

Alergia, Asma e Inmunología Pediátricas

Volumen
Volume **13**

Número
Number **1**

Enero-Abril
January-April **2004**

Artículo:

Trabajos Libres

Derechos reservados, Copyright © 2004:
Colegio Mexicano de Alergia, Asma e Inmunología Pediátrica, 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



Anergia de células T

Schwartz RH

Institución/es participante/s en la investigación:
Laboratory of Cellular and Molecular Immunology,
National Institutes of Health, Bethesda, EE.UU.
J Allergy Clin Immunol-01-AUG-2002; 110(2): 189-98
Review; Review, Academic

Nomenclatura: El término anergia fue propuesto por Von Pirquet en 1908 para describir el estado de falta de reactividad cutánea a la tuberculina en sujetos infectados por el virus del sarampión. En 1980, se utilizó esta denominación en un estado de inactivación funcional de células B en respuesta a antígenos. Debido a que en este último caso, la falta de respuesta se limitaba a un antígeno en particular, se sugirió el nombre de anergia clonal para distinguir la situación de la falta inespecífica de reactividad en el contexto de infecciones virales. Posteriormente, este término se empleó en situaciones en las cuales una determinada presentación antigenérica afecta la síntesis de interleuquina (IL) 2 y la proliferación. Hacia inicios de la década de los 90, este aspecto de la inmunología despertó enorme interés y se realizaron múltiples investigaciones destinadas a comprender los fenómenos moleculares responsables de la inactividad funcional de los linfocitos. Actualmente se considera que la anergia de células T es un mecanismo de tolerancia, por el cual los linfocitos permanecen inactivos funcionalmente durante períodos prolongados. Si bien la sobrevida de las células que entran en anergia no es la normal, es mucho mayor que la de células que han iniciado el proceso de apoptosis. Asimismo, aunque algunos de los pasos bioquímicos que participan en la apoptosis inducida por antígeno y en la anergia se superponen, la activación de caspasas no tiene lugar durante la anergia. Este estado *per se* es autónomo de la célula aun cuando en su inducción hayan participado otras células regulatorias. El mantenimiento del estado de anergia puede requerir o no la persistencia del antígeno y puede de ser o no reversible con el agregado de IL-2. En algunos casos, la síntesis de ciertas citoquinas –como IL-10– se asocia con un estado anérgico que actúa en forma sinérgica para crear un fenotipo de regulación negativa. En sentido amplio, la anergia de células T puede de ser de dos categorías: detención del crecimiento o *anergia clonal* e inhibición generalizada de la función proliferativa y efectora que algunos grupos denominan *tolerancia adaptativa*. El primer tipo surge a partir de activa-

ción incompleta y por lo general se observa en células T previamente activadas, mientras que la tolerancia adaptativa comienza más a menudo en células nativas por estimulación en un ambiente sin las señales coestimuladoras necesarias o por una alta inhibición. Si bien las bases moleculares de cada uno de estos procesos sólo se comprenden en forma parcial, la evidencia parece indicar que son sustancialmente distintos. Aun así no puede descartarse la posibilidad de que ambos se den en forma simultánea en una misma célula bajo ciertas condiciones. **Anergia clonal de células T:** Inducción de anergia clonal. Puede inducirse en clones CD4+ sujetos a fuerte estimulación de los receptores específicos de células T (TCR) en ausencia de las señales de coestimulación o mediante la estimulación con un ligando de baja afinidad en presencia de señales coestimuladoras. En cualquiera de estas condiciones hay activación celular incompleta y débil, pero la síntesis de proteínas no se detiene. La vía que involucra el sistema CD28/B7 podría ser crucial en evitar la inducción de anergia y el paso crítico parece ser desde G1 a S. La interacción entre otras moléculas como la molécula de adhesión intercelular (ICAM-1) y el antígeno leucocitario (LFA-1) también parece ser importante. En este contexto, la expresión de B7-1, B7-2 y de moléculas del sistema mayor de histocompatibilidad (HLA) clase II en las células presentadoras de antígenos (APC) es esencial. De hecho, cuando las APC expresan HLA-II y B7-2 hay activación T completa, con proliferación y diferenciación. En cambio, cuando las APC expresan simultáneamente ICAM-1 y HLA-II se induce anergia clonal. La molécula ICAM-1 facilita la anergia al modificar el mecanismo de señalización a partir del TCR. La participación del receptor de inhibición CTLA-4 en la inducción de anergia es compleja. En células CD4+, la mayor parte de esta proteína se encuentra en el interior celular. Sin embargo, los anticuerpos antiCTLA-4 o la deficiencia genética del marcador no influyen en la inducción de anergia. Empero, en un modelo recientemente descrito, el CTLA-4 parecería intervenir en forma principal en la anergia T. De hecho, se comprobó que un porcentaje significativo de linfocitos CD4+ no entra en división luego de la estimulación con anticuerpos anti-CD3 y APC. No obstante, hay activación celular tal como lo demuestra la expresión del antígeno CD69. Los hallazgos en conjunto sugieren que el CTLA-4 es necesario para la interrupción de la proliferación celular, pero no para la inducción de anergia clonal. La interacción de B7/CD28 no siempre evita la inducción de

anergia y el estado no siempre es reversible con el agregado de IL-2. Hace tiempo se constató que la cinclosporina A bloquea la inducción de anergia, lo cual indica que el sistema de calcio/calmodulina y calcineurina es crítico. Además, el tratamiento de los clones celulares T con un ionóforo de calcio puede generar un estado transitorio de falta de respuesta que simula la anergia clonal. No obstante, a diferencia de lo que ocurre con anticuerpos antiTCR, la inducción tarda más y se asocia con supresión de la producción de todas las citoquinas y quemoquinas; el estado es reversible hacia el cuarto día. El factor nuclear de células T activadas (NFAT-1) podría ser importante en la inducción de este tipo de anergia. Debido a que los ionóforos de calcio usados en forma exclusiva no alcanzan para inducir anergia, deben estar involucrados otros procesos. La droga SB203580 –que bloquea la vía de la quinasa activada por mitógenos (MAP)– y el PD90859 que bloquea el sistema de la MAP/ERK (vía de la quinasa regulada extracelularmente) no evitan la inducción de anergia. El único fármaco que bloquea la inducción de anergia es un análogo de ATP que inhibe la actividad de la proteinquinasa C (PKC). Hasta la fecha, sólo se conformó la importancia de la vía del calcio/NFAT en la inducción de anergia. Mantenimiento de la anergia clonal. La anergia clonal en células T murinas se caracteriza por un patrón inusual de producción de citoquinas en respuesta a la estimulación del TCR, lo que sugiere un estado básicamente antiproliferativo. Al estimular nuevamente las células con APC y antígeno se ve una alteración profunda en la producción de IL-2 mientras que la de IL-4 e interferón (IFN) GAMMA prácticamente no se modifica. Sin embargo, aun cuando hay producción de IL-4, las células son incapaces de proliferar en presencia de dicha citoquina. El bloqueo parece ocurrir en la vía de la quinasa Ras/MAP y los resultados en conjunto sugieren que el mecanismo subyacente es la activación de una proteína que activa el guanosin trifosfato (GTP) y que mantiene el Ras en estado inactivo. Hace tiempo se demostró que la cantidad y actividad de la tirosinquinasa Fyn de la familia Src están elevadas en células T anérgicas, fenómeno que se observó en células murinas y humanas. Otro factor involucrado en la inducción del estado anérgico es el inhibidor del ciclo celular p27Kip1. Como se mencionó, la anergia es la detención del crecimiento y las drogas que inhiben la progresión del ciclo celular, como rapamicina, favorecen la inducción de anergia. Sin embargo, aunque se constató expresión excesiva de p27Kip1 en células anérgicas, la correlación no pudo confirmarse en mosín trifostato (GTP) y que mantiene el Ras en estado inactivo. Más aún, pudo inducirse anergia clonal en animales sin el gen de p2Kip1. Por lo tanto, hasta ahora no se confirmó la participación crucial de ninguna proteína como factor inductor de anergia. Debido a que la ciclo-

heximida bloquea la inducción de anergia se sospecha que al menos algunos factores anérgicos se sintetizan de nuevo durante el proceso.

Reversión del estado de anergia clonal. La exposición de CD4+ anérgicas a forbol éster y al ionóforo de calcio (PMA) e ionomicina se asocia con producción de IL-2 y proliferación normal. El PMA activa la PKC y facilita la activación del sistema de la quinasa MAP. Sin embargo, el PMA en combinación con la estimulación del TCR sólo reconstituye parcialmente la capacidad de proliferación, fenómeno que sugiere que el bloqueo de la anergia es un proceso más complejo. Los clones CD4+ murinos expresan en baja concentración el receptor de IL-2 de alta afinidad y, por ende, el estado anérgico puede revertirse con el agregado de IL-2. En otras circunstancias se requiere además, la activación del TCR. Se ha visto que la activación de la quinasa Janus (JAK-3) mediante un anticuerpo específico contra la cadena GAMMA del receptor de IL-2 bloquea la inducción de anergia en clones celulares humanos. El estado revierte con IL-2 y con estimulación asociada del CD2, lo cual indica que la vuelta al estado de normalidad requiere señales bioquímicas adicionales. En clones murinos, la IL-2 es suficiente y la reversión puede suprimirse con rapamicina, que inhibe la progresión del ciclo celular de G1 a S. En cambio no se bloquea con el inhibidor de la fase S, hidroxiurea. Anergia clonal de células CD8+. Mediante el uso de APC sin moléculas coestimuladoras se comprobó anergia de células CD8+ con inhibición de la producción de IL-2 y de la proliferación, aunque sin afectar la actividad T citotóxica y la producción de IFN-GAMMA. Así, al igual que en el caso de células CD4+, la anergia de linfocitos CD8+ parece ser esencialmente un estado antiproliferativo. Más recientemente se describió la falta de respuesta inducida por activación (AINR), proceso que simula lo que ocurre en células CD4+ en términos de supresión de las vías de las quinasas MAP. En forma semejante a lo observado en linfocitos CD4+, el bloqueo puede revertirse mediante la estimulación con PMA e ionomicina. Otro hallazgo en común es que la AINR puede superarse si se emplean concentraciones elevadas de IL-2, ya sea por el cultivo con células CD4+ o por el agregado exógeno de la citoquina. Tolerancia adaptativa o anergia *in vivo*. El fenómeno se describió en 1989 cuando se constató aumento de la expresión del CD25 pero falta de producción de IL-2 en ciertos modelos de células murinas. El estado de anergia desaparece al cabo de unas 7 semanas, pero puede persistir si se agrega antígeno nuevamente. En algunos modelos murinos transgénicos, el estado no sólo se caracteriza por un descenso notorio en la producción de IL-2 en comparación con células nativas sino también por la disminución en la producción de otras citoquinas, IL-4, IL-3,

IL-10, IL-6, factor de necrosis tumoral (TNF) ALFA e IFN-GAMMA. Las células se mantienen en este estado durante 5 meses aproximadamente. Los resultados de otros estudios experimentales sugieren que el estado de tolerancia se caracteriza por la falta de proliferación, aun cuando las células son estimuladas con antígeno o con anticuerpos antidiotípico, situación que no revierte con el agregado de IL-2. Además, la persistencia de la tolerancia parece depender de otras células T, pero el fenómeno es autolimitado. Luego de algunos días, las células T anárgicas lentamente desaparecen, fenómeno que se correlaciona con la reposición del compartimiento de células periféricas con células nativas CD4+ del timo, paralelamente con la recuperación del desarrollo en este órgano. Es posible que el mecanismo de tolerancia permita al sistema inmunológico "reconsiderar" si la reacción ha sido adecuada (no dirigida contra antígenos propios). En caso de que el nivel de antígeno aumente y de que persistan las señales de coestimulación, tal como ocurre en las infecciones crónicas, las células pueden recuperar la capacidad de respuesta. Cuando no se dan estas condiciones amplificadoras, las células tienden lentamente a desaparecer. En el caso de una infección grave con una gran carga antigenica persistente, la anergia podría representar un mecanismo de protección contra el daño inmunológico. Comparación entre la respuesta adaptativa y la anergia clonal. Alteraciones bioquímicas en la tolerancia adaptativa. Existen características que son propias a cada uno de estos estados. Si bien en ambos casos hay bloqueo en la producción de IL-2 y en la proliferación, sólo la tolerancia se asocia en forma típica con inhibición de la producción de otras citoquinas, a excepción de la IL-10. La tolerancia parece requerir la persistencia del antígeno, mientras que en la anergia clonal la falta de respuesta persiste durante semanas después de la eliminación de antígeno y APC. La anergia surge por activación T incompleta y se observa casi siempre en células que han sido activadas previamente; el estado se mantiene con el bloqueo de la vía Ras/MAP. La tolerancia a menudo se inicia en células nativas en timo o en la periferia. Las células proliferan y se diferencian y luego, en caso de persistencia del antígeno, ambas funciones descienden. Finalmente, en la mayoría de los modelos de tolerancia, el estado no revierte mediante el agregado de IL-2. Hay un bloqueo en la activación de tirosinquinasa que inhibe en forma profunda la movilización de calcio intracelular en todos los modelos de tolerancia estudiados hasta la fecha. En cambio, la activación de la vía de la quinasa Ras/MAP sólo se inhibe débilmente, a diferencia de lo que ocurre en la anergia clonal, situación en la cual no se afecta la movilización de calcio, pero hay bloqueo de la vía Ras/MAP. La evidencia sugiere un bloqueo más proximal

en la transducción de señales en comparación con la anergia clonal de células T y similar a lo descrito en anergia de células B. Sin embargo, aún no existe suficiente información para considerar que en todos los modelos de tolerancia adaptativa participan las mismas anomalías bioquímicas. **Anergia inducida por la presentación antigenica por células T:** En conjunto, las observaciones sugieren que el modelo original de anergia de células T descrito por Lamb y Feldman es una situación híbrida de anergia clonal y de tolerancia adaptativa. En este modelo, los clones de células T humanas se estimulan con complejos de péptidos y de moléculas HLA presentados por células T activadas en presencia o en ausencia de APC. El estado de falta de respuesta que se genera tiene similitud con la anergia clonal porque se inhibe la producción de IL-2, porque persiste en ausencia de antígeno y porque es reversible con el agregado de IL-2. Sin embargo, también hay proliferación antes de la inducción, se inhibe la mayoría de las citoquinas con función efectora y hay un bloqueo más importante de la vía de calcio/NF-AT. **Anergia y supresión:** Varios estudios mostraron una conexión entre la anergia clonal de células T y la actividad supresora. La inhibición es máxima cuando ambas subpopulaciones celulares reconocen el mismo antígeno o cuando antígenos diferentes son presentados por la misma APC. Otros experimentos mostraron que en células CD4+ nativas podía inducirse un estado de anergia cuando se les estimula en presencia de IL-10 o de IL-10 más IFN ALFA. El mismo estado se genera con APC pretratadas con IL-10 o por IL-10 en ausencia de APC, pero en presencia de antiCD3 y antiCD28. El estado se caracteriza por un bloqueo en la proliferación y en la producción de IL-2. Cuando las células son nuevamente estimuladas producen cantidades importantes de IL-10 y de factor transformante de crecimiento (TGF) BETA; en cambio no expresan CD25 y, por ende, la situación no revierte con la estimulación con IL-2. Otros experimentos sugieren que las células anárgicas podrían condicionar negativamente las APC al descender la expresión de moléculas HLA o al predisponerlas a apoptosis mediada por Fas/FasL. El mecanismo no tiene presencia de IL-10 o de IL-10 más IFN ALFA. El mismo estado se genera con APC pretratadas con IL-10 o por IL-10 en ausencia de APC, pero en presencia de antiCD3 y antiCD28. El estado se caracteriza por un bloqueo en la proliferación y en la producción de IL-2. Cuando las células son nuevamente estimuladas producen cantidades importantes de IL-10 y de factor transformante de crecimiento (TGF) BETA; en cambio no expresan CD25 y, por ende, la situación no revierte con la estimulación mediada por citoquinas ya que la supresión no se bloquea con anticuerpos anti-IL-10. En forma reciente se propuso un nuevo meca-

nismo para células CD8+ supresoras, en el cual la APC es inducida a expresar una familia de receptores inhibitorios parecidos a los de células NK, específicos de antígeno (ILT3 e ILT4). Más recientemente aún se comprobó la existencia de una población supresora de células T que también estaría en estado anérgico. Estas células T supresoras, CD4+ y CD25+, no producen IL-2 ni proliferan cuando son estimuladas con antiCD3. El mecanismo de la supresión aún no se conoce con exactitud: no se sabe si depende o no de citoquinas; si está mediado o no por APC y si involucra o no el CTLA-4. Sin embargo, la evidencia sugiere la necesidad de contacto entre las células T, al menos *in vitro*. La interacción no parece ser específica de antígeno. La conclusión final, afirma el experto, es que la mayoría de las células T regulatorias están en un estado de anergia por alguno de los mecanismos comentados, probablemente con el único propósito de mantener la homeostasis de la respuesta inmune. **Conclusiones:** La anergia y la tolerancia son estados normales en células T regulatorias. Aunque en diferentes épocas se prestó mayor atención a uno de los fenómenos que al otro, la visión actual los integra y considera que ambos representan mecanismos normales en el mantenimiento de la homeostasis inmunológica.

Mejoría en la evolución de pacientes con necrólisis epidérmica tóxica y síndrome de Stevens-Johnson

Gómez-García P, Cruz-Sánchez LC R5

Alergia e Inmunología

Stern Robert S. Harvard Medical School; Beth Israel Deaconess Medical Center. Archives of Dermatology. 136(3). 410-411. March 2000.

La necrólisis epidérmica tóxica (TEN) y el síndrome de Stevens Johnson (SJS) son de las reacciones cutáneas más severas producidas por medicamentos. Ambas alteraciones tienen una alta mortalidad y morbilidad. En este artículo se comenta la evolución de los pacientes con estos síndromes tratados en el Hospital de Henri Mondor in Créteil Francia de acuerdo al tiempo en que se retiro el medicamento causal. La piedra angular en el tratamiento de pacientes con TEN y de los llamados SJS-TEN transicional (10 a 30% de pérdida de piel) se concentra en un cuidado meticoloso de la piel, manejo de líquidos, soporte nutricional y un tratamiento agresivo para la infección. El cuidado de los ojos es crucial en estos pacientes, cuando los individuos experimentan necrosis de piel, lo ideal es su manejo en terapia intensiva o unidades de quemados, los autores prefieren la cobertura de la piel de forma natural que la cobertura artificial o xerografía. Más que tra-

tar de quitar la piel ya separada, se debe de hacer el esfuerzo por limitar el trauma y preservar la cobertura natural. El desbridar es lo más apropiado, pero sólo de la piel escaldada, ya que ésta ya no sirve como barrera infecciosa cuando la infección de esa área es sospechada. De acuerdo a los autores hasta el momento no hay estudios bien controlados que soporten en beneficio en el uso de esteroides sistémicos. Por lo que debido a que los esteroides sistémicos son ampliamente usados y relativamente prácticos, y su potencial benéfico no a podido ser excluido con los datos existentes hasta el momento, estudios bien llevados deben ser la prioridad para investigaciones clínicas en pacientes con TEN y SJS. La literatura también sugiere una variedad de terapéuticas como son la plasmaférésis y la inmunosupresión. En opinión del autor la plasmaférésis tiene buenos resultados y la mayoría de los tratamientos inmunosupresores son menos efectivos. Estas terapias tienen mayor riesgo y son más costosas. El quitar la droga causal lo más pronto posible hace la diferencia de los pacientes con TEN y SJS. La investigación epidemiológica para identificar la droga causal y los métodos mejores para un diagnóstico temprano (antes que los signos y síntomas sean obvios) lo cual facilitara el evitar la droga causal lo más pronto posible.

Esquemas de tratamiento antirretroviral recomendados para pacientes sin tratamiento previo

Hernández-Tepichín G

Secretaría del Comité de Atención Integral CONASIDA. Centro Nacional para la prevención y control del VIH/SIDA e ITS. Enfermedades Infecciosas y Microbiología 2003; 23(1): 5-16.

La morbi-mortalidad en los pacientes infectados por el VIH se ha modificado dramáticamente con la inclusión de los inhibidores de proteasas (IP) en 1996 y más recientemente con la inclusión de esquemas ahorradores del IP con análogos no nucleósidos inhibidores de la transcriptasa reversa ITRNN (efavirenz y nevirapina), así como combinaciones con 3 análogos nucleósidos inhibidores de la transcriptasa reversa ITRAN (AZT, ETC, ABC). Todas estas combinaciones conforman los esquemas que se denominan tratamiento antirretroviral altamente activo (TARAA equivalente a las siglas en inglés HAART) y los cuales tienen un seguimiento protocolizado máximo al momento actual de 5 años. Las combinaciones de antirretroviral nos permiten ofrecer varias alternativas que van a depender del estadio clínico de la enfermedad, de la carga viral y del conteo basal de células CD4+, así como de la presencia de enfermedades concomitantes (VHB, TB, VHC, DM, hiperuricemia, etc.), así como de las referencias del paciente en cuanto horarios, dosificación por día, nú-

mero de tabletas, etc., ya que el éxito de la terapia requiere de un alto grado de adherencia.

Los objetivos del tratamiento son:	Características relevantes de la terapia
Supresión virológica máxima y duradera	Potencia
Reconstitución y/o preservación de la función inmune	Efectos colaterales
Mejoría de la calidad de vida	Potencial para opciones futuras
Reducción de la morbi-mortalidad asociada a la infección por VIH	Enfermedades y condiciones concomitantes Embarazo o riesgo de embarazo Interacciones medicamentosas

En el momento actual las tres combinaciones más comunes para el inicio de tratamiento son 2 ITRAN y 1 ITRNN, 2 ITRAN y 1 ó 2 IP y 3 ITRAN, no se recomienda en un inicio el empleo de 2 inhibidores de proteasas a dosis completa con o sin ITRAN o de combinaciones con un medicamento de cada grupo que puede limitar importantemente las opciones futuras.

Terapia génica para HIV/SIDA: El potencial para un nuevo régimen terapéutico

Brito-Galeana F RV AIP

Fanning G, Amado R, Symonds G.

From Genetic Department Central Hospital, Eveleigh Sydney, Australia.

J Gene Med 2003 Aug, 5(8): 645-53.

Cervantes-Trujano E
Alergia e Inmunología Clínica Pediátrica

El virus de inmunodeficiencia humana (HIV) es el agente etiológico del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (AIDS). HIV/SIDA es una enfermedad tratada con terapia antirretroviral común, sin embargo continúa siendo una enfermedad no curada. El tratamiento antirretroviral activo altamente (HAART) generalmente usa dos inhibidores de transcriptasa reversa, un nucleósido y uno no nucleósido o dos RT no nucleósidos y un inhibidor de proteasas. El uso de HAART es más efectivo que la mono o duoterapia del pasado, los cuales usaban componentes como inhibidores de transcriptasa reversa nucleósidos como

AZT o dos inhibidores de transcriptasa reversa nucleósidos, sin embargo con cócteles de medicamentos relativamente potentes que comprenden HAART, los virus HIV tienen escapes de mutantes, la necesidad de tomar los medicamentos por tiempo prolongado y los efectos secundarios que son a menudo severos son los problemas que se presentan con estos medicamentos. Esta revisión habla de la adición potencial de estos regímenes potentes a otros regímenes de tratamiento llamados modificación genética de las células hematopoyéticas blanco, que es un nuevo paradigma de tratamiento atractivo y puede modificar la expresión intracelular de un gen anti HIV que actúa al inhibir la replicación y patogenicidad del HIV. Un trabajo amplio en fase preclínica existe demostrando la inhibición de la replicación del HIV, así como su patogenicidad por agentes genéticos anti HIV. Este estudio preclínico usó línea de células hematopoyéticas y células primarias como células blanco tisulares. Más recientemente varios estudios clínicos buscan probar este concepto *in vivo*. Otro artículo reporta que la administración intermitente de IL-2 produce significativo aumento de linfocitos T CD4+ en pacientes infectados con HIV, pero pueden estar asociados con toxicidades que limiten la dosis, el objetivo de ese estudio fue demostrar si estas toxicidades pueden ser disminuidas con prednisona, sugiriendo que la prednisona potencialmente interfiere con los efectos a largo plazo de IL-2 sobre la supervivencia de linfocitos T.

Infecciones oportunistas y otras manifestaciones clínicas de HIV en niños

Roberto-Sánchez M RV

Alergia e Inmunología Clínica

Elaine J Abrams, MD.

Department of Pediatrics, College of Physicians and Surgeons, Columbia University; and Family Care Center, Pediatric AIDS Program, Harlem Hospital Center, New York, New York.

Pediatric Clinics of North America 2001; 47(1):79-109.

Muchos niños con HIV mueren por neumonía por *Pneumocystis carinii* (PCP) durante la infancia, mientras otros sucumben a una variedad de infecciones oportunistas incluyendo infección diseminada por CMV, complejo *Mycobacterium avium* (MAC); e infecciones bacterianas severas, recurrentes. Neumonía por *Pneumocystis carinii*. Es la infección oportunitaria clave en pacientes pediátricos con HIV; es la enfermedad más común que define al SIDA. Representa el 33% de las condiciones que definen al SIDA en niños menores de 13 años. La profilaxis- *P. carinii* se encuentra en tres formas; el trofozoito, la forma más común, el quiste, y el prequiste o etapa intermedia. El *P. carinii* establece infección dentro del alveolo, donde

prolifera como un parásito extracelular. Ocasiona edema intersticial, membranas hialinas, y proliferación del organismo en los espacios aéreos, resultando en hipoxemia progresiva y falla respiratoria. **Cuadro clínico:** Se presentan frecuentemente con una tétrada de signos y síntomas: taquipnea, disnea, tos, y fiebre. La infección se caracteriza por hipoxemia rápidamente progresiva, con gasometrías arteriales con hipoxemia. Los hallazgos radiológicos pueden ser normales o pueden incluir hiperinsuflación con engrosamiento peribronquial, infiltrado alveolar bilateral, intersticial, y evolucionar a imágenes con broncograma. **Diagnóstico:** Se realiza broncoscopia con toma de lavado broncoalveolar para la identificación del parásito. La tinción con Giemsa, tinción del trofozoito, y formas del sporozoito intraquístico del *P. carinii* es comúnmente usado como una prueba rápida de búsqueda. La tinción de Papanicolaou, la cual identifica el exudado alveolar del PCP más que del organismo, también puede ser usado como método de tamizaje. **Tratamiento:** El TMP+SMX a 20 mg/kg/día IV

dividido en 4 dosis por 21 días es el tratamiento de elección, y cuando no se tolera el TMP/SMX, o no hay respuesta al mismo después de 7 días se debe de administrar pentamidina 4 mg/kg/día dosis única diariamente por 21 días. También se han administrado PDN de 2-4 mg/kg/día por 4-5 días, y durante el curso del tratamiento antimicrobiano. Otros medicamentos que se emplean en adultos y que pudieran ser alternativas cuando no hay respuesta o existe intolerancia al TMP o pentamidina son la dapsona, y atovaquone. **Profilaxis:** Indicada en niños infectados con HIV o indeterminados de 4 semanas a 12 meses de edad. Niños infectados con HIV: 1-5 años: CD4 menor de 500 células/ μ L, CD4 menor de 15%. 6-12 años: CD4 < 200 células/ μ L, CD4 < 15%. Todos los niños infectados con HIV con tratamiento para PCP. La profilaxis se realiza con TMP/SMX 3 días consecutivos a la semana, como alternativas la dapsona, pentamidina. El tiempo que se administre es el necesario para lograr elevar el conteo y porcentaje de los CD4, con tratamiento antirretroviral.