y generalmente se acompaña de meningitis.⁵⁹ Por lo general los pacientes

poseen conteos de CD4+ menores a 50 células/ μ L. La presentación clínica es inespecífica, caracterizada por: fiebre, escalofríos, sudoraciones nocturnas y pérdida de peso, a la exploración física se auscultan estertores, linfadenopatías en un 24% y esplenomegalia en menos del 10% de los casos.⁶⁰ Los hallazgos radiológicos más frecuentes son opacidades diseminadas reticulonodulares, opacidades localizadas, nódulos múltiples o únicos, cavitaciones, derrame pleural y linfadenopatías mediastinales.⁶⁰ El diagnóstico se realiza por el aislamiento del hongo en un medio de cultivo adecuado (Figura 4).

Mycobacterium tuberculosis

La tuberculosis es la mayor complicación oportunista que afecta a los pacientes infectados por VIH a nivel mundial, especialmente por lo universal de la presencia de esta micobacteria alrededor del mundo. *M. tuberculosis* es transmitido de persona a persona.

El riesgo de desarrollar una tuberculosis de reactivación en una persona sin infección por VIH es del 5% durante toda su vida; sin embargo, en un paciente infectado



Figura 2a. Paciente de 31 años de edad con diagnóstico de infección por VIH, enfermedad respiratoria caracterizada por disnea, tos seca, alteraciones dermatológicas en forma de pápulas eritematosas sin prurito y anomalías hematológicas como pancitopenia. Cuadro confirmado de histoplasmosis diseminada.

por VIH el riesgo se eleva hasta 7-10% por año.⁶¹ El impacto de la infección dual entre infección por VIH y tuberculosis es de mucha importancia por el deterioro que pueden provocar ambas al paciente infectado por VIH.

La infección por *M. tuberculosis* se puede presentar con cualquier nivel de linfocitos T CD4+, lo que varía es la presentación clínica y radiológica de la tuberculosis dependiendo del grado de inmunocompromiso del paciente. Existen diferencias notables en cuanto a las manifestaciones de la tuberculosis según las etapas de la infección por VIH; en etapas tempranas de la infección (conteo de linfocitos T CD4+ arriba de 500 células/ μ L) las pruebas dérmicas con derivado proteico purificado (PPD) pueden ser positivas (se considera positivo con lecturas mayores de 5 mm de induración en este grupo de pacientes), la distribución de las lesiones pulmonares son más frecuentes en los lóbulos superiores. Es común la cavitación, es poco frecuente la presencia de linfadenopatías y la tuberculosis extrapulmonar se presenta en 10-15%.

En contraste, en las etapas tardías de la infección (conteo de linfocitos T CD4+ debajo de 200 células/ μ L) las pruebas dérmicas con PPD pueden ser negativas, la distribución de las lesiones pulmonares se pueden presentar en lóbulos inferiores y medios, y no es frecuente la cavitación. Las linfadenopatías son comunes y la tuberculosis extrapulmonar se puede presentar en más del 50% de los casos.⁶²

En los pacientes en etapas tempranas los hallazgos radiológicos son similares a los encontrados en los pa-

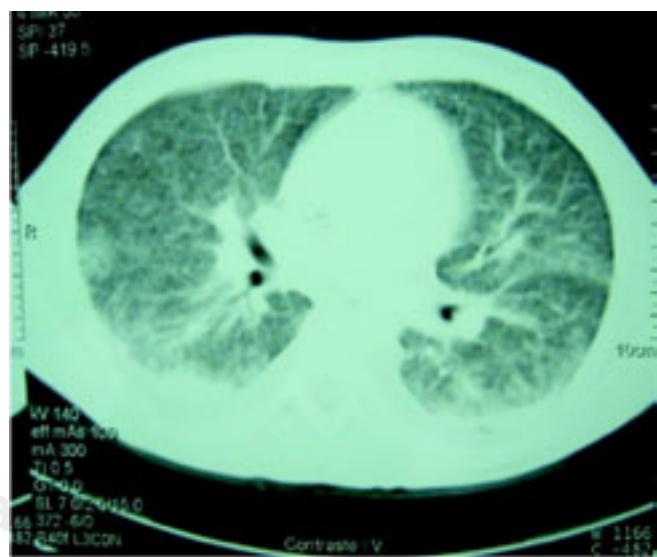


Figura 2b. Tomografía de alta resolución para parénquima pulmonar del paciente anterior, observe los infiltrados micronodulares bilaterales y algunas áreas de llenado alveolar bilateral. Diagnóstico de histoplasmosis.

cientes inmunocompetentes, las opacidades se localizan en los lóbulos superiores y se pueden acompañar de cavitaciones. En los pacientes con etapas tardías se pueden encontrar opacidades diseminadas en forma bilateral, patrones miliares, derrame pleural, tuberculosas y con hallazgos frecuentes en otros órganos o linfadenopatías, el cuadro clínico y radiológico se vuelve menos característico, por lo que la sospecha clínica es importante para instaurar un tratamiento empírico en estos pacientes.⁶³

El diagnóstico definitivo se realiza mediante el cultivo del *M. tuberculosis* en cualquier espécimen de tejido o fluido. El tratamiento es idéntico al de los pacientes inmunocompetentes, con leves modificaciones relacionadas al tiempo de tratamiento y profilaxis (Figuras 5 y 6).

Mycobacterium avium intracellulare

La patogénesis de la infección diseminada por *Mycobacterium avium intracellulare* (MAC) es poco entendida. Se piensa que se adquiere de novo del microorganismo, el cual habita en el medio ambiente. La puerta de entrada

es frecuentemente por el tracto gastrointestinal y ocasionalmente por el pulmón.^{64,65} La presentación clínica más frecuente es la forma diseminada de la infección con fiebre, sudoraciones nocturnas, fatiga, anorexia, pérdida de peso, dolor abdominal, diarrea crónica, hepatomegalia, linfadenopatías incluyendo mediastinales, los síntomas respiratorios son raros.⁶⁶ Más del 95% de los casos de MAC se presentan con niveles de CD4+ menores a 50 células/ μ L. La radiografía de tórax es generalmente normal, en ocasiones se puede presentar con neumonía localizada y lesiones endobronquiales de ubicación submucosa, el aspecto macroscópico es descrito como lesiones "aperladas"⁶⁷ (Figura 7).

El cultivo de *Mycobacterium avium complex* (MAC) puede realizarse por medio de muestras biológicas procedentes de diferentes sitios; por ejemplo, sangre, médula ósea, hígado, o nódulos linfáticos; es menos frecuente aislarlo de secreciones bronquiales o de especímenes de tejido pulmonar; la sensibilidad del hemocultivo en una infección diseminada por MAC es del 86-98% de los casos.⁶⁸ El tratamiento de elección es claritromicina y etambutol.

Mycobacterium kansasii

Antes del inicio de la epidemia de VIH la incidencia de infecciones y enfermedades producidas por *M. kansasii* era poco común. La incidencia de esta enfermedad se ha incrementado en EUA.⁶⁹ No se ha documentado transmisión de persona a persona. En forma similar a la tuberculosis, *M. kansasii* se puede presentar con cualquier nivel



Figura 3a. Paciente hombre de 42 años de edad hospitalizado en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER) con diagnóstico de infección por VIH y micetoma pulmonar secundario a *Aspergillus sp.* clínicamente se presentó como cuadro de hemoptisis masiva.

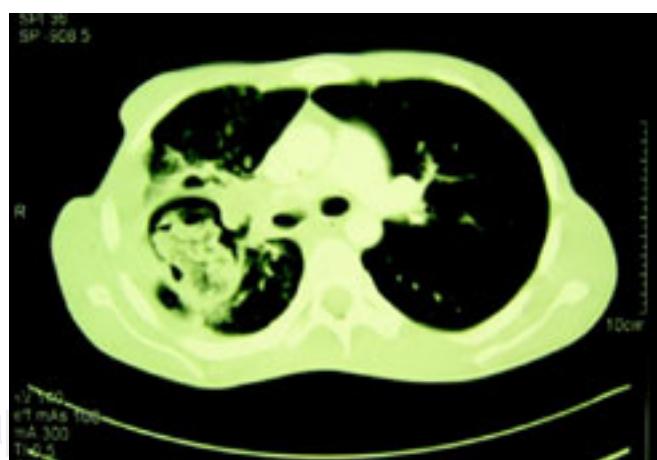


Figura 3b. Tomografía axial computada de tórax en su ventana para mediastino del paciente anterior, donde se observa la lesión cavitada y la presencia de un micetoma causado por *Aspergillus sp.*

de linfocitos CD4+. Los síntomas clínicos incluyen: fiebre, tos productiva, disnea y pérdida de peso, fatiga y sudoraciones nocturnas; se ha reportado dolor torácico y hemoptisis en muy pocos casos.⁷⁰ A la exploración física del tórax se encuentran frecuentemente sibilancias y estertores. A nivel extrapulmonar encontramos linfadenopatías cervicales, hepatosplenomegalia y lesiones cutáneas.⁷⁰ En una serie de 49 pacientes infectados con *M. kansasii*, se han observado los siguientes hallazgos radiológicos: opacidades de llenado alveolar (55%), opacidades intersticiales (22%), cavitaciones (22%), masas pulmonares (8%), radiografía de tórax normal (8%).⁷⁰ El tratamiento es similar al de la tuberculosis.

Neumonía bacteriana

Las bacterias causales de neumonía bacteriana en los pacientes infectados por VIH son *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus* sp. La presentación clínica es similar a los pacientes inmunocompetentes que desarrollan neumonía bacteriana. Este tipo de neumonía se puede presentar en el transcurso de toda la evolución de la enfermedad por VIH; sin embargo, conforme disminuye el nivel de linfocitos T CD4+ la tasa de neumonía y el desarrollo de bacteriemia aumenta y correlaciona con el incremento de la severidad del cuadro neumónico. La tasa de

neumonía bacteriana es 100 veces mayor que en la población VIH negativa.⁷¹ Las características clínicas más frecuentes son: fiebre (90-100%), tos productiva (90-100%), disnea (45-75%), dolor pleurítico (50-70%), el inicio de los síntomas es agudo de 3-5 días de evolución y a la exploración física se encuentran signos de síndrome de consolidación pulmonar o derrame pleural, el estado del paciente es tóxico y el conteo de leucocitos es elevado



Figura 5. Paciente hombre de 23 años de edad con infección por VIH documentada, conteo de CD4+ de 565 células/ μ L, se observan lesiones cavitadas en lóbulo superior izquierdo y opacidad de llenado alveolar en lóbulo superior derecho, se confirmó tuberculosis pulmonar activa.



Figura 4. Paciente hombre de 32 años de edad con infección por VIH documentada, conteo de CD4+ de 35 células/ μ L y antecedente de residir cerca del desierto de Sonora, al norte de México. Se observan opacidades micronodulares bilaterales y ensanchamiento mediastinal; el diagnóstico definitivo fue coccidioidomicosis.



Figura 6. Paciente de 28 años de edad con infección documentada por VIH, antecedente de tuberculosis pulmonar hace 2 años, observe las lesiones cavitadas bilaterales.

con desviación a la izquierda.⁷² Las características radiológicas más importantes son opacidades de llenado alveolar (54%), opacidades intersticiales (17%), opacidades nodulares (10%) y solamente 1% con lesiones pulmonares cavitadas.⁷³ El diagnóstico es similar al realizado en pacientes inmunocompetentes con neumonía bacteriana y el cultivo de la expectoración y la tinción de

Gram inicial son importantes para orientar el tratamiento antimicrobiano, los hemocultivos deben de ser realizados rutinariamente, debido a la mayor frecuencia de bacteremia y sepsis. La realización de toracocentesis en los pacientes que desarrollan derrame pleural siempre debe cultivarse para bacterias, hongos y micobacterias. Los principios del tratamiento de la neumonía adquirida en la

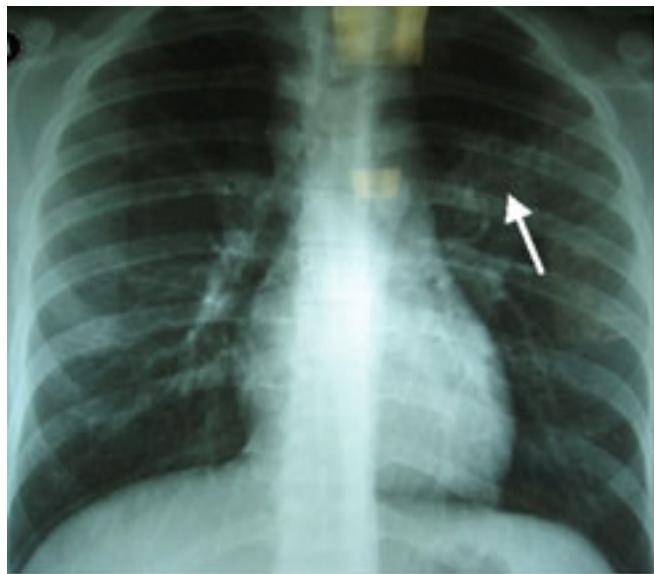


Figura 7. Paciente hombre de 23 años de edad con infección documentada por VIH, febrículas, diaforesis nocturna en radiografía de tórax con opacidad de llenado alveolar en lóbulo superior izquierdo y en el estudio fibrobroncoscópico se observan lesiones submucosas de apariencia "aperladas", cultivo positivo para *Mycobacterium avium* intracellulare.

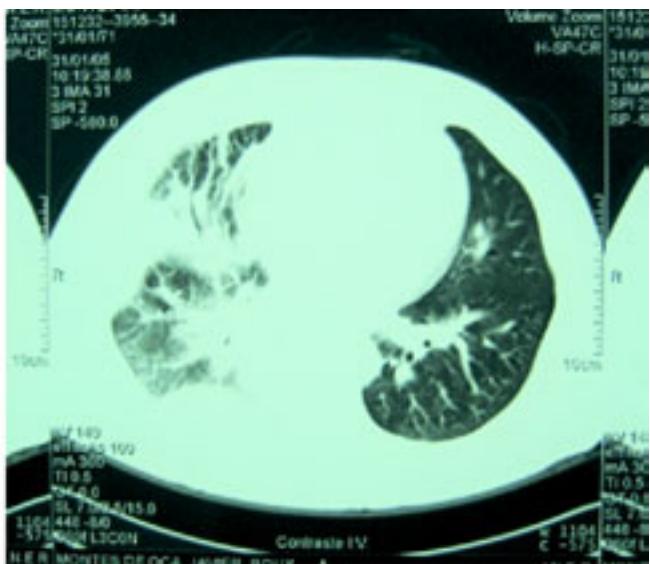
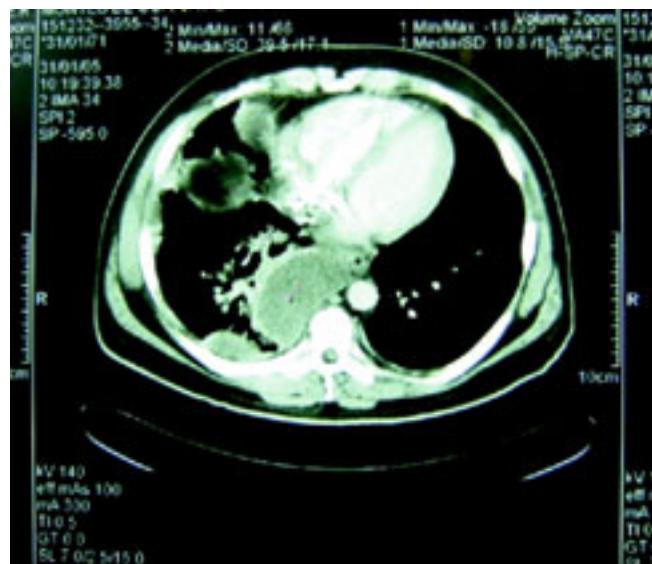


Figura 8. Paciente hombre de 34 años de edad con infección documentada por VIH y neumonía bacteriana complicada con empiema loculado.

comunidad en los pacientes infectados por VIH son los mismos que para el resto de la población^{74,75} (Figura 8).

REFERENCIAS

1. Wallace JM, Hansen NI, Lavange L, et al. Respiratory disease trends in the pulmonary complications of HIV infection study cohort. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 155-172.
2. Masur H, Michelis MA, Greene JB, et al: An outbreak of community –acquired *Pneumocystis carinii* pneumonia: Initial manifestation of cellular immune dysfunction. *N Engl J Med* 1981; 305: 1431-1438.
3. Barre-Sinoussi F, Chermann JC, Rey F, et al: Isolation of a T-Lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science* 1983; 220: 868-871.
4. Popovic M, Sarnagdharan MG, Read E, Gallo RC. Detection, isolation, and continuous production of cytopathic retroviruses (HTLV-III) from patients with AIDS and pre-AIDS. *Science* 1984; 224: 497-500.
5. Palella FJ, Delaney MS, Moorman AC, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1998; 338: 853-860.
6. Informe de la Organización de las Naciones Unidas sobre el SIDA. www.unaids.org 2004.
7. Edelman AS, Zolla-Pazner S. AIDS: A syndrome of immune dysregulation, dysfunction, and deficiency. *FASEB J* 1989; 3: 22-30.
8. Staprans SI, Feinberg MB. Natural history and immunopathogenesis of HIV-1 disease. In: Sande MA, Volberding PA (eds): *The Medical Management of AIDS* (5th ed). Philadelphia: WB Saunders, 1997: 29-55.
9. Beck JM, Shellito J. Effects of human immunodeficiency virus on pulmonary host defenses. *Semin Respir Infect* 1989; 4: 75-84.
10. Agostini C, Semenzato G. Immunologic effects of HIV in the lung. *Clin Chest Med* 1996; 17: 633-645.
11. Lane HC, Masur H, Edgar LC, et al. Abnormalities of B-cell activation and immunoregulation in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1983; 309: 453-458.
12. Hanson DL, Chu SY, Farizo KM, et al. Distribution of CD4+ T lymphocytes at diagnosis of acquired immunodeficiency syndrome-defining and other human immunodeficiency virus-related illnesses. The adult and adolescent Spectrum of HIV Disease Project Group. *Arch Inter Med* 1995; 155: 1537-1542.
13. Wallace JM, Hansen NI, Lavange L, Glassroth J, Browdy BL, Rosen MJ, Kvale PA, Mangura BT, Reichman LB, Hopewell PC. Respiratory disease trends in the Pulmonary Complications of HIV Infection Study cohort. Pulmonary Complications of HIV Infection Study Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155(1): 72-80.
14. Levine SJ. Diagnosing pulmonary infections in HIV-positive patients' part 1: Epidemiology, etiology and evaluation. *Infect Med* 1999; 16(10): 637-650.
15. Rosen MJ. Overview of pulmonary complications. *Clin Chest Med* 1996; 17: 621-631.
16. Masur H, Ognibene FP, Yarchoan R, et al. CD4 counts as predictors of opportunistic pneumonia in human immunodeficiency virus type 1. *Ann Inter Med* 1989; 111: 223-231.
17. Hirschtick RE, Glassroth J, Jordan MC, et al. Bacterial pneumonia in persons infected with the human immunodeficiency virus. *N Engl J Med* 1995; 333: 845-851.
18. Phair J, Muñoz A, Detels R, et al. The risk of *Pneumocystis carinii* pneumonia among men infected with human immunodeficiency virus type-1. *N Engl J Med* 1990; 322: 161-165.
19. Stansell JD, Osmond DH, Charlebois E, et al. Predictors of *Pneumocystis carinii* pneumonia in HIV-infected persons. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 60-66.
20. White DA. Pulmonary complications of HIV-associated malignancies. *Clin Chest Med* 1996; 17: 755-761.
21. Denning DW, Follansbee SE, Scolaro M, et al. Pulmonary aspergillosis in the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1991; 324: 654-662.
22. Wicky S, Cartei F, Mayor B, et al. Radiological findings in nine AIDS patients with *Rhodococcus equi* pneumonia. *Eur Radiol* 1996; 6: 826-830.
23. Nelson JE, Forman M. Hemoptysis in HIV-infected patients. *Chest* 1996; 110: 737-743.
24. Huang L, Stansell JD. Pulmonary complications of human immunodeficiency virus infection. Respiratory manifestations of extrapulmonary disorders, section Q. *Textbook of respiratory medicine*, third edition 2000, W.B. Saunders Company.
25. Huang L, Stansell JD. AIDS and the lung. *Med Clin North Am* 1996; 80: 775-801.
26. Schneider RF, Hansen NI, Rosen MJ, et al. Lack of usefulness of radiographic screening for pulmonary disease in asymptomatic HIV-infected adults. Pulmonary Complications of HIV infection study group. *Arch Intern Med* 1996; 156: 191-195.
27. Davies SF, Sarosi GA. Fungal pulmonary complications. *Clin Chest Med* 1996; 17: 725-744.
28. Naidich DP, McGuineness G. Pulmonary manifestations of AIDS. CT and radiographic correlations. *Radiol Clin North Am* 1991; 29: 999-1017.
29. Lee VW, Rosen MP, Baum A, et al. AIDS-related Kaposi sarcoma: findings on thallium-201 scintigraphy. *Am J Roentgenol* 1998; 151: 1233-1235.
30. NgVL, Gartner I, Weymouth LA, et al. The use of mucolyzed induced sputum for the identification of pulmonary pathogens associated with human immunodeficiency virus infection. *Arch Pathol Lab Med* 1989; 113: 488-493.
31. Hopewell PC. Impact of human immunodeficiency virus infection on the epidemiology, clinical features, management, and control of tuberculosis. *Clin Infect Dis* 1992; 15: 540-547.
32. Finch D, Beaty CD. The utility of a single sputum specimen in the diagnosis of tuberculosis. Comparison between HIV-infected and non-HIV infected patients. *Chest* 1997; 111: 1174-1179.

33. Broaddus C, Dake MD, Stulbarg MS, et al. Bronchoalveolar lavage and transbronchial biopsy for the diagnosis of pulmonary infections in the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Intern Med* 1985; 102: 747-752.
34. Dutz W. *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Pathol Annu* 1970; 5: 309-41.
35. Young LS. Introduction and historical perspective. In: Young LS, ed. *Pneumocystis carinii* pneumonia. New York: Marcel Dekker, 1984: 1-6.
36. Armengol CE. A historical review of *Pneumocystis carinii*. *JAMA* 1995; 273(9): 747, 750-1.
37. Walzer PD, Perl DP, Krogstad DJ, et al. *Pneumocystis carinii* pneumonia in the USA: epidemiologic, diagnostic, and clinical features. In: Robbins JB, DeVita VU Jr, Dutz W, eds. *Symposium on Pneumocystis carinii* pneumonia. Bethesda, MD: Dept. of Health, Education and Welfare, 1976. National Cancer Institute monograph no. 43. DHEW publication no. NIH 76:930.
38. Update: acquired immunodeficiency syndrome—United States. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1985; 34(18): 245-8.
39. Hoover DR, Saah AJ, Bacellar H, Phair J, Detels R, Anderson R, Kaslow RA. Clinical manifestations of AIDS in the era of pneumocystis prophylaxis. *Multicenter AIDS Cohort Study*. *N Engl J Med* 1993; 329(26): 1922-6.
40. Varela JM, Regordan C, Medrano FJ, Respaldiza N, De la Horra C, Montes-Cano MA, Calderon EJ. Climatic factors and *Pneumocystis jiroveci* infection in southern Spain. *Clin Microbiol Infect* 2004; 10(8): 770-2.
41. Fisk DT, Meshnick S, Kazanjian PH. *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients in the developing world who have acquired immunodeficiency syndrome. *Clin Infect Dis* 2003; 36(1): 70-8.
42. Powderly WG. Recent advances in opportunistic infection prophylaxis. In: Abstracts of the XI International Conference on AIDS. Vancouver, Canada. Abstract Tu B 1996: 532.
43. Stringer JR. Pneumocystosis. *Int J Med Microbiol* 2002; 292(5-6): 391-404.
44. Ognibene FP, Masur H, Suffredini AF. Asymptomatic human immunodeficiency virus (HIV) seropositive individuals have bronchoscopic evidence of interstitial pneumonitis (IP) but no *Pneumocystis carinii* (PC). In: Programs and abstracts of 28th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Washington, DC: American Society of Microbiology, 1988; 1115.
45. Sandhu JS, Goodman PC. Pulmonary cysts associated with *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with AIDS. *Radiology* 1989; 173: 33-35.
46. Levine SJ, White DA. *Pneumocystis carinii*. *Clin Chest Med* 1988; 9: 395-423.
47. Meduri GU, Stein DS. Pulmonary manifestations of acquired immunodeficiency syndrome. *Clin Infect Dis* 1992; 14: 98-113.
48. Zaman MK, White DA. Serum lactate dehydrogenase levels and *Pneumocystis carinii* pneumonia: diagnostic and prognostic significance. *Am Rev Resp Dis* 1988; 137: 796-800.
49. Smith DE, McLuckie A, Wyatt J, et al. Severe exercise hypoxemia with normal or near-normal X-rays: a feature of *Pneumocystis carinii* infection. *Lancet* 1988; 2: 1049.
50. Kovacs IA, Ng VL, Masur H, et al. Diagnosis of *Pneumocystis carinii* pneumonia: improved detection in sputum with use of monoclonal antibodies. *N Engl J Med* 1988; 318: 589-593.
51. Chuck SL, Sande M. Infections with *Cryptococcus neoformans* in the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1989; 321: 794-799.
52. Clarck RA, Greer D, Atkinson W, et al. Spectrum of *Cryptococcus neoformans* infection in 68 patients infected with human immunodeficiency virus. *Rev Infect Dis* 1990; 12: 768-777.
53. Cameron ML, Barlett JA, Gallis HA, Waskin HA. Manifestations of pulmonary cryptococcosis in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Rev Infect Dis* 1991; 13: 64-67.
54. Barlett JG. Medical management of HIV infection. Baltimore: Johns Hopkins University Press, 1999.
55. Wheat LJ, Connolly-Stringerfield PA, Baker RL, et al. disseminated histoplasmosis in the acquired immune deficiency syndrome: clinical finding, diagnosis and treatment, and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1990; 69: 361-374.
56. Johnson PC, Khordori N, Najjar AF, et al. Progressive disseminated histoplasmosis in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Med* 1988; 85: 152-158.
57. Denning DW, Follansbee SE, Scolaro M, et al. Pulmonary aspergillosis in the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1991; 324: 654-662.
58. Staples CA, Kang EY, Wright JL, et al. Invasive pulmonary aspergillosis in AIDS: Radiographic, CT, and pathologic finding. *Radiology* 1995; 196: 409-414.
59. Stevens DA. Coccidioidomycosis. *N Engl J Med* 1995; 332: 1077-1082.
60. Singh VR, Smith DK, Lawerence J, et al: Coccidioidomycosis in patients infected with human immunodeficiency virus: Review of 91 cases at a single institution. *Clin Infect Dis* 1996; 23: 563-568.
61. Selwyn PA, Hartel D, Lewis VA, et al. A prospective study of the risk of tuberculosis among intravenous drug users with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1989; 320: 545-550.
62. Murray JF. Curse duet: HIV infection and tuberculosis. *Respiration* 1990; 57: 210-220.
63. Greenberg SD, Farger D, Suster B, et al. Active pulmonary tuberculosis in patients with AIDS: spectrum of radiographic findings (including a normal appearance). *Radiology* 1994; 193: 115-119.
64. Horsburgh CR Jr, Metchock BG, McGowan JE Jr, et al: Clinical implications of recovery of *Mycobacterium avium* complex from the stool or respiratory tract of HIV-infected individual. *AIDS* 1992; 6: 512-514.
65. Chin DP, Hopewell PC, Yajko DM, et al. *Mycobacterium avium* complex in the respiratory or gastrointestinal tract and the risk of *M. avium* complex bacteremia in patients with human immunodeficiency virus infection. *J Infect Dis* 1994; 169: 289-295.
66. Horsburgh CR Jr. *Mycobacterium avium* complex infection in the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1991; 324: 1332-1338.

67. Packer SJ, Cesario T, Williams JH Jr. *Mycobacterium avium* complex infection presenting as endobronchial lesions in immunosupressed patients. *Ann Intern Med* 1988; 109: 389-393.
68. Chin DP, Hopewell PC. Mycobacterial complications of HIV infection. *Clin Chest Med* 1996; 17: 697-711.
69. Wallace RJ, Glassroth J, Griffith DE, et al. Diagnosis and treatment of disease caused by nontuberculous mycobacteria. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: S1-S25.
70. Witzig RS, Fazal BA, Mera RM, et al. Clinical manifestations and implications of coinfection with *Mycobacterium kansasii* and human immunodeficiency virus type-1. *Clin Infect Dis* 1995; 21: 77-85.
71. Daley CL. Bacterial pneumonia in HIV-infected patients. *Semin Respir Infect* 1993; 8: 104-115.
72. Noskin GA, Glassroth J. Bacterial pneumonia associated with HIV-1 infection. *Clin Chest Med* 1996; 17: 713-723.
73. Selwin PA, Pumerantz AS, Durante A, et al. Clinical predictors of *Pneumocystis carinii* pneumonia, bacterial pneumonia and tuberculosis in HIV-infected patients. *AIDS* 1998; 12: 885-893.
74. Mundy LM, Auwaerter PG, Oldach D, et al. Community – acquired pneumonia: Impact of immune status. *Am J Respir Crit Care* 1995; 152: 1309-1315.
75. Feldman C, Glatthaar M, Morar R, et al. Bacteremic pneumococcal pneumonia in HIV-seropositive and HIV-seronegative adults. *Chest* 1999; 116: 107-114.

