

X INFECCIONES EN EL HUESPED INMUNOSUPRIMIDO

DR. ROBERT H. RUBIN

Defectos específicos e inespecíficos de las defensas del huésped

El sistema inmunológico humano consiste en una serie de mecanismos de defensa organizados en forma jerárquica que han evolucionado para proteger contra la invasión microbiana y los antígenos extraños. El sistema inmunológico puede caracterizarse por dos componentes principales: una respuesta de urgencia no específica, denominada inmunidad natural, y una respuesta muy específica e inducible, denominada inmunidad específica o adquirida. Los diversos efectores de la inmunidad natural existen antes de la exposición a los microbios u otras sustancias extrañas, no aumentan por esta exposición y no discriminan entre las diferentes sustancias extrañas. Por el contrario, la inmunidad específica está dirigida hacia macromoléculas extrañas particulares, y cada encuentro con ellas aumenta la especificidad, magnitud y eficacia de la respuesta. Debido a que la respuesta inmunológica específica amplifica y dirige los mecanismos protectores que se inician por la respuesta inmune natural, los dos sistemas actúan en forma sinérgica para eliminar a los agresores [*ver tabla 1*]. En general, la inmunidad natural, apoyada por la inmunidad específica desencadenada si han existido encuentros previos con las macromoléculas extrañas (v.gr., inmunización), evita el inicio de los procesos infecciosos, y la inmunidad específica, por otro lado, es crítica en el proceso de recuperación.

Tabla 1 Inmunidad natural y específica (adquirida), los dos componentes de la defensa del huésped

<i>Mecanismo</i>	<i>Efectores de la inmunidad natural</i>	<i>Efectores de la inmunidad específica</i>
Barreras fisicoquímicas	Piel, mucosas	Sistemas inmunes cutáneos y mucosos, anticuerpos en las secreciones mucosas
Moléculas circulantes	Complemento	Anticuerpos
Células	Fagocitos (macrófagos, neutrófilos, eosinófilos), células asesinas naturales	Linfocitos
Mediadores solubles activos en otras células	Citocinas derivadas de macrófagos (v.gr., interferón alfa, interferón beta, factor de necrosis tumoral)	Citocinas derivadas de linfocitos (v.gr. interferón gama)

En los últimos años se han hecho grandes adelantos en el trasplante de órganos y en el tratamiento de las enfermedades difusas del tejido conectivo, la enfermedad inflamatoria intestinal y el cáncer como consecuencia del uso exitoso de tratamientos que suprimen los mecanismos de inmunidad tanto específicos como naturales. En muchos casos estos esfuerzos han demostrado ser tan útiles que la principal causa de morbilidad en los pacientes afectados no es la enfermedad primaria, sino las infecciones causadas por el tratamiento. Debido a que los signos y síntomas de la infección pueden estar muy atenuados por la inmunosupresión, debe tenerse gran cuidado para detectar los detalles de la presentación clínica si se desea lograr un diagnóstico temprano, que es la clave del tratamiento eficaz.

HIPOGAMAGLOBULINEMIA

La manifestación más importante de la hipogamaglobulinemia es la producción inadecuada de anticuerpos opsonizantes y bactericidas después de la inmunización o de la exposición natural a un antígeno. Clínicamente, esta deficiencia se expresa como una mayor susceptibilidad a sufrir bacteremias graves, neumonía o sinusitis, en particular debidas a bacterias encapsuladas como *Streptococcus pneumoniae*, *Hemophilus influenzae* tipo B o *Neisseria meningitidis*. Los pacientes con hipogamaglobulinemia tienden a ser más susceptibles a infecciones por parásitos como *Giardia lamblia*, al hongo *Pneumocystis carinii*, a enterovirus (incluyendo poliovirus), rotavirus y quizá *Mycoplasma pneumoniae*. Las infecciones por otros virus y por hongos no parecen ser un problema importante en estos pacientes.^{1,2}

El mieloma múltiple y la leucemia linfocítica crónica (LLC) son las enfermedades más frecuentes que pueden deprimir en forma notable los niveles de anticuerpos en adultos. Además, el tratamiento agresivo de la enfermedad de Hodgkin disminuye la capacidad del paciente para responder a las vacunas para *S. pneumoniae*, *H. influenzae* tipo B y *N. meningitidis* del grupo C².

DEPRESION DE LA INMUNIDAD CELULAR

La depresión de la inmunidad celular causa una mayor incidencia y severidad de infecciones por bacterias capaces de establecer infecciones intracelulares crónicas, incluyendo micobacterias, *Salmonella* y *Listeria*; todos los hongos, pero más comúnmente las especies de *Candida*, *P. carinii*, *Cryptococcus neoformans* y los agentes de las micosis sistémicas; varios virus, en particular los herpes virus, el virus vaccinia y el virus del sarampión; y parásitos como *Toxoplasma gondii*, *Cryptosporidium*, *Isopora belli* y la especie nemátoda *Strongyloides stercoralis*. La depresión de la inmunidad celular es frecuente en pacientes adultos con linfoma (en especial en los que tienen enfermedad de Hodgkin), en los enfermos con trasplantes de órganos y en los pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA).^{1,2}

DISMINUCION DEL NUMERO DE GRANULOCITOS CON FUNCION INTEGRA

Los defectos en la estructura y función de los granulocitos incluyen anormalidades en la migración al azar, respuesta quimiotáctica, función fagocítica y actividad bacteriana. Todos se asocian con mayor frecuencia a infecciones bacterianas, particularmente abscesos recurrentes de la piel, ganglios linfáticos y órganos viscerales debidos a *Staphylococcus aureus* o diversos bacilos gram negativos. Sin embargo, el defecto más común consiste en la disminución del número absoluto de neutrófilos funcionantes, defecto característico de pacientes que tienen leucemia o anemia aplásica o que han sido tratados con radiación o tratamiento citotóxico. En estos casos la neutropenia se asocia con una alta frecuencia de bacteremia y neumonía bacteriana rápidamente progresiva, así como mayor riesgo de infección micótica por *Candida* y *Aspergillus*. El número absoluto de neutrófilos circulantes que se necesitan no se ha establecido, pero el riesgo de infecciones aumenta en forma significativa con recuentos menores de 1,000 mm³, mucho más con niveles por debajo de 500 mm³ y es máximo cuando las cuentas celulares son menores de 100/mm^{3,2} En los pacientes en tratamiento quimioterápico, la velocidad del descenso en el número de neutrófilos es tan importante como el grado de neutropenia.²

Condiciones que predisponen a infecciones

UREMIA

En los pacientes urémicos, las toxinas urémicas, per se, parecen ser responsables del rechazo tardío de injertos de piel y renales, de la anergia cutánea, de la aparición tardía de los leucocitos en los sitios de inflamación, de la respuesta atenuada de anticuerpos a las vacunas, de la menor producción de interferones y de la menor depuración de partículas opsonizantes por el bazo. Además, los tratamientos utilizados en muchos de estos pacientes pueden contribuir al estado de inmunosupresión y a la

frecuencia de infecciones. La necesidad de un acceso vascular o peritoneal para la diálisis crea una puerta de entrada a los microorganismos, las deficiencias nutricionales (protéicas, de zinc y de piridoxina) alteran aún más las defensas del huésped, la movilización de las reservas de hierro por el tratamiento con desferroxamina aumenta en forma marcada el riesgo de mucormicosis y quizá otras infecciones y, por último, la hemodiálisis se asocia con activación del complemento y cambios en la función de los leucocitos. El resultado neto es que los pacientes urémicos tienen mayor riesgo de una amplia gama de procesos infecciosos.^{2,3}

DIABETES

Los factores más importantes que determinan el riesgo de infección en el paciente diabético son la presencia de enfermedad vascular y neuropatía, no la presencia de defectos en los mecanismos de defensa clásicos del huésped. Por lo tanto, los pacientes con vejiga neuropática tienen mayor riesgo de urosepsis, mientras que los que no tienen este problema no. En forma semejante, las infecciones de los tejidos blandos y de hueso en el pie son resultado principalmente de la insuficiencia vascular en áreas susceptibles a lesiones traumáticas por la neuropatía diabética. Las infecciones mucocutáneas por *Candida* ocurren en mayor porcentaje en personas con hiperglucemia como resultado de mayores concentraciones de glucosa y glucógeno en las secreciones corporales. Los diabéticos están más propensos a sufrir tuberculosis pulmonar, mucormicosis rinocerebral (en especial en asociación con cetoacidosis) y otitis externa maligna causada por *Pseudomonas aeruginosa*.

Se han descrito alteraciones sutiles de las defensas del huésped, como la glucosilación de las inmunoglobulinas y de C3, el retraso en la respuesta inflamatoria y la menor función de los leucocitos, en asociación con pobre control de la glucosa en la diabetes.² Sin embargo, la correlación de estos datos con un mayor riesgo de infección in vivo ha sido difícil de demostrar.

HEMOLISIS

La hemólisis crónica causa sobrecarga de pigmentos en el sistema reticuloendotelial y disminución de la función de la serie de monocitos-macrófagos. La depresión de la función del sistema reticuloendotelial predispone en gran medida a los pacientes a bacteremia por *Salmonella* e infección metastásica, particularmente osteomielitis, y quizá a infecciones por otros parásitos intracelulares. Las transfusiones administradas antes de una cirugía pueden también aumentar el riesgo de infección por diversos microorganismos.⁴

ESPLENECTOMIA

El papel del bazo como centro de fagocitosis y de filtración explica por que los pacientes sometidos a esplenectomía o con asplenia funcional tienen mayor riesgo de bacteremias graves. Los patógenos incluyen organismos que poseen una cápsula polisacárida, como *N. meningitidis*, *Capnocytophaga canimorsus* (antes conocido como bacilo DF-2), y especialmente *S. pneumoniae* y *H. influenzae* tipo b.²

Los pacientes funcionalmente asplénicos incluyen a los individuos con anemia de células falciformes, personas que han sido sometidas a radiación esplénica, y algunos pacientes con lupus eritematoso generalizado (LEG). El riesgo de desarrollar una infección catastrófica es mayor en niños esplenectomizados por una enfermedad maligna hematológica que en adultos esplenectomizados por lesiones traumáticas. La vacuna neumocócica está indicada en todos los pacientes con esplenectomía, sobre todo en niños y adolescentes. En pacientes sometidos a esplenectomía electiva se observa mayor respuesta a la vacuna si ésta se administra antes de la cirugía.²

ULCERACIONES Y NECROSIS MUCOCUTANEAS

La primera barrera contra las infecciones invasoras es la cubierta mucocutánea que separa al huésped del mundo microbiano. En pacientes con deterioro de las defensas, especialmente neutropenia, es de gran importancia la integridad de la piel y superficies mucosas. Los hábitos intestinales y la higiene bucal se deben manejar con mucho cuidado para evitar traumatismos e infecciones. Se debe proteger la piel de maceraciones y otras lesiones; cuando se usen catéteres intravenosos, se debe tener cuidado extremo para no introducir infecciones.⁵

DESNUTRICION

La desnutrición calórico-proteica es endémica en los pacientes médicos y quirúrgicos de hospitales americanos y europeos. Por lo general, los pacientes hospitalizados que sufren de desnutrición también están inmunocomprometidos por enfermedades malignas, medicamentos citotóxicos, administración crónica de esteroides, radioterapia, cirugía extensa y otros factores que conducen de manera más directa a un estado de supresión inmunológica. La desnutrición calórico-proteica tiene un efecto adverso sobre la integridad de la piel y membranas mucosas, en la función de las células fagocíticas, en la inmunidad celular, en las respuestas primarias de anticuerpos y en la función de las vías clásica y alterna del complemento. Estos efectos se potencian con los efectos causados directamente por la enfermedad o el tratamiento; el resultado es una susceptibilidad mucho mayor a una amplia variedad de infecciones. Debido a que es difícil corregir la desnutrición cuando se ha desarrollado una infección seria, la desnutrición debe corregirse antes de que esto ocurra.^{2,6,7}

TRATAMIENTOS QUE PUEDEN CAUSAR INMUNOSUPRESION

Los tratamientos inmunosupresores más comunes son la radioterapia y la administración de esteroides, agentes citotóxicos y agentes inmunomoduladores como la ciclosporina, el tacrolimus (FK506) y los anticuerpos antilinfocito. La radioterapia tiene el riesgo de efectos colaterales generales y locales. Puede disminuir el número y función de los neutrófilos y linfocitos circulantes, así como la función bactericida de los monocitos y macrófagos fijos y circulantes, y dañar en forma significativa las superficies mucocutáneas y tejidos, especialmente del intestino, abriendo de esta manera una puerta de entrada a los microorganismos residentes. Las consecuencias a largo plazo de la radioterapia sobre los tejidos incluyen el desarrollo de endarteritis obliterativa, que causa mala perfusión y altera la llegada de

nutrientes, oxígeno y antibióticos. Este ambiente hace al paciente susceptible a la infección (en especial por anaerobios), y ésta es difícil de tratar.¹

Los esteroides producen los efectos adversos más numerosos. Deterioran de manera notable la hipersensibilidad tardía al reducir el nivel de linfocitos y de monocitos circulantes, bloquear la sensibilización primaria de los linfocitos y disminuir la capacidad de respuesta de los monocitos a los estímulos quimiotácticos. Se deteriora la quimiotaxis de los neutrófilos y la función bactericida de los neutrófilos, de macrófagos alveolares pulmonares y de monocitos. Los corticoides afectan en forma adversa la función del sistema reticuloendotelial e inhiben la producción de interferón. El uso a largo plazo se asocia con retraso en la cicatrización de las heridas y alteración de la integridad de la piel y otros tejidos, lo que aumenta su propensión a lesiones y la posibilidad de rupturas en la barrera mucocutánea a la infección.^{7,8}

Como resultado de esta amplia gama de efectos sobre las defensas del huésped, los pacientes que son tratados con esteroides tienen riesgo de infección con gran variedad de microorganismos, incluyendo *S. aureus*, *Mycobacterium tuberculosis*, *P. carinii*, *A. fumigatus*, virus varicela zoster y *T. gondii*. Para disminuir el riesgo, los esquemas modernos incluyen otros inmunosupresores, como azatioprina, ciclofosfamida y metotrexate, de modo que pueda disminuirse la dosis diaria de esteroides. Como regla general, si se requieren más de 15 mg de prednisona diarios durante más de cuatro a seis semanas para lograr el efecto terapéutico deseado, debe considerarse la adición de uno o más agentes para minimizar el riesgo del tratamiento esteroideo. Además, una vez controlada la enfermedad, deben hacerse todos los esfuerzos por cambiar el tratamiento a días alternos, porque los esquemas de administración diaria se asocian con un riesgo mucho más grande de complicaciones infecciosas.^{2,8}

Los agentes citotóxicos también pueden tener un efecto inmunodepresor amplio. Pueden deteriorar la síntesis de anticuerpos, disminuir o lesionar la inmunidad celular y disminuir la función y número de neutrófilos. También pueden lesionar las superficies mucocutáneas. Sin embargo, el uso diario durante tiempo prolongado de medicamentos como azatioprina o ciclofosfamida es, en general, mejor tolerado que el de esteroides en dosis altas, siempre y cuando las dosis administradas permitan mantener una función de la médula ósea normal.^{2,8}

Durante los últimos 15 años el tratamiento inmunosupresor sufrió una revolución con el advenimiento de la ciclosporina, el tacrolimus y los anticuerpos antilinfocito. La ciclosporina y el tacrolimus bloquean el crecimiento y diferenciación de células T dependiente de IL-2, lo que las convierte en medicamentos ideales para prevenir el rechazo del aloinjerto en el trasplante, pero también aumenta el riesgo de infección con patógenos intracelulares por el deterioro en la inmunidad mediada por células.^{1,8} Los anticuerpos antilinfocito, la globulina antitimocito policlonal y el OKT3 monoclonal, alteran la respuesta inmunológica al depletar con rapidez las células T del huésped, inactivando en forma aguda la inmunidad mediada por células.^{1,8}

Al aumentar la complejidad de los esquemas medicamentosos para la inmunosupresión, se ha vuelto

aparente que los efectos de estas combinaciones sobre la infección son mayores que la suma de sus componentes individuales. Este dato ha sido más claro en relación con la infección más importante en el trasplante de órganos, la causada por citomegalovirus (CMV). Por ejemplo, mientras que los anticuerpos antilinfocito son muy potentes para reactivar la infección latente por CMV, otros agentes, como los esteroides, la ciclosporina, la rapamicina y el tacrolimus no lo son. Sin embargo, una vez que existe virus activo y en replicación, estos últimos agentes (en especial la ciclosporina y el tacrolimus) amplifican el nivel de replicación viral y la magnitud de la diseminación sistémica al abolir la respuesta citotóxica de células T específica contra virus en forma dependiente de la dosis. Estos agentes tienen un efecto semejante sobre las infecciones causadas por organismos relacionados, como el virus Epstein Barr, el virus varicela-zoster y el virus del herpes simple. Como resultado, los efectos del tratamiento combinado con anticuerpos antilinfocito y otro agente inmunosupresor, como la ciclosporina, son mucho mayores que los efectos de cada uno en forma aislada, y deben incluirse estrategias antivirales específicas según el esquema inmunosupresor que se use.^{8,10}

Evaluación clínica de la infección

RIESGO DE INFECCION

El riesgo de infección en los pacientes inmunosuprimidos, en especial por gérmenes oportunistas, está determinado en gran parte por la interacción de dos factores: el estado neto de inmunosupresión y el tipo de exposición del paciente a los patógenos. Si el estado neto de inmunosupresión es lo suficientemente grande, incluso las exposiciones leves a microbios inocuos pueden causar infecciones graves.⁸

El estado neto de inmunosupresión es una función compleja que incluye diversas condiciones [*ver antes*, Defectos específicos e inespecíficos de las defensas del huésped], aunque el tipo de tratamiento administrado tiene el papel principal. El principal determinante será la duración del tratamiento (área bajo la curva o la concentración del medicamento en la circulación sistémica en función del tiempo), más que las dosis diarias. Como resultado, ocurren diferentes tipos de infección en diferentes momentos durante el tratamiento con fármacos inmunosupresores. Aunque cada tipo de huésped inmunosuprimido tiene su propio calendario de infección, el principal riesgo en las primeras semanas a días después del inicio del estado de inmunosupresión está dado por infección bacteriana convencional, y las infecciones más exóticas, por hongos y protozoarios, ocurren solo después de un período considerable de tiempo de compromiso de las defensas del huésped.⁸

La exposición patogénica puede dividirse en dos categorías generales: la que ocurre en la comunidad y la hospitalaria. En la comunidad la principal preocupación es la exposición reciente y previa a *M. tuberculosis*, las micosis sistémicas del área geográfica (i.e, blastomycosis, coccidioidomycosis e histoplasmosis) y *S. stercoralis*, así como exposición aguda a patógenos respiratorios como el virus de la influenza, el virus sincicial respiratorio y los adenovirus. En el hospital, la exposición a especies de *Aspergillus*, *Legionella*, *P. aeruginosa* y otros patógenos puede ocurrir en una de dos formas: exposición domiciliaria, en la que la exposición ocurre en la sala del paciente (en donde los brotes son relativamente

fáciles de identificar por la asociación de varios casos) y exposición no domiciliaria, en la que la exposición ocurre en un quirófano o una sala de rayos X (en donde los brotes son más difíciles de identificar). La clave principal para la presencia de un riesgo no habitual es la ocurrencia de una infección en un momento en que el estado neto de inmunosupresión del paciente no la explica per se.^{7-9,11}

PREVENCION DE INFECCIONES

La primera consideración en pacientes inmunocomprometidos es la prevención de infecciones a través de las siguientes medidas: (1) limitando la entrada de microorganismos patógenos, (2) evitando las técnicas cruentas, (3) disminuyendo el número de microorganismos patógenos capaces de colonizar al paciente, y (4) mejorando los mecanismos de defensa del paciente [ver tabla 2]. Aunque por lo general estos enfermos se infectan por su propia flora colonizadora, esta flora está muy influida y modificada por la exposición al ambiente hospitalario. Menos del 10 por ciento de los pacientes con leucemia recién diagnosticada albergan *Pseudomonas* en su flora normal; sin embargo, a las cuatro semanas de hospitalización, más del 50 por ciento de dichos pacientes se habrán colonizado y la septicemia por *Pseudomonas* afectará a la mayoría de los individuos colonizados.^{11,12} Se pueden observar patrones similares con otros bacilos gram negativos resistentes a los antibióticos, con frecuencia *Klebsiella*, *Serratia*, *Enterobacter* o especies de *Acinetobacter*.^{11,12} El diseño apropiado y el mantenimiento de los sistemas de ventilación, la vigilancia regular de los sistemas de agua y la preparación de alimentos con bajo contenido microbiano ayudan a prevenir estas infecciones.¹³

***Tabla 2* Principios generales en la prevención de infecciones en el huésped inmunosuprimido**

Disminuir la entrada de microorganismos procedentes del medio hospitalario

- Evitar la hospitalización para estudios que pueden realizarse en consulta externa
- Separar a los pacientes con enfermedades potencialmente transmisibles
- Evitar el hacinamiento en salas de hospitalización y unidades de cuidados intensivos
- Vigilar que se cumplan las medidas estrictas de higiene entre médicos, enfermeras y ayudantes

Evitar procedimientos invasivos siempre que sea posible

- Emplear catéteres intravenosos y urinarios sólo cuando sea absolutamente necesario
- Cambiar diariamente las venoclisis, canalizaciones y frascos intravenosos colocados en las venas del cuerpo cabelludo
- Utilizar aparatos de asistencia respiratoria, en particular aquellos que requieren intubación, con gran cuidado y con vigilancia estrecha para asegurar que estén descontaminados de forma adecuada

Disminuir el número de microorganismos colonizantes

- Eliminar o disminuir las zonas de infección previa
- Considerar el empleo de profilaxis con isoniácida en pacientes con pruebas cutáneas o cambios radiológicos compatibles con tuberculosis antigua
- Vigilancia estrecha de las pruebas serológicas y del curso clínico en pacientes con evidencia de coccidioidomicosis o histoplasmosis antigua y que actualmente se encuentran inmunosuprimidos
- Considerar el aislamiento preventivo y técnicas de descontaminación gastrointestinal*

Reforzar los mecanismos de defensa del huésped

- Tratamiento satisfactorio de la enfermedad subyacente
- Prescribir nutrición y ejercicio adecuados
- Mejorar el trabajo respiratorio
- Control de la diabetes mellitus, insuficiencia cardíaca congestiva o insuficiencia respiratoria
- Disminuir la obstrucción local causada por tumores
- Proteger la integridad de la mucosa oral y anorrectal
- Considerar la inmunoterapia
- Inmunización activa con vacunas contra la influenza y neumocócica
- Inmunización pasiva contra varicela, hepatitis y sarampión inmediatamente después de la exposición
- Inmunoglobulina intravenosa profiláctica (en pacientes con hipogamaglobulinemia)

*En la actualidad deben considerarse procedimientos de investigación

Los pacientes con neutropenia severa, en particular aquellos con leucemia aguda, tienen mayor riesgo de adquirir infecciones que amenazan la vida, por lo general causadas por flora endógena. Las técnicas de protección del ambiente (grandes sistemas de aislamiento de pacientes conocidos como islas de la vida o, más recientemente, cuartos con flujo aéreo laminar), agentes antisépticos y antimicrobianos tópicos, dietas estériles y descontaminación intestinal con antibióticos no absorbibles, son las principales medidas usadas para prevenir infecciones en estos pacientes. Todas son tensionantes y costosas. Sin embargo, a la fecha no se ha demostrado que causen mayor supervivencia a largo plazo del paciente. El uso rutinario de aislamiento protector sólo no ayuda a evitar las infecciones en pacientes granulocitopénicos.¹¹

Se ha definido un fenómeno que ayuda a evitar ciertas infecciones nosocomiales: la resistencia a la colonización en el tubo digestivo. La flora bacteriana intestinal normal, en particular los organismos anaeróbicos, protegen contra ciertos patógenos potenciales adquiridos en el hospital tales como *Pseudomonas* y *Klebsiella*. Cuando se administra un tratamiento con antibióticos de amplio espectro, que deprimen la flora anaeróbica normal, se requiere un inóculo mucho más pequeño de lo normal para iniciar una infección: es decir, de 10^1 a 10^2 organismos en vez de 10^6 organismos. La mayor experiencia con las fluoroquinolonas, como la ciprofloxacina y la ofloxacina, que son activas contra flora aeróbica pero ineficaces contra anaerobios, y que mantienen intacta la resistencia a la colonización, sugiere que estos esquemas constituyen la manera más práctica de prevenir la sepsis por gram negativos en los pacientes neutropénicos.^{11,14-17}

La administración profiláctica de inmunoglobulina por vía intravenosa se ha usado en la prevención de infecciones en pacientes con LLC o con hipogamaglobulinemia primaria, y también puede ser útil en los pacientes sometidos a trasplante de médula ósea y en enfermos pediátricos con SIDA. Sin embargo, es claro que antes de administrar este tratamiento y otras terapias inmunomoduladoras, debe evaluarse el costo beneficio.¹⁸⁻²¹ El tratamiento con inmunoglobulina intravenosa en dosis altas puede causar meningitis aséptica, en especial en individuos con historia de migraña.²²

Una nueva manera de aumentar las defensas en los huéspedes inmunosuprimidos incluye la administración de modificadores de la respuesta inmune,²³ citocinas y factores estimuladores de colonias. Por ejemplo, se ha demostrado que el interferón alfa corrigió el defecto inmunológico en un paciente con leucemia de células peludas, logrando la erradicación de una infección por *Mycobacterium avium* intracelular.²⁴ El interferón gama es útil para la prevención de infecciones en pacientes con enfermedad granulomatosa crónica,²⁵ y el factor estimulador de colonias de granulocitos evita la fiebre y la neutropenia en enfermos sometidos a quimioterapia por cáncer pulmonar de células pequeñas,²⁶ además de que puede acortar la duración de la neutropenia febril en otros pacientes que reciben quimioterapia antineoplásica intensiva.²⁷

SINDROMES CLINICOS RELACIONADOS CON INFECCION

Fiebre sin datos de localización

Quizá el síndrome clínico de presentación más frecuente en pacientes inmunosuprimidos es el de fiebre sin datos clínicos de localización. Esta claro que existen causas no infecciosas que explican dicha fiebre, enfermedades malignas (en especial linfomas o leucemias, y con menor frecuencia otros tumores como el cáncer de células renales y el hepatoma), rechazo de aloinjertos en pacientes con trasplante de órganos, administración de tratamientos como suero antilinfocítico de origen equino o antibióticos. Sin embargo, más del 50 por ciento de estos casos de fiebre están causados por infecciones. Los pacientes inmuno suprimidos con fiebre y sin datos de localización pueden no mostrar signos usuales de inflamación.

La vía de entrada más frecuente es a través de pequeños desgarros en la mucosa gastrointestinal, sobre todo en la boca, faringe y región anorrectal. Las lesiones leves pueden causar bacteremia grave y dar lugar a abscesos evidentes. La otra vía de entrada son los pulmones (ver adelante), en donde un infiltrado mínimo a menudo se relaciona con bacteremias que ponen en peligro la vida.¹¹ Los organismos aislados con más frecuencia han sido bacilos gram negativos (v.gr., *Escherichia coli*, *Klebsiella* y *Pseudomonas*) y *Candida*.¹²

En los últimos años, debido a los efectos de la profilaxis con fluoroquinolonas y al aumento en el uso de catéteres de Hickman-Broviac para acceso intravenoso en el cuidado de pacientes con neutropenia, los microorganismos gram positivos se están convirtiendo en la causa más frecuente de bacteremias demostradas en este grupo de pacientes. Los organismos involucrados incluyen los estreptococos que habitan el intestino y organismos gram positivos de origen cutáneo, como *S. epidermidis*, *S. aureus*, *Corynebacterium* (en especial del grupo JK) y *Clostridium*. Aproximadamente el 85 por ciento de estas infecciones pueden erradicarse sin retirar el catéter. Las principales excepciones para esto son los casos en que existe inflamación importante en el lugar de la salida del catéter o de un trayecto subcutáneo. De manera similar, las infecciones por especies de *Bacillus*, *Corynebacterium* grupo JK y especies de *Candida* en el lugar de salida del catéter también requieren la extracción del mismo para que el tratamiento sea satisfactorio. Cuando se utilizan catéteres con doble o triple vía resulta importante distribuir el tratamiento antimicrobiano esterilizante en forma rotatoria en cada una de las vías de entrada del catéter.^{12,15,28,29}

La rapidez es decisiva en el tratamiento del paciente neutropénico. Si el examen físico inicial, la radiografía de tórax, la tinción de Gram en orina no centrifugada y otras evaluaciones no aportan información, se debe comenzar el tratamiento empírico con antibióticos una vez que se han tomado muestras para cultivo. Para administrar una cobertura antimicrobiana amplia y aumentar el potencial de destrucción bacteriana sinérgica, el autor suele combinar una cefalosporina G una penicilina antipseudomona, o ambas, con un aminoglucósido. Las dosis únicas diarias de un aminoglucósido y ceftriaxona puede ser el método con mejor costo-beneficio para administrar este tratamiento.³⁰ La llamada monoterapia con los fármacos beta-lactámicos de amplio espectro como imipenema y ceftazidima se usa cada vez más,³¹ en especial para (1) pacientes con cuenta de granulocitos mayor de 100/mm³ y cuya única manifestación de sepsis es la fiebre, y (2) en pacientes con un motivo suficiente para evitar el tratamiento con aminoglucósidos (sobre todo aquéllos con deterioro o enfermedad renal u

otológica). Incluso en pacientes con catéteres intravenosos, el tratamiento con vancomicina para la posible infección por gram positivos no suele iniciarse hasta demostrar dicha infección. Sin embargo, bajo las siguientes circunstancias debe considerarse la adición inmediata de vancomicina al esquema empírico: (1) si el paciente está críticamente enfermo y hay datos evidentes de sepsis, (2) si el paciente muestra signos de progresión de la infección después de una respuesta inicial favorable con el tratamiento dirigido contra bacterias gram negativas, (3) si el sujeto presenta una estructura cardiovascular anormal que podría ser sembrada con facilidad por bacterias gram positivas invasoras, o (4) cuando existe un brote institucional de infección por gram positivos.^{12,15,17,19}

El tratamiento antibiótico empírico y la repetición de los cultivos y de las radiografías se mantiene durante cinco a siete días. Si no hay respuesta y los cultivos siguen siendo negativos, debe revalorarse al paciente. Dicha valoración incluye la repetición de cultivos en busca de bacterias patógenas, un examen cuidadoso en busca de enfermedades anatómicas como abscesos perirrectales o neumonía oculta, y la exclusión de infecciones no bacterianas, en particular infecciones por *Candida* y *Aspergillus*. Cuando se demuestre una infección por estudios microbiológicos o exista una respuesta clínica definida a los antibióticos, se debe continuar con el tratamiento durante una o dos semanas después de que desaparezcan los signos clínicos. Están indicadas dos semanas de tratamiento en la mayoría de los pacientes con neutropenia grave.¹²

Una forma de infección oculta que amerita atención especial es la infección meningea. Más del 90 por ciento de las meningitis en este grupo se deben a dos organismos: *C. neoformans* [ver adelante, Criptococosis] y *L. mono cytogenes*. Dicha infección se puede presentar de manera insidiosa y la única clave para el diagnóstico de infección meningea grave puede ser la fiebre, la cefalea o la alteración del estado de conciencia.³²

Fiebre y neumonitis

La neumonía es la causa de muerte más frecuente en los pacientes inmunosuprimidos. Aunque aparecen infecciones por organismos exóticos en pacientes con fiebre y neumonitis, las infecciones bacterianas siguen siendo la causa más frecuente de neumonía [ver tabla 3]. Entre los pacientes inmunosuprimidos relativamente estables que adquieren neumonías, los neumococos son la causa más frecuente; entre los pacientes hospitalizados, los bacilos gram negativos son los agentes etiológicos más comunes. La neumonía bacteriana en pacientes inmunosuprimidos se parece a la de la población general: inicio agudo durante unas cuantas horas, aspecto radiológico característico y respuesta rápida al tratamiento, a menos que aparezca una infección agregada. Si esto ocurre, la situación es crítica, porque las infecciones asociadas causadas por bacterias u hongos resistentes a los antibióticos son la causa principal de muerte en este grupo. El virus sincicial respiratorio, un patógeno frecuente en los niños, es una causa importante de neumonía nosocomial y de neumonía adquirida en la comunidad en los adultos inmunodeprimidos.⁸

Tabla 3 Posibilidades diagnósticas en el paciente inmunosuprimido que presenta fiebre y un infiltrado pulmonar

Causas infecciosas

- Neumonía bacteriana
- Infección por *Legionella* y microorganismos parecidos a *Legionella*
- Infección por *Nocardia*
- Tuberculosis
- Infección micótica
- Infección viral (citomegalovirus, herpes simple, adenovirus, influenza)

Causas no infecciosas

- Tumores
- Neumonitis por radiación
- Neumonitis inducida por fármacos (bleomicina, busulfán, metotrexate, ciclofosfamida)
- Reacción de leucoaglutininas
- Hemorragia pulmonar
- Embolia pulmonar
- Insuficiencia cardíaca congestiva
- Embolización pulmonar poslinfangiografía

Las infecciones debidas a *Mycobacterium tuberculosis* o *Nocardia*, *Aspergillus* o *Mucor* comparten varias características: presentación subaguda o crónica, en general en una a varias semanas, alto grado de cavitación en la radiografía, oxigenación relativamente conservada en los pacientes con enfermedad pulmonar muy extensa hasta etapas muy avanzadas de la enfermedad, y alta frecuencia de infecciones metastásicas hematógenas. La infección agregada es frecuente y las infecciones mixtas no son raras, sobre todo en el momento de la muerte. Con frecuencia, en pacientes inmunosuprimidos que mueren de neumonía tratada durante más de una semana se identifican varios agentes, por lo que es imposible encontrar el agente infeccioso primario en el estudio de autopsia. Dos organismos que pueden encontrarse en los pulmones en la autopsia son el virus del herpes simple y *Candida*. Estas son causas raras de infección primaria, pero a menudo están presentes en el momento de la muerte como parte de una infección agregada mixta.³³

El diagnóstico inmediato es esencial. La información basada en la cronicidad de la enfermedad, los antecedentes (en particular la naturaleza de la enfermedad subyacente y del tratamiento empleado) y el aspecto radiográfico, pueden disminuir de manera notable las posibilidades diagnósticas. La enfermedad de aparición aguda, en horas o en un día, es compatible con una infección bacteriana común o por

Legionella, una reacción de leucoaglutininas, embolia pulmonar, hemorragia pulmonar o edema pulmonar agudo. Un comienzo subagudo sugiere infecciones por virus, *Pneumocystis*, o en algunos casos, *Aspergillus* o *Nocardia*. La evolución subaguda o crónica, durante una o varias semanas, es compatible con neumonitis por radiación, neumonitis inducida por tumores o medicamentos, o una infección por hongos, *Nocardia*, o tuberculosa. Aunque ningún aspecto radiológico es específico de la infección por un determinado microorganismo, ciertos patrones son más característicos de algunos procesos que de otros. Una consolidación densa con broncograma aéreo fácilmente visible sugiere una infección neumocócica o por *Klebsiella*, una hemorragia pulmonar u otro proceso que afecte las vías aéreas distales. Un patrón intersticial sugiere una infección viral o por *Pneumocystis*, reacción por leucoaglutinas o enfermedad inducida por medicamentos. La aparición de nódulos cavitados sugiere infecciones por hongos, *Nocardia*, o tuberculosa.³³

Se debe buscar exhaustivamente el diagnóstico final con tinción de Gram y cultivo de muestras de expectoración. Cuando no se dispone de expectoración, muchos pacientes con neumonitis requieren un procedimiento diagnóstico más cruento. La elección del siguiente procedimiento diagnóstico depende de si la condición del paciente se deteriora y de la disponibilidad de expertos. Si la función pulmonar se está deteriorando rápidamente, una biopsia pulmonar a cielo abierto establecerá el diagnóstico en forma más rápida. Si la evolución es subaguda o crónica, existen otras alternativas: cepillado bronquial, aspiración pulmonar percutánea con aguja, lavado broncoalveolar o broncoscopia de fibra óptica con cepillado y/o biopsia transbronquial. Este último procedimiento aporta la mayor cantidad de datos.³³

Aspergilosis

El término aspergilosis cubre un grupo de diferentes enfermedades que tienen un impacto clínico importante en el pulmón y son causadas por varias especies del hongo dimorfo *Aspergillus*. Las enfermedades principales son la aspergilosis invasiva (que en raras ocasiones aparece en los individuos inmunocompetentes), un grupo de trastornos alérgicos, y el micetoma, en el cual *Aspergillus* coloniza una cavidad pulmonar preexistente o un área de bronquiectasia. Estas entidades se pueden superponer. Puede desarrollarse un micetoma en los pulmones lesiona dos por la aspergilosis alérgica broncopulmonar o por la enfermedad invasora. Puede desarrollarse enfermedad invasora en pacientes con enfermedad alérgica broncopulmonar que son tratados con dosis altas de esteroides.

Aspergillus puede ser inoculado directamente en varios lugares, incluyendo las válvulas cardíacas, lesiones dérmicas y el ojo después de procedimientos quirúrgicos. En la invasión tisular verdadera, el hongo crece en forma de hifas características que se ramifican por dicotomía en ángulos de 45°. En la naturaleza o como saprófito en humanos (v.gr., en un micetoma), se desarrolla una forma secundaria con micelios, que presenta los conidióforos característicos que producen las esporas infectantes.

Una sola especie de *Aspergillus*, *A. fumigatus*, es responsable de la mitad a dos tercios de la enfermedad clínica causada por estos hongos, y *A. flavus* produce la mayor parte de los casos restantes. En algunas ocasiones las enfermedades pueden estar causadas por *A. niger*, *A. glaucus* y, excepcionalmente, por

otras especies.

EPIDEMIOLOGIA

En su habitat usual, como saprófitos en vegetales en descomposición, los *organismos Aspergillus* no son contagiosos. Las infecciones se producen cuando las esporas de estos hongos ubicuos adoptan la forma de aerosol en un medio de abiosis. No existe predisposición de raza, edad o sexo a las infecciones por *Aspergillus*.

Aunque la infección puede adquirirse en la comunidad, el principal riesgo para el paciente inmunosuprimido es la exposición a aire contaminado en el ambiente hospitalario. Algunos pacientes que se han sometido a cirugía cardíaca a cielo abierto, trasplante de órganos o médula ósea, o que con neutropenia prolongada después de la quimioterapia antineoplásica, han desarrollado infecciones que han puesto en peligro su vida al exponerse en su cama (exposición domiciliaria) o cuando son llevados al quirófano, a rayos X o al laboratorio de cateterismo para un procedimiento necesario (exposición no domiciliaria). La construcción en un hospital, que causa la liberación de gran número de esporas al medio ambiente, es especialmente riesgosa para estos pacientes.^{8,11} Aunque existe considerable heterogeneidad genética entre las cepas de *Aspergillus*, los nuevos sistemas de tipificación molecular han demostrado que los pacientes suelen infectarse con una sola cepa, un dato que permite al clínico evaluar con rapidez si dos o más casos provienen del mismo origen ambiental.³⁴

La marihuana es otra causa posible de infecciones por *Aspergillus* en pacientes inmunosuprimidos. En un estudio controlado se cultivaron *Aspergillus* en 11 de 12 muestras de marihuana y se encontraron precipitinas contra *Aspergillus* en el suero en 11 de 21 fumadores.³⁵

PATOGENIA Y PATOLOGIA

La infección por *Aspergillus* siempre es transmitida por el aire, de manera que su impacto en el pulmón no es sorprendente; también puede colonizar los senos paranasales, paladar y epiglotis. Puede haber implantación directa en las superficies lesionadas y, en raros casos, la infección se origina a partir de una fuente endógena gastrointestinal.³⁵

La forma más letal es la aspergilosis invasiva, que se observa principalmente en individuos muy inmunosuprimidos: pacientes con neutropenia severa y prolongada después de quimioterapia citotóxica, pacientes con enfermedades granulomatosas crónicas y pacientes que reciben esteroides u otros fármacos inmunosupresores, como los receptores de trasplantes. En raras ocasiones la aspergilosis invasiva se ha observado en pacientes con insuficiencia hepática o infecciones virales sistémicas y en individuos aparentemente normales.³⁵ Puede ocurrir aspergilosis pulmonar invasora en las etapas tardías del SIDA, en especial cuando coexisten otros factores de riesgo, como uso de esteroides, neutropenia, infecciones pulmonares previas, uso de marihuana o administración de antimicrobianos de amplio espectro.^{36,37}

La lesión patológica característica es una bronconeumonía necrosante acompañada de bronquitis e invasión de los vasos sanguíneos pequeños. Con cierta frecuencia los vasos pulmonares de mediano y gran calibre también pueden ser invadidos, ocluidos e incluso destruidos, produciendo de esta manera hemorragias abundantes o infartos. La invasión rápida y extensa de los vasos sanguíneos proporciona una vía de acceso al torrente circulatorio, produciendo una tasa elevada de diseminación metastásica, especialmente al cerebro, corazón, riñones, hígado y bazo.³⁵

Estudios experimentales han demostrado que existen dos mecanismos principales de defensa del huésped contra la aspergilosis pulmonar invasiva. En primer lugar, los macrófagos broncoalveolares bloquean la germinación de las esporas inhaladas de *Aspergillus*, impidiendo de esta manera la proliferación endobronquial de hifas necesaria para la invasión tisular (la función de los macrófagos es inhibida por la administración de esteroides). En segundo lugar, los neutrófilos, y posiblemente los monocitos, eliminan las hifas que se desarrollan.³⁵ Los neutrófilos y los monocitos de personas con SIDA tienen un defecto en su actividad antimicótica contra *A. fumigatus*, que puede explicar la mayor incidencia de aspergilosis invasiva en pacientes con SIDA avanzado.^{38,39}

Ciertos inmunomoduladores, como el factor estimulador de colonias de granulocitos y macrófagos (FEC-GM), el FEC-G y el interferón gama, corrigen estos defectos en la actividad *anti-Aspergillus*, ofreciendo nuevas opciones terapéuticas.⁴⁰⁻⁴²

Las especies *Aspergillus* generan tres formas diferentes de reacciones de hipersensibilidad pulmonar. La primera, que ocurre en pacientes con asma atópica, es mediada por una reacción de hipersensibilidad inmediata por anticuerpos IgE y produce broncoconstricción. La segunda, llamada aspergilosis broncopulmonar, también ocurre en individuos atópicos. Esta reacción se caracteriza por la colonización de las mucosas por *A. fumigatus* (otras especies de *Aspergillus* u otras especies de hongos son raras). Los componentes de la aspergilosis broncopulmonar incluyen reacciones de hipersensibilidad inmediata tipo I mediada por IgE que produce broncoespasmo; una reacción tipo III (reacción de Arthus o depósito de complejos inmunes) que produce inflamación bronquial y peribronquial, y quizá una reacción de hipersensibilidad tipo IV que ocasiona la formación de granulomas y la presencia de células mononucleares dentro del pulmón. Una variante probable de aspergilosis broncopulmonar es la sinusitis alérgica, que se ha observado en individuos atópicos con antecedentes de pólipos nasales. De nuevo, un defecto en la mucosa permite la colonización del microorganismo y la implantación de hifas en la mucosa de los senos paranasales con eosinófilos reactivos y un conjunto de manifestaciones de hipersensibilidad. Finalmente, puede desarrollarse alveolitis alérgica extrínseca y presentarse como una neumonitis por hipersensibilidad en personas no atópicas después de la exposición repetida a esporas de *Aspergillus*. Esta respuesta suele observarse entre los agricultores. En estas personas parece estar relacionada una respuesta inmunológica tipo IV con lesión tisular mediada por linfocitos.^{35,43}

Las especies de *Aspergillus* pueden colonizar cualquier superficie mucocutánea anormal, la forma de colonia más común es el micetoma. En el micetoma, la forma saprófita del hongo dimorfo se encuentra

como una bola micótica en una cavidad preexistente, como una caverna tuberculosa cicatrizada o una región de bronquiectasia. Un indicador del micetoma pulmonar es la presencia de conidióforos en la masa de mecelios. Los conidióforos se encuentran con muy poca frecuencia, a pesar de que existan infecciones masivas por *Aspergillus* en los tejidos.³⁵

MANIFESTACIONES CLINICAS Y DIAGNOSTICO

Aspergilosis invasiva

Las manifestaciones clínicas principales reflejan por lo general la vía de entrada primaria. En el 90 por ciento o más de las infecciones que se inician en los pulmones, los primeros síntomas son disnea, taquicardia, tos seca, dolor torácico de tipo pleurítico, hemoptisis, fiebre y calosfríos. La producción de esputo suele ser mínima. Los síntomas por lo general pueden correlacionarse fácilmente con los hallazgos radiológicos y patológicos de bronconeumonía necrosante, infarto pulmonar hemorrágico o ambos. Sin embargo, al principio de la enfermedad pueden existir síntomas pulmonares en ausencia de hallazgos radiológicos hasta en un tercio de los pacientes. En estos pacientes pueden ser útiles los gamagramas pulmonares con el fin de demostrar defectos de perfusión compatibles con el proceso patológico. El cuadro radiológico más característico muestra uno o más infiltrados nodulares que avanzan rápidamente, con frecuencia se cavitan y, a menudo, cruzan las fisuras pulmonares. También puede haber infecciones mixtas: *Aspergillus* puede complicar una neumonía bacteriana o viral primaria, o puede haber infección simultánea con *N. asteroides* o *M. tuberculosis*.³³

Cuando los pulmones no son la vía de entrada, los síntomas de presentación reflejan la patología básica de los órganos invadidos, incluyendo necrosis, infarto y hemorragia. Por ejemplo, en la invasión a los senos paranasales, puede haber cefalea, dolor a la palpación local, extensión a los senos venosos a la órbita, infarto y hemorragia. La invasión primaria de la piel por *Aspergillus* aparece en pacientes inmunosuprimidos cuando la piel ha sido traumatizada por una intervención quirúrgica, tela adhesiva o por la colocación de catéteres intravenosos. La lesión consiste en una placa eritematosa o violácea, edematosa e indurada, que progresa a una úlcera necrótica con una escara negra. La diseminación sistémica puede tener su origen en estas lesiones.³⁵

La diseminación suele aparecer en etapas relativamente tempranas en el curso de la enfermedad y se diagnostica en un 25 a 50 por ciento de todos los casos. Sin embargo, como los focos metastásicos de infección en el cerebro, ojos, piel, riñones, corazón y otros órganos pueden ser los primeros datos de aspergilosis invasiva, el diagnóstico puede no hacerse hasta una etapa muy avanzada de la enfermedad.^{35,44}

Se han descrito dos variantes de aspergilosis pulmonar invasiva. La primera, traqueobronquitis ulcerativa o pseudomembranosa, se observa en pacientes con SIDA y con otras formas de inmunosupresión. Suele consistir en una enfermedad localmente invasiva de las vías respiratorias, con frecuencia con diseminación sistémica y en ocasiones con invasión pulmonar concomitante. Sin

tratamiento agresivo esta condición es rápidamente fatal.^{45,46} La aspergilosis pulmonar necrosante crónica (seminvasiva) es una variante de curso más lento. Los pacientes con esta variedad suelen tener inmunosupresión moderada debida a factores como desnutrición, administración de esteroides a dosis bajas, diabetes y alcoholismo, y tienden a padecer una enfermedad pulmonar crónica subyacente. Estos pacientes muestran datos clínicos de un proceso inflamatorio crónico progresivo fiebre, pérdida de peso, diaforesis nocturna y tos. Las radiografías muestran destrucción progresiva del parénquima pulmonar. El manejo requiere tratamiento de la enfermedad subyacente y antimicótico.³⁵

El diagnóstico de aspergilosis invasora es difícil. Los cultivos repetidos de la expectoración o de las secreciones faríngeas o traqueales son positivos sólo en alrededor del 10 a 30 porciento de los pacientes con enfermedad activa. Por lo general, los cultivos sólo son positivos en forma temporal, y los organismos se aíslan en número relativo mente bajo. Para complicar aún más este aspecto, *Aspergillus* es un contaminante frecuente en los laboratorios. Sin embargo, es posible que se exagere el problema. El aislamiento de *Aspergillus* en un paciente inmunosuprimido que tiene síntomas concordantes, en especial si sufre neutropenia severa, debe ser motivo de gran atención, y más si la especie aislada es *A. fumigatus* o *A. flavus*.^{35,47}

Sin embargo, incluso con el estudio de expectoración y otros cultivos, el diagnóstico pasa inadvertido en el 75 porciento de los pacientes. Los hemocultivos suelen ser negativos. Las pruebas serológicas para anticuerpos tienen poco valor diagnóstico, aunque la demostración de antígeno circulante puede ser útil. Se requiere de una biopsia agresiva para realizar un diagnóstico temprano y proporcionar un tratamiento eficaz.^{47,48}

Enfermedad alérgica

En pacientes con asma atópica aparece bronco constricción aguda como respuesta a la inhalación de esporas de *Aspergillus*. Otro tipo de reacción que afecta a los individuos atópicos es la aspergilosis broncopulmonar alérgica: un defecto de la mucosa ocasiona la colonización del árbol bronquial por el hongo. Los pacientes presentan sibilancias, fiebre, infiltrados pulmonares segmentarios, eosinofilia en el esputo y en la sangre, y precipitinas contra *Aspergillus*. El esputo es mucoso y contiene tapones macroscópicos de color café, que en realidad son fragmentos de la especie *Aspergillus*. Si no se interrumpe el proceso por medio de tratamiento con esteroides, finalmente se desarrollarán broncoquiectasias saculares proximales y fibrosis pulmonar.³⁵ Esta entidad puede constituir un problema especial en los pacientes con fibrosis quística.³⁵

En individuos sin asma atópica puede desarrollarse alveolitis alérgica extrínseca por la inhalación de esporas de *Aspergillus*, aparecen disnea, tos seca, malestar general, mialgias, estertores e infiltrados pulmonares micronodulares difusos. Se pueden demostrar precipitinas séricas contra los antígenos del *Aspergillus*. Las pruebas de función pulmonar revelarán un defecto restrictivo claro. Se desarrolla fibrosis intersticial crónica si la entidad no se trata y continúa la exposición a esporas del *Aspergillus*. Esta enfermedad es bastante similar a la alveolitis alérgica extrínseca que se asocia con el pulmón del

granjero y otras entidades similares.³⁵

El diagnóstico de las formas alérgicas de la aspergilosis depende de la identificación del síndrome clínico y la demostración de alteraciones inmunológicas específicas. Las pruebas cutáneas y los ensayos de precipitina son los métodos más útiles. En la aspergilosis broncopulmonar alérgica casi siempre puede demostrarse *Aspergillus* en la expectoración.⁴³

Micetoma

La manifestación clínica más importante del micetoma es la hemorragia, que puede poner en peligro la vida. En esta situación, *Aspergillus* rara vez es invasor, aún en el huésped inmunocomprometido. En la mayoría de los pacientes que tienen cavernas pulmonares grandes colonizadas por la bola micótica, el micetoma permanece asintomático durante mucho tiempo. Es probable que aparezca tos crónica, relacionada con la enfermedad pulmonar de fondo y con los efectos del *Aspergillus*.^{49,50} En un estudio británico clásico, 554 pacientes con cavernas mayores de 2.5 cm de diámetro fueron revisados dos veces en un periodo de tres años. Aproximadamente, el 15 por ciento tenía micetoma en la primera investigación y el 20 por ciento lo tenía tres años después, a pesar de un siete a 10 por ciento de incidencia de lisis espontánea entre los pacientes originalmente identificados. No se ha definido bien el riesgo de hemorragia. Se ha publicado que del 50 al 85 por ciento de los pacientes con micetoma tendrán hemoptisis en su vida, y una vez que esto ocurre existe un riesgo del 20 al 30 por ciento de sufrir una hemorragia mortal posterior.^{49,50}

Los micetomas casi siempre se diagnostican en las radiografías simples.

TRATAMIENTO

El tratamiento de elección para la aspergilosis invasora es la anfotericina B en dosis de 0.75 a 1.0 mg/kg/día, generalmente hasta una dosis total de 2 a 4 g. La ablación quirúrgica o la debridación de las lesiones necróticas solitarias puede ser un adyuvante útil al tratamiento médico. Muchos especialistas recomiendan asociar fluocitosina o rifampicina al esquema terapéutico cuando se demuestra infección metastásica por dos razones: se obtienen pocos resultados favorables cuando se administra anfotericina B sola en estos casos, y los estudios in vitro indican que un esquema de dos agentes es más eficaz que la anfotericina B aislada. En la actualidad se dispone de varias preparaciones lípidas o liposomales de anfotericina B, que pueden disminuir la toxicidad renal; sin embargo, aún no se ha establecido si estas preparaciones son tan eficaces como la fórmula original para tratar a pacientes inmunosuprimidos con enfermedad invasora. El itraconazol, un agente oral con actividad contra *Aspergillus*, requiere de un pH ácido en el estómago para su absorción y, en especial en pacientes graves, no se absorbe en forma confiable. Debido a esto, el autor reserva tanto el itraconazol como las fórmulas de lípidos de anfotericina B para usarse en el llamado tratamiento final para pacientes no graves que aún requieren tratamiento pero cuya función renal se ha deteriorado en forma significativa.^{35,47}

Los síndromes de aspergilosis alérgica se tratan eliminando el antígeno agresor, con administración cuidadosa de esteroides, y para los pacientes que tienen el síndrome asmático, con desensibilización. Sin embargo, la eficacia de esta última es discutible.^{35,43} Se ha demostrado que el uso de filtros electrostáticos contra polvo en los hogares de los pacientes es eficaz para eliminar el antígeno desencadenante y mejorar el estado clínico.⁵¹ El tratamiento adyuvante con itraconazol puede ser útil para esta condición, en especial en pacientes que requieren esteroides.⁵²

El tratamiento antimicótico por vía sistémica para los micetomas por *Aspergillus* no resulta de utilidad, el tratamiento de elección es la resección quirúrgica. La principal justificación para la cirugía es el riesgo de sufrir hemorragias que ponen en peligro la vida, las cuales se asocian con una mortalidad del cinco al 10 por ciento. Se desarrollan complicaciones posoperatorias importantes en alrededor del 20 por ciento de los pacientes;⁴⁷ que incluyen fístulas broncopleurales, problemas persistentes de espacio muerto, hemorragias y empiemas. La extensión de la enfermedad pulmonar subyacente es un dato predictivo importante de los resultados. Aunque se ha recomendado la extirpación quirúrgica de todos los micetomas, parece más lógico individualizar el tratamiento. Los factores a considerar son el estado general y la supervivencia esperada, el nivel de función pulmonar, el patrón de hemoptisis y el tipo de control médico disponible. Para el paciente con hemoptisis importante, pero con muy poca reserva pulmonar para permitir la cirugía, puede intentarse la insuflación intracavitaria de anfotericina B.

Mucormicosis

El término mucormicosis comprende varias infecciones invasivas por hongos de la familia *Mucoraceae*. Los patógenos principales son las especies de *Rhizopus*, *Mucor* y *Absidia*. Aunque los *Mucoraceae* están taxonómicamente separados de las especies de *Aspergillus*, la mucormicosis se parece mucho a la aspergilosis invasora.

EPIDEMIOLOGIA

Los hongos de la familia *Mucoraceae* son ubicuos, crecen como saprófitos de los vegetales en descomposición y otras materias orgánicas. No son contagiosos. La infección se limita, con pocas excepciones, a tres grupos de pacientes: diabéticos, en general aquellos con cetoacidosis, individuos inmunocomprometidos por enfermedades, en particular leucemia o linfomas, o por el tratamiento, en especial por corticosteroides, pacientes con sobrecarga de hierro que están en tratamiento con desferroxamina (en especial los pacientes en hemodiálisis), adictos a drogas intravenosas y en individuos con superficies cutáneas o mucosas gravemente traumatizadas, con mayor frecuencia en aquellos con quemaduras o piel dañada por cinta Elastoplast contaminada con esporas del hongo. La mayor parte de los pacientes del último grupo tienen también alteraciones de fondo en los mecanismos de defensa.^{53,54}

PATOGENIA Y PATOLOGIA

La mucormicosis se inicia cuando los huéspedes susceptibles inhalan esporas en aerosol de *Mucoraceae*

que se alojan en las vías respiratorias inferiores o en los senos paranasales. Las esporas también pueden ser inoculadas directamente en áreas de lesiones térmicas importantes o en otras superficies anormales. En el individuo normal, la respuesta intensa de los leucocitos polimorfonucleares controla y destruye el inóculo infectante, tal vez inhibiendo la germinación de las esporas y por actividad directa contra las hifas. En individuos con cetoacidosis esta respuesta está inhibida, quizá en parte por la ausencia o la baja actividad de factores séricos termoestables y dializables que inhiben normalmente el crecimiento del hongo. La corrección de la cetoacidosis normaliza el nivel de actividad de estos factores inhibidores. La hiperglucemia sin cetoacidosis puede ser incapaz de inhibir la respuesta del huésped. Por el tipo de pacientes que desarrollan mucormicosis es razonable suponer que la inmunidad celular también participa en la defensa del huésped contra las mucoráceas.^{53,54}

El tratamiento con desferroxamina se asocia con un mayor riesgo de mucormicosis en pacientes en hemodiálisis y en pacientes con síndromes de sobrecarga de hierro secundario a trastornos hematológicos. El complejo hierro-desferroxamina permite la captación de hierro por las especies *Rhizopus* y promueve su crecimiento, otros quelantes de hierro no tienen este efecto.^{54,57} La característica patológica de la mucormicosis es la invasión de vasos sanguíneos por hifas anchas y no septadas que se ramifican en ángulo recto, produciendo de esta manera infartos tisulares y un exudado inflamatorio negruzco característico. La invasión patológica de los vasos sanguíneos también causa hemorragia y predispone a la diseminación hematógena. La participación vascular en la mucormicosis quizá sea más notable que en la aspergilosis invasora, y aún dosis muy altas de agentes antimicóticos pueden no llegar a los tejidos afectados, por lo que resulta esencial la debridación quirúrgica extensa.^{53,54}

MANIFESTACIONES CLINICAS

Existen cuatro formas principales de mucormicosis: rinocerebral, pulmonar, diseminada y cutánea. En raras ocasiones los pacientes llegan a desarrollar enfermedad invasora en el tubo digestivo (por lo general, en sitios previamente dañados por otras enfermedades), en válvulas cardíacas (sobre todo válvulas artificiales), infección de prótesis vasculares, o infección de algunos otros sitios.^{53,54} Se han descrito lesiones cerebrales profundas en adictos a drogas intravenosas, se piensa que éstas son causadas por inyección directa de las esporas en la circulación.⁵⁸

Mucormicosis rinocerebral

La mucormicosis rinocerebral aparece típicamente en diabéticos, en especial en aquellos con cetoacidosis. Deberá investigarse la presencia de mucormicosis en cualquier paciente con depresión del estado de conciencia que no se recupere una vez que se han controlado las alteraciones metabólicas. La infección se observa con menos frecuencia en pacientes leucémicos o sometidos a trasplante renal, muchos de los cuales también son diabéticos o han recibido dosis elevadas de esteroides.^{53,54}

La infección rinocerebral comienza por lo general sobre el paladar o en los senos nasales, diseminándose dentro de la órbita y luego hacia el cerebro. También puede existir diseminación hematógena no

contigua. Los síntomas iniciales son fiebre, cefalea, letargo y pérdida de la visión. Es posible que el signo más temprano sea una escara negra sobre el paladar o la mucosa nasal. Al diseminarse la infección es común la afección temprana de la arteria retiniana (dando lugar a ceguera, proptosis y trombosis del seno cavernoso), trombosis de la arteria carótida interna o ambas. Al progresar la infección de la órbita resultan afectados los nervios craneales segundo, tercero, cuarto y sexto. El cuadro típico es el de un ojo ciego con proptosis que drena secreción purulenta negra necrótica, acompañada de ptosis, dilatación pupilar y oftalmoplejia completa. La extensión al cerebro causa mayor obnubilación y diversos síndromes neurológicos, debidos principalmente a invasión vascular y producción de infartos. En pacientes con defensas menos deterioradas la infección puede permanecer localizada en los senos paranasales o en la órbita, sin invadir el tejido nervioso.^{53,54}

El diagnóstico debe sospecharse por los datos clínicos y confirmarse mediante biopsia; no son de utilidad los hallazgos en el LCR ni los hemocultivos. Las imágenes tomográficas de los senos paranasales y el estudio gamagráfico de los huesos pueden ser muy útiles para dirigir la toma de la biopsia.

Mucormicosis pulmonar

La mucormicosis pulmonar se observa generalmente en pacientes con leucemia o linfoma. Como en la aspergilosis invasora, las manifestaciones cardinales son la hemorragia y el infarto pulmonar, siendo mínima la producción de esputo. Las radiografías muestran lesiones nodulares progresivas que se cavitan. Los síntomas principales son tos, fiebre, pleuritis, toxicidad y grados variables de disnea. La gamagrafía pulmonar perfusoria ayuda a demostrar la importante invasión vascular que aparece tempranamente en el curso de esta infección. Para hacer el diagnóstico es necesario realizar biopsia pulmonar.^{53,54,59}

Mucormicosis diseminada

La mucormicosis puede diseminarse virtualmente a cualquier órgano por vía hematógena, en particular en los pacientes con leucemia o linfoma. Los pulmones son a menudo la vía de entrada inicial. Dondequiera que los microorganismos produzcan metástasis, causan la combinación típica de invasión vascular, trombosis y hemorragia, dando lugar a infarto tisular, y produciendo diversos síndromes clínicos. Los intentos de cultivarlos microorganismos a partir de la sangre; LCR, orina o esputo fallan casi invariablemente, y con mucha frecuencia el diagnóstico no se confirma hasta el momento de la autopsia.^{53,54}

Mucormicosis cutánea

La mucormicosis cutánea se desarrolla cuando los organismos *Mucoraceae* se depositan en piel lesionada por traumatismos, quemaduras, catéteres para infusión intravenosa o incluso mordeduras de arañas, o como resultado de diseminación hematógena. Una causa importante de infección invasora es la aplicación de cita de Elastoplast en heridas quirúrgicas o sitios de punción intravenosa. Cualquiera que

sea la forma inicial de la lesión cutánea, la invasión por *Mucoraceae* causa alteraciones cutáneas que varían de infarto tisular con una escara negra a alteraciones semejantes al ectima gangrenoso. Puede ocurrir diseminación hematógena desde estos sitios, y es indispensable que se realice una biopsia diagnóstica temprana para lograr la supervivencia del paciente.^{53,54,60}

DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO

El único método inequívoco para el diagnóstico de la mucormicosis es la biopsia, que demuestra los microorganismos. Los métodos de inmunodiagnóstico y los cultivos de rutina no tienen valor en el diagnóstico de esta infección. Para lograr que el paciente sobreviva es necesario el diagnóstico y el tratamiento tempranos.

La anfotericina B es el único agente eficaz contra *Mucoraceae*, aunque han surgido algunas controversias acerca de la posibilidad de resistencia. Debido a que las áreas trombosadas e infartadas son difíciles de alcanzar, por lo común son necesarias dosis de 1 a 1.5 mg/kg/día (dosis total de 2.5 a 4.0 g), las cuales son significativamente mayores a las empleadas en el tratamiento de otras infecciones micóticas. El tratamiento antimicótico debe considerarse, incluso a estas dosis, como auxiliar de la extirpación quirúrgica del tejido afectado. Debido a la naturaleza de la enfermedad, el tratamiento primario es la cirugía radical similar a la que se practica para el cáncer. En ocasiones puede requerirse cirugía mutilante, por lo que es fundamental hacer el diagnóstico de mucormicosis en una etapa inicial.

Candidiasis

La candidiasis (moniliasis) comprende un grupo de infecciones clínicas muy diferentes que van desde entidades triviales hasta las que ponen en peligro la vida, y son causadas por distintos hongos dimórficos que pertenecen al género *Candida*. Las especies de *Candida* más virulentas son *C. albicans* y *C. tropicalis*, las cuales pueden mantenerse en crecimiento micelial así como levaduriforme en los tejidos humanos. Estas especies son responsables de la mayoría de las infecciones clínicas, en especial en el huésped normal. Las especies menos virulentas (v.gr., *C. krusei*, *C. parapsilosis* o *C. guilliermondii*) existen por lo general en los tejidos sólo en fase de levadura y causan enfermedad sobre todo en pacientes inmunosuprimidos, individuos tratados con antimicóticos en los que la condición subyacente que causó la infección por *Candida* no se corrigió o después de la inoculación directa de tejidos lesionados (v.gr., heridas quirúrgicas o líneas intravenosas). Todos estos microorganismos se cultivan con facilidad sobre agar sangre o chocolate o sobre el medio de Sabourau.

EPIDEMIOLOGIA

Las especies de *Candida*, en particular *C. albicans*, son parte de la flora gastrointestinal y orofaríngea normal en la mitad de la población, de la flora de la piel de un cinco por ciento de la población en forma intermitente, de la flora habitual de la vagina del 20 por ciento de las mujeres no embarazadas y del 30 por ciento de las embarazadas. Los individuos con más riesgo de padecer infecciones por *Candida* son los

diabéticos, las mujeres embarazadas o que están tomando anticonceptivos orales, los enfermos que reciben corticosteroides o antibióticos, los que tienen enfermedades inmunosupresoras como leucemia, linfoma o SIDA, los que reciben tratamiento inmunosupresor como parte del trasplante de órganos, los pacientes sometidos a cirugía mayor, en especial intrabdominal, y los que tienen alteraciones en la barrera mucocutánea de defensa que permiten que se produzca una infección invasora (v.gr., pacientes con sondas vesicales, intraperitoneales o catéteres intravenosos, adictos a drogas y pacientes con lesiones cutáneas). En los últimos años las nuevas técnicas de tipificación molecular disponibles han demostrado epidemias nosocomiales de *Candida* invasora, en especial en pacientes quirúrgicos, que son causadas por transmisión a través de las manos del personal médico, por persistencia de estos organismos en equipo médico no desechable y en objetos inanimados en el hospital, y por crecimiento en líquidos intravenosos que contienen glucosa. De especial interés es el dato de que muchas de estas infecciones nosocomiales son causadas por cepas y especies de *Candida* que son relativamente resistentes a los agentes antimicrobianos.^{61,65}

PATOGENIA Y PATOLOGIA

Los organismos *Candida* se adhieren a las superficies epiteliales al fijarse a receptores específicos sobre la superficie de las células. El grado de replicación del hongo depende de la cantidad de glucosa y glucógeno presente en las secreciones que bañan estas superficies mucosas. En las personas con diabetes, en las mujeres embarazadas y en los pacientes que toman anticonceptivos orales o esteroides existe una mayor disponibilidad de nutrientes. Al suprimir la flora bacteriana normal, los antibióticos de amplio espectro permiten que exista mayor cantidad de nutrientes y pueden eliminar a bacterias como los lactobacilos vaginales, que antagonizan el crecimiento de *Candida*. Este tratamiento puede crear un vacío ecológico que *Candida* llena con rapidez.

Incluso con la proliferación, la infección no tiene importancia a menos que se penetren las superficies mucocutáneas. Los traumatismos, tumores, instrumentación e inmunosupresión pueden proporcionar un acceso al torrente sanguíneo con diseminación. Lo mismo ocurre con el tratamiento intravenoso, en especial la nutrición parenteral, y con el uso de drogas intravenosas.

Las defensas del huésped que parecen más importantes para prevenir la infección por *Candida* son un número adecuado de neutrófilos funcionalmente normales, y una función e interacción normal entre los linfocitos y los monocitos. La fagocitosis a través del sistema de mieloperoxidasas-peróxido de hidrógeno y un grupo de proteínas candidiásicas dentro de los gránulos de los neutrófilos, ayudan a limitar la invasión por *Candida*. La relativa propensión (o resistencia) a estos mecanismos destructores parece correlacionar con la virulencia inherente a las diferentes especies de *Candida*.^{66,67}

En los pacientes neutropénicos con cáncer, la proliferación y la invasión participan en la candidiasis. El tratamiento antibacteriano permite la proliferación y la escasez de neutrófilos permite la invasión candidiásica. Por tanto, no es sorprendente que exista una relación entre el grado de colonización y la probabilidad de enfermedad invasora en estos pacientes.⁶⁸ En los pacientes quirúrgicos graves se ha

observado una relación similar entre el grado de colonización y el riesgo de enfermedad invasora.⁶⁹

El aumento de la virulencia de *C. albicans* y de *C. tropicalis* se relaciona aparentemente con su fase de micelio, la cual es más resistente a los sistemas de los neutrófilos y de los linfocitos-monocitos del huésped que la fase levaduriforme de las otras especies de *Candida*. Asimismo, al parecer *C. albicans* y *C. tropicalis* se adhieren a los tejidos del huésped y a las prótesis con más firmeza que otras especies de *Candida*.⁷⁰

La lesión típica de la infección por *Candida* es la formación de un microabsceso de neutrófilos, en lugar de la reacción granulomatosa que se observa con otros hongos. En la candidiasis diseminada son comunes los microabscesos miliares en los riñones, corazón, piel, pulmones y cerebro; en estos casos la afección ocular suele ser granulomatosa. Rara vez, con la infección crónica de larga duración, llega a aparecer una reacción granulomatosa en otros tejidos.

MANIFESTACIONES CLINICAS

Candidiasis de mucosas

La proliferación de *Candida* sobre las superficies mucosas de la orofaringe, aparato gastrointestinal o de la vagina puede dar lugar a síntomas locales que son moderadamente severos en el individuo normal. En el paciente inmunosuprimido, la sintomatología es más severa y quizá se acompañe de invasión y diseminación. En la orofaringe se observan placas blancas, aisladas y elevadas sobre una base eritematosa; pueden acompañarse de dolor, pero a menudo son asintomáticas. En el esófago los síntomas habituales son disfagia y dolor retroesternal intenso; el comienzo con frecuencia se relaciona con la administración de tratamiento antimicrobiano de amplio espectro. A pesar de que suele hacerse un diagnóstico de probabilidad, este debe confirmarse mediante esofagoscopia (la técnica más sensible) o deglución de bario. El trago de bario revela pliegues mucosos irregulares que en ocasiones semejan várices esofágicas; la presencia de atonía y peristalsis disminuida son características constantes. En pocos casos la luz esofágica puede reducirse de manera notable. Pueden observarse cambios similares en pacientes con esofagitis herpética severa.⁷⁰

La paciente con candidiasis vaginal usualmente se quejará de exudado vaginal cremoso, dispareunia, prurito y disuria. La infección clínica habitualmente se presenta después de un tratamiento antimicrobiano, sobre todo en pacientes que están embarazadas o están tomando anticonceptivos orales.

Candidiasis cutánea

Varios síndromes cutáneos pueden ser causados por la infección por *Candida* y se discuten en la sección de Dermatología.

Candidiasis mucocutánea crónica

La candidiasis mucocutánea crónica afecta la piel, pelo, uñas y mucosas, y está causada por defectos en la función de los linfocitos T. Cerca de la mitad de los pacientes también cursan con hipoparatiroidismo, enfermedad de Addison o, con menor frecuencia, hipotiroidismo o diabetes con autoanticuerpos contra la glándula disfuncionante. Otros estados autoinmunes pueden estar presentes, como anemia perniciosa, insuficiencia ovárica y hepatitis crónica activa. En la mayoría de los casos el defecto de la inmunidad celular se limita a las defensas del huésped contra las especies de *Candida* y los dermatofitos antígenicamente relacionados. Debido a que la inmunidad mediada por células contra otros organismos permanece normal y los sistemas de anticuerpos, complemento, neutrófilos y retículoendotelial continúan funcionando, estos pacientes no desarrollan candidiasis generalizada ni infecciones con otros microorganismos que pongan en peligro la vida.

Peritonitis por Candida

La peritonitis por especies de *Candida* suele ocurrir después de cirugía del intestino (especialmente después de una úlcera de duodeno perforada), después de trasplantes de hígado o como complicación de la diálisis peritoneal ambulatoria crónica. Tanto en los individuos inmunocompetentes como en los pacientes inmunodeprimidos, las manifestaciones clínicas de la peritonitis por *Candida* (fiebre, dolor abdominal y alteraciones funcionales intestinales) son mucho más leves comparadas con las infecciones bacterianas y, por lo general, no se asocian con enfermedad diseminada. En los pacientes con alteraciones en las defensas del huésped puede ocurrir enfermedad diseminada.⁷⁰

Endocarditis por Candida

La endocarditis por *Candida* aparece en pacientes sometidos a cateterismo intravenoso prolongado, en individuos en quienes los microorganismos *Candida* fueron introducidos en el momento de someterlos a cirugía cardíaca y en los adictos a la heroína que se inyectan por vía intravenosa drogas ilícitas contaminadas. La endocarditis por *Candida* es muy parecida a la endocarditis producida por las bacterias convencionales, con excepción de dos características: las vegetaciones por *Candida* son mucho más grandes y friables que las bacterianas, y los fenómenos embólicos principales que incluyen las grandes arterias del cerebro, riñones, bazo y extremidades, son la regla más que la excepción. El tratamiento antimicrobiano aislado fracasa casi siempre; es necesaria la cirugía (sustitución de la válvula contaminada), combinada con el tratamiento médico.⁷⁰

Candidiasis pulmonar

Con frecuencia se cultiva *Candida* del esputo y muestras de secreción bronquial, o a partir de las biopsias pulmonares en los estudios de autopsia. Los microorganismos de *Candida* suelen encontrarse como comensales que colonizan el árbol traqueobronquial pero no invaden el parénquima pulmonar. Aunque la neumonía primaria por *Candida* existe como una entidad clínica en el enfermo inmunosuprimido, es rara, no puede diagnosticarse en forma inequívoca por el examen del esputo o mediante pruebas

serológicas, y su diagnóstico debe aceptarse sólo cuando se demuestra por biopsia pulmonar. *Candida* también llega a invadir el pulmón y produce microabscesos como parte de una diseminación hematógena generalizada. Rara vez las especies de *Candida* producen síndromes clínicos semejantes a los causados por las especies de *Aspergillus*, esto es, enfermedad broncopulmonar alérgica o un micetoma dentro de una cavidad preexistente.^{33,71}

Candidiasis de vías urinarias

La forma más frecuente de candidiasis de las vías urinarias se relaciona con el uso crónico de sondas. La diseminación a partir del tracto urinario es muy rara, incluso en pacientes con un trasplante renal, a menos de que exista manipulación operatoria o neutropenia severa. Es posible que grandes bolas micóticas de *Candida* contribuyan a una uropatía obstructiva sin ser verdaderamente invasiva, en especial en niños que tienen alteraciones anatómicas importantes del aparato urinario. La infección ascendente primaria del riñón por *Candida* es muy rara, aunque los riñones son quizá el principal lugar de siembra metastásica cuando existe invasión del torrente sanguíneo a partir de otro foco infeccioso.

Candidiasis diseminada

La invasión del torrente sanguíneo y la diseminación metastásica posterior aparecen en tres situaciones clínicas. Con mucho, la más frecuente es la del paciente con un catéter intravenoso, llegando a ser relativamente común la candidiasis diseminada en esta situación, sobre todo en relación con la hiperalimentación intravenosa.⁷⁰ En segundo lugar, los pacientes que son sometidos a cirugía y tienen zonas de proliferación de *Candida* (a menudo dentro del aparato digestivo) llegan a desarrollar infección diseminada cuando son manipulados o traumatizados de alguna manera. Finalmente, los individuos con neutropenia, sobre todo los que tienen leucemia y también reciben esteroides y tratamiento citotóxico, o los pacientes con defectos importantes de la función e interacción linfocito-monocito, ocasionalmente desarrollan invasión del torrente circulatorio a partir de un foco gastrointestinal.^{70,72-74} Los receptores de trasplante hepático tienen especial riesgo de infección invasora por *Candida* como un resultado combinado de cirugía mayor en sitios colonizados por estos organismos, cuidados intensivos con múltiples accesos venosos, tratamiento inmunosupresor intensivo y, con frecuencia, uso de antibióticos de amplio espectro.^{8,75,76}

La lesión metastásica más frecuente por la invasión del torrente sanguíneo es la endoftalmitis por *Candida*, en especial en los pacientes que reciben hiperalimentación. El examen repetido del fondo del ojo es obligatorio si se sospecha candidiasis diseminada o cuando se prolonga la hiperalimentación.^{70,74} La lesión consiste en áreas blancas de coriorretinitis como pelotas de algodón que se extienden hacia el vítreo. Otros lugares de infección metastásica incluyen las meninges, los huesos y articulaciones, y el miocardio. Algunos pacientes con infección diseminada presentan una dermatosis que sugiere el diagnóstico; se caracteriza por lesiones cutáneas macronodulares, eritematosas, algunas veces hemorrágicas que miden de 0.5 a 10 cm. Para poder realizar un diagnóstico precoz, dichas lesiones deben biopsiarse.

Cada vez se identifica con más frecuencia la infección hepatoesplénica focal, anteriormente una rara consecuencia de candidiasis diseminada en el paciente neutropénico. Los datos claves para identificar esta entidad incluyen fiebre persistente en pacientes neutropénicos cuyo recuento de granulocitos está volviendo a cifras normales, dolor en la parte superior del abdomen, elevación de la fosfatasa alcalina, y con menos frecuencia, leucocitosis de rebote. Durante la etapa de neutropenia severa, el ultrasonido y la tomografía computarizada a menudo son negativos, y los hallazgos característicos de infección local no aparecen sino hasta que se observa un nivel adecuado de neutrófilos circulantes. El diagnóstico, laparoscópico cuando sea posible, requiere de biopsia para estudio morfológico y cultivo.^{77,78}

La evolución clínica de la invasión sanguínea por *Candida* se relaciona en forma importante con la función inmunológica. En los individuos inmunológicamente normales con candidemia transitoria secundaria a un catéter intravenoso es rara la infección metastásica; la funguemia puede tratarse satisfactoriamente eliminando el foco de infección. En el enfermo inmunocomprometido, la funguemia pasajera es muy importante. Más del 50 por ciento de estas candidemias se relacionan con infección visceral profunda y, por consiguiente, es obligatorio el tratamiento antibiótico sistémico.^{74,77}

DIAGNOSTICO

La infección mucocutánea puede diagnosticarse en forma simple por el examen microscópico y cultivo de muestras obtenidas de los sitios afectados. El diagnóstico de endoftalmitis se hace usualmente mediante examen fundoscópico. La identificación de la endocarditis e infección diseminada constituye la principal dificultad diagnóstica: en más del 50 por ciento de los casos los hemocultivos de rutina son negativos o tardan un tiempo antes de volverse positivos, incluso cuando se utiliza el método más sensible, la lisis por centrifugación. Varios estudios demuestran que el diagnóstico premortem de la candidiasis diseminada se realiza en solo al 15 al 40 por ciento de los pacientes. Por ello se ha dedicado un gran esfuerzo al desarrollo de técnicas que no dependan del cultivo para un diagnóstico temprano. Desafortunadamente, la frecuencia de resultados falsos positivos y falsos negativos es muy elevada. Sin embargo, recientemente la detección de antígenos como la enolasa en suero ha correlacionado con la presencia de infección invasora; este estudio parece promisorio para el diagnóstico temprano de la infección clínicamente importante.^{70,74,79,80}

TRATAMIENTO

Para el tratamiento óptimo de la infección por *Candida* es necesaria la corrección del problema de fondo, que predispone a la proliferación, y el inicio de quimioterapia específica para el síndrome clínico. Para corregir los factores predisponentes debe suspenderse la administración de antibióticos de amplio espectro, controlarse la hiperglucemia, detener la maceración de la piel, disminuir el tratamiento citotóxico y con corticosteroides, tratar la infección por VIH y retirar los catéteres intravenosos y urinarios.

La elección entre el tratamiento tópico o sistémico depende de la naturaleza de la infección. La infección mucocutánea normalmente responde a la corrección de los factores predisponentes y al tratamiento tópico en los pacientes inmunocompetentes, en los receptores de trasplante de órganos y en los pacientes con tumores sólidos. La candidiasis cutánea y vaginal se trata de manera eficaz con cremas o lociones que contienen nistatina, clotrimazol y miconazol. En pacientes con candidiasis vulvovaginal recurrente puede ser más eficaz el tratamiento sistémico con fluconazol o itraconazol que el tratamiento tópico.⁸¹ En ocasiones el tratamiento concomitante de la pareja sexual aumenta la eficacia del tratamiento. Las tabletas de clotrimazol, los gargarismos y la deglución de suspensiones de nistatina o anfotericina B, cuatro o seis veces al día, suelen eliminar la enfermedad orofaríngea y ayudan a eliminar la infección esofágica. Es necesario recalcar que el tratamiento con nistatina oral y vaginal no tienen utilidad en el síndrome de hipersensibilidad por candidiasis (o asociación con levaduras), que consiste en la atribución de varios síntomas (como malestar general, fatiga y falta de concentración mental) a la proliferación candidiásica.⁸² Sin embargo, la existencia de este síndrome está aún en duda.

Se necesita un tratamiento sistémico para los pacientes con infección mucocutánea que no responde al tratamiento tópico y para los pacientes con inmunodepresión importante, como los pacientes con SIDA, pacientes neutropénicos con cáncer y receptores de trasplante de médula ósea. En la actualidad se utilizan cuatro esquemas sistémicos: fluconazol (150 a 400 mg/día por vía oral o I.V.), itraconazol (200 a 400 mg/día por vía oral), ketoconazol (200 a 400 mg/día por vía oral) y dosis bajas de anfotericina B (5 a 10 mg/día I.V.). La facilidad de administración del fluconazol, así como su eficacia y ausencia de efectos colaterales lo convierten en el medicamento de elección [*ver adelante*, Tratamiento antimicótico con azoles para el huésped inmunosuprimido].

En los individuos con infección diseminada, el tratamiento de elección sigue siendo la anfotericina B por vía intravenosa a dosis completas (dosis total de 1.0 a 2.5 g). Sin embargo, experiencias recientes sugieren que el fluconazol (400 a 800 mg/día por vía oral o I.V.) ofrece una eficacia comparable con mucho menos toxicidad que la anfotericina B para el tratamiento de *C. albicans* o *C. tropicalis*.⁸³ Se ha demostrado que el fluconazol es especialmente útil en pacientes con candidiasis hepatoesplénica⁸⁴ y puede ser útil en el tratamiento temprano de pacientes quirúrgicos graves en los que puede ser difícil distinguir entre la colonización extensa y la invasión por *Candida*.⁸⁵

Se ha intentado administrar tratamiento con fluconazol en pacientes neutropénicos con cáncer y receptores de trasplante de médula ósea para prevenir la candidiasis invasora. El fluconazol oral parece prevenir la infección superficial e invasora por *C. albicans* y *C. tropicalis* en estos pacientes.⁸⁶ Algunas instituciones han observado un aumento concomitante en el número de infecciones por *C. krusei*, *C. glabrata* y quizá otras especies menos comunes que son más resistentes al tratamiento.⁸⁷ La profilaxis con fluconazol es por lo menos tan eficaz como la anfotericina B por vía oral para prevenir la infección micótica invasora y tiene menos toxicidad.⁸⁸ Sin embargo, aún no se ha definido el beneficio exacto de la intervención con fluconazol en pacientes con neutropénicos con cáncer y en receptores de trasplante de médula ósea.

Criptococosis

La criptococosis (torulosis) es una enfermedad micótica generalizada causada por el microorganismo levaduriforme *C. neoformans*, que afecta principalmente al sistema nervioso central. El microorganismo se encuentra en todo el mundo; los lugares contaminados con excretas de palomas, y con menos frecuencia con excretas de pollos, son de mayor peligro. *C. neoformans* puede cultivarse sin mucha dificultad en agar chocolate o en los medios habituales para hongos, como el medio de Mycosel o de Sabouraud; el hongo usualmente crece entre cuatro a siete días después de la inoculación.⁸⁹

EPIDEMIOLOGIA

Se considera que la infección con *C. neoformans* se adquiere por inhalación de partículas que contienen el microorganismo. La transmisión de persona a persona nunca se ha demostrado. La exposición a las excretas de paloma parece ser la principal causa de la enfermedad. La infección asintomática probablemente esté bastante difundida. La criptococosis aparece con más frecuencia en el sexo masculino, quizá por la mayor exposición al microorganismo por motivos ocupacionales o vocacionales. La raza y la edad no implican una predisposición especial, aunque la mayoría de los pacientes son adultos. La mayoría de los pacientes que desarrollan criptococosis clínica tienen defectos detectables en las defensas del huésped. Sin embargo, la infección invasora por criptococos puede desarrollarse en individuos sanos, al parecer después de una exposición intensa.⁸⁹

PATOGENIA Y PATOLOGIA

Es probable que la patogenia de la criptococosis sea muy similar a la de la tuberculosis y a la de micosis sistémicas. Los microorganismos en aerosol son inhalados y depositados hasta la periferia de los pulmones, donde se establece una infección subpleural. Posteriormente la infección se extiende a través de los linfáticos regionales hacia los ganglios linfáticos que drenan los hilios pulmonares. Lo más común es que la infección sea erradicada de estos sitios, lo que permite la curación. En ocasiones la infección se disemina, o se desarrolla una lesión pulmonar persistente. Aunque se desconoce la incidencia real de la criptococosis, parece ser relativamente elevada.⁸⁹

En la naturaleza los criptococos no suelen estar encapsulados, pero después de ser inhalados muchos comienzan a formar una cápsula de polisacáridos. Los macrófagos alveolares pueden detener la infección, pero no destruyen a los microorganismos. Las cepas no encapsuladas son vulnerables a los neutrófilos y monocitos, pero el desarrollo de la cápsula tiene un efecto antifagocítico notable. *C. neoformans* no produce toxinas y es más bien inerte como estímulo, provocando al menudo una respuesta inflamatoria escasa o nula. En ocasiones se produce una reacción de cuerpo extraño en lugar de la reacción usual con abundantes leucocitos.

La inmunidad celular tiene un papel primordial limitando la extensión de la infección: tanto las células T como las células asesinas naturales son capaces de inhibir el crecimiento de los criptococos.⁹⁰ Existe una

mayor incidencia de la enfermedad entre los pacientes con disfunción de los linfocitos T (v.gr., pacientes con SIDA, enfermedad de Hodgkin, sarcoidosis o en aquellos que están recibiendo corticosteroides).⁸⁹ El polisacárido capsular de *C. neoformans* parece aumentar la infección por VIH y puede acelerar la evolución del SIDA.⁹¹

Una función adecuada de monocitos y macrófagos también parece ser importante en la limitación de la extensión de la enfermedad.⁹² Los anticuerpos anticapsulares potencializan la destrucción de los criptococos por los mononucleares humanos y aumentan el efecto terapéutico de la anfotericina B.⁹³

Pueden observarse diversas alteraciones patológicas, desde inflamación escasa o nula hasta lesiones que muestran una respuesta inflamatoria aguda o crónica. El tipo de reacción observada refleja en parte la edad de la lesión, la formación de granulomas sin calcificación es diagnóstica de lesiones antiguas. El tejido necrótico varía considerablemente, desde ninguno en la mayoría de los casos, hasta la caseificación extensa con cavitación en unos cuantos pacientes. En el sistema nervioso central el hallazgo más común es una meningitis basal en la que existe un exudado mucoide adherente. Algunas veces llega a encontrarse en el cerebro una estructura gelatinosa, mucoide, parecida a un tumor, que contiene muchos microorganismos y mínima reacción tisular. Los efectos clínicos están causados principalmente por la presencia física de la masa más que por la virulencia del microorganismo. Lesiones similares se observan en los pacientes inmunosuprimidos, aunque una variante en particular está aparentemente limitada a los individuos con defectos graves en la inmunidad celular (v.gr., SIDA). En esta variedad se produce diseminación miliar de criptococos que pueden demostrarse en lesiones individuales, sin ninguna reacción inflamatoria.⁸⁹

En las lesiones que sólo contienen unas cuantas células inflamatorias, las tinciones con hematoxilina y eosina a menudo muestran el microorganismo criptocócico rodeado por un número variable de histiocitos. En otras lesiones son necesarias las tinciones para hongos de Gridley y la de ácido periódico de Schiff (PAS) para observar con claridad los microorganismos; la tinción de mucicarmina de Mayer es relativamente específica para *C. neoformans*.

MANIFESTACIONES CLINICAS

Criptococosis pulmonar

La infección del pulmón con *C. neoformans* tiende a ser subaguda o crónica, con poca reacción o toxicidad sistémica. A menudo es relativamente asintomática, incluso en casos con enfermedad pulmonar difusa demostrable por radiografía de tórax. La criptococosis pulmonar progresiva es una causa rara de muerte.⁸⁹

Los huéspedes inmunosuprimidos presentan un patrón similar. Sin embargo, estos pacientes tienen una tasa más alta de diseminación, especialmente a las meninges. La mayoría de los casos de enfermedad miliar ocurren en esta situación. En el paciente con SIDA suele existir enfermedad intersticial, que se

detecta, en forma típica, durante el estudio radiológico, casi siempre asociada a infección diseminada. No es sorprendente que la mortalidad en estos casos sea hasta del 50 por ciento.⁹⁴

El dato radiológico típico de la infección criptocócica pulmonar es una masa o una consolidación segmentaria, en ocasiones con cavitación. La lesión llega a confundirse fácilmente con un tumor u otras causas de lesión redondeada. También pueden observarse nódulos múltiples o enfermedad diseminada, ya sea con un patrón intersticial o miliar. La identificación de *C. neoformans* en los cultivos de esputo no demuestra que la lesión observada con los rayos X sea causada por este microorganismo, ya que *Cryptococcus* puede estar solo colonizando el árbol traqueobronquial. Pueden aparecer infecciones mixtas, debidas a criptococos y otros microorganismos, usualmente *N. asteroides* o *M. tuberculosis*.^{33,89}

Criptococosis del sistema nervioso central

La manifestación más importante de la infección criptocócica es su efecto sobre el SNC. Las lesiones ocupativas del cerebro y la médula espinal son una complicación bien reconocida, aunque relativamente poco frecuente. La meningitis y la meningoencefalitis por criptococos son infecciones relativamente comunes del sistema nervioso central. Los criptococos son una causa típica de meningitis crónica que es mortal de forma inexorable si no se trata. El comienzo clínico pocas veces es agudo y durante las semanas que transcurren antes de que la enfermedad sea diagnosticada, los intervalos asintomáticos no son raros. El síntoma inicial más frecuente es la cefalea persistente, con o sin fiebre. Del 5 al 20 por ciento de los pacientes no presentan cefalea. La náusea, el mareo, la ataxia, el deterioro mental y la irritabilidad son síntomas frecuentes. Las convulsiones son excepcionales al comienzo, pero algunas veces se desarrollan al progresar la enfermedad, así como la disminución de la agudeza visual, diplopia y paresia o hiposensibilidad facial. Existe papiledema en cerca de una tercera parte de los casos y parálisis de nervios craneales en la quinta parte. Además, puede ocurrir endortalmitis, lo que contribuye a la degeneración visual. Recientemente se ha demostrado que puede presentarse pérdida visual catastrófica causada por invasión del nervio óptico en pacientes con meningitis criptocócica.⁹⁵ Aunque algunas veces el paciente manifiesta rigidez de nuca, el desarrollo de meningismo franco es poco frecuente. Las lesiones neurológicas focales son bastante raras, con excepción de las debidas a los efectos de la meningitis basilar sobre los nervios craneales. Al progresar la enfermedad puede desarrollarse hidrocefalia. El curso de la infección llega a ser más rápido en los pacientes inmunosuprimidos, en especial en los que tienen SIDA o enfermedad de Hodgkin en estado avanzado o que han recibido corticosteroides en dosis altas durante tiempo prolongado. En estos enfermos la meningitis se relaciona a menudo con infección extraneural de la piel, pulmones, sistema esquelético y vías urinarias.^{89,96,97}

En los pacientes con meningitis criptocócica, los factores pronósticos asociados con una mala evolución clínica son la presencia de infección por VIH o un proceso linforreticular maligno de fondo, la necesidad de continuar el tratamiento con esteroides en dosis mayores de 20 mg de prednisona al día, un examen de líquido cefalorraquídeo que revela presión inicial elevada, nivel bajo de glucosa, menos de 20 leucocitos/mm³ y criptococos en el frotis, la identificación de criptococos de sitios extramedulares y títulos altos de antígeno criptocócico en el LCR o en el suero.⁸⁹

Otros lugares de infección criptocócica

C. neoformans puede diseminarse por vía hematógena a cualquier lugar del organismo, más comúnmente a la piel, sistema esquelético y vías urinarias. La piel resulta afectada en un 10 a 20 por ciento de los casos. La infección cutánea puede ser el primer indicio de enfermedad diseminada y, sobre todo en el enfermo inmunosuprimido, debe servir como un aviso de la presencia de una enfermedad más seria. Las lesiones cutáneas suelen aparecer como pápulas eritematosas o lesiones acneiformes, pero también como una celulitis muy similar a la celulitis bacteriana y lesiones vesiculares parecidas a las vesículas herpéticas. Todas estas lesiones pueden ulcerarse.^{44,89,98}

La afección del sistema esquelético es menos frecuente (cerca del 10 por ciento de los casos), pero se ha observado osteomielitis y artritis. Las lesiones osteolíticas lentamente progresivas sin proliferación perióstica agregada son la regla y son muy parecidas a las lesiones observadas en otras infecciones micóticas. La infección ósea de tiempo prolongado casi siempre se asocia con extensión directa a la piel. Las infecciones óseas solitarias pueden confundirse en la biopsia con enfermedad de Hodgkin o sarcoma osteogénico, a menos que el patólogo utilice tinciones especiales para hongos.^{89,99}

Como ocurre con otras infecciones micóticas, los riñones pueden infectarse por vía hematógena y los microorganismos pueden aislarse algunas veces del tejido renal o de los urocultivos. *C. neoformans* también puede causar un síndrome de necrosis papilar, pielonefritis y piuria no bacteriúrica similar al que aparece en la tuberculosis.¹⁰⁰ Otros lugares de infección en el aparato genitourinario incluyen la próstata, el epidídimo y los testículos. En los varones con SIDA, los organismos que persisten en la próstata pueden constituir un reservorio importante para el desarrollo subsecuente de una infección sistémica recurrente.¹⁰¹

DIAGNOSTICO

El diagnóstico se basa en la identificación del microorganismo o en la demostración del antígeno criptocócico en algún líquido corporal. El antígeno polisacárido cápsular criptocócico puede encontrarse en sangre, LCR, orina o lavado broncoalveolar de los pacientes infectados. Los cultivos de las secreciones pulmonares son positivos en porcentajes variables en los pacientes con criptococosis pulmonar.^{89,94,102,103}

Todo paciente con infección criptocócica debe someterse a estudio del LCR, independientemente del sitio de la infección, y los resultados de esta evaluación determinan en mucho el pronóstico y la intensidad del tratamiento.

Los datos clásicos en el LCR incluye aumento de la presión, aumento de proteínas, disminución de la glucosa y pleocitos linfocítica con un recuento total de leucocitos menor de 500/mm³, y frecuentemente menor de 100/mm³. Pueden observarse los microorganismos en las preparaciones del LCR con tinta India

en el 40 al 60 por ciento de los casos, los linfocitos y los eritrocitos no deben confundirse con las partículas micóticas. La identificación de formas en germinación es muy sugestiva de infección verdadera por *C. neoformans*. El examen citológico de las preparaciones del LCR teñidas con técnica de Papanicolaou suele mostrar con mucha claridad los microorganismos. Algunas veces los criptococos están presentes en ausencia de leucocitos o alteraciones en los niveles de glucosa o proteínas en el LCR; por el contrario, se puede encontrar un incremento de la presión intracraneal y otras alteraciones citológicas del LCR a pesar de cultivos negativos. Rara vez el examen del LCR es negativo a pesar de infección activa.⁸⁹

Cuando el microorganismo no puede demostrarse por los medios convencionales y el diagnóstico se sospecha clínicamente, la probabilidad de confirmarlo puede elevarse cultivando grandes volúmenes de LCR (20 ml o más), con toma de muestras en sitios distintos al saco lumbar, sobre todo en el LCR de las cisternas, y con pruebas séricas y del LCR para la determinación de antígenos capsulares polisacáridos de criptococos. La prueba del antígeno es quizá la más útil, resulta positiva en el 75 a 100 por ciento de los casos de meningitis criptocócica, y la titulación de antígenos se correlaciona con el pronóstico y la indicación de tratamiento adicional. El hecho de contar con la prueba del antígeno de ninguna manera elimina la necesidad de los otros dos procedimientos. Se han observado casos en los que la prueba de antígenos criptocócicos fue negativa y los cultivos del LCR lumbar o los estudios cisternales fueron positivos.⁸⁹

TRATAMIENTO

La anfotericina B ha disminuido la mortalidad producida por la meningitis criptocócica del 100 al 40 por ciento. Se recomienda una dosis total de 2 a 3 g cuando el fármaco se utiliza con forma aislada⁸⁹. La combinación de dosis bajas de anfotericina B (0.3 mg/ kg/día) y fluocitosina (150 mg/kg/día, dividida en cuatro dosis) durante un periodo de seis semanas, proporciona resultados por lo menos tan buenos y quizá mejores que el tratamiento convencional más intenso con anfotericina B.¹⁰⁴ La combinación parece asociarse con menos recaídas y fracasos terapéuticos, una esterilización más rápida del líquido cefalorraquídeo y menos nefrotoxicidad. Algunos clínicos señalan que, debido al exceso de toxicidad global por el tratamiento combinado, es preferible administrar anfotericina B sola o cuando exista deterioro de la función de la médula ósea, enfermedad hepática o trastornos gastrointestinales que interfieran con la ingestión y absorción constante de los medicamentos orales. También es preferible la anfotericina B sola en los pacientes sometidos a hemodiálisis o diálisis peritoneal.⁸

La mayoría de los pacientes no inmunosuprimidos con infección pulmonar por criptococos no necesitan tratamiento, pero es necesario que estén bajo vigilancia estrecha. El tratamiento está indicado cuando existe evidencia de enfermedad extrapulmonar en los cultivos o determinación del antígeno, si la lesión pulmonar es grande, múltiple o difusa, o cuando la lesión muestra signos de progresión o colapso en las radiografías seriadas. Cuando se encuentre una lesión pulmonar importante en un paciente muy inmunosuprimido debe considerarse el tratamiento temprano, aunque estén ausentes los otros criterios.

Asimismo, debe considerarse la necesidad de administrar tratamiento antimicótico en pacientes que serán sometidos a la resección quirúrgica de una lesión criptocócica. Existe un riesgo pequeño (aproximadamente un 15 por ciento) pero definido de que los pacientes sometidos a resección pulmonar por infección debida a *criptococos* desarrollen meningitis en el posoperatorio.⁸⁹ Los riesgos del tratamiento con anfotericina B se consideran demasiado importantes para justificar su uso profiláctico en estos casos. La disponibilidad de medicamentos menos tóxicos y más fáciles de administrar, como el fluconazol, han eliminado la necesidad de emplear anfotericina B en estos casos, y un ciclo transoperatorio con alguno de estos fármacos previene con seguridad el desarrollo de meningitis posoperatoria. En los enfermos inmunosuprimidos que van a ser sometidos a resección pulmonar por una infección criptocócica puede prescribirse un ciclo corto perioperatorio de anfotericina B (dosis total menor de 500 mg) o un ciclo de dos semanas con dosis completas de fluconazol, para prevenir la meningitis. En los pacientes inmunosuprimidos sometidos a resección pulmonar por infección criptocócica puede prescribirse tratamiento breve con anfotericina B (con dosis total de < 500 mg) o un tratamiento de dos semanas a dosis completas de fluconazol durante el preoperatorio para prevenir la meningitis.

La infección por *criptococos* en el paciente con SIDA constituye un problema particularmente difícil de tratar. En estos casos las infecciones diseminadas y del sistema nervioso central son la regla, siendo casi inevitables las recaídas después de los programas de tratamiento convencionales. Los organismos aislados después de la recaída siguen siendo susceptibles a los agentes antimicóticos empleados. Por lo tanto, el enfoque terapéutico tiene un componente agudo (tratamiento inductor de la remisión, dirigido a controlar la enfermedad) después del cual se instituye tratamiento de mantenimiento de por vida. Puede usarse para el tratamiento agudo anfotericina B en dosis de 0.75 mg/kg/día (sin flucitosina, que parece ser tóxica en estos pacientes) o fluconazol (400 a 800 mg/día). El autor emplea anfotericina B para el manejo inicial de los pacientes graves y después cambia a fluconazol. Para el tratamiento de mantenimiento el fluconazol (200 a 400 mg/día) es el tratamiento de elección. El tratamiento con fluconazol, 20 mg/día en los pacientes con SIDA que tienen cuentas de linfocitos TCD4 de menos de 50/mm³ reduce la frecuencia de criptococosis, candidiasis esofágica e infecciones micóticas superficiales. Además, el fluconazol parece prevenir las infecciones locales y sistémicas con *C. neoformans* después de accidentes por punción de la piel con agujas contaminadas con este organismo.¹⁰⁵⁻¹¹¹

Tratamiento antimicótico con azoles para el huésped inmunosuprimido

El tratamiento de las infecciones por hongos tradicionalmente ha requerido de anfotericina B, sola o combinada con flucitocina. La *Food and Drug Administration* de los EUA (FDA) ha aprobado cuatro derivados azoles, el miconazol, el ketoconazol, el fluconazol y el itraconazol para el tratamiento de las infecciones micóticas sistémicas. Estos agentes actúan inhibiendo la dimetilación del C-14 que es crucial para la síntesis de ergosterol, el componente principal de las membranas de los hongos, aumentan la permeabilidad de la membrana del hongo, inhiben la captación de precursores del ARN y ADN y bloquean la síntesis de diversas enzimas oxidativas peroxidativas. El miconazol, un agente parenteral,

fue abandonado hace tiempo debido a las importantes restricciones de su eficacia y toxicidad.

El ketoconazol, disponible sólo por vía oral, tiene actividad contra diversos organismos micóticos como: *C. immitis*, *C. neoformans*, *Candida*, *Histoplasma capsulatum*, *Blastomyces dermatitidis* y varios dermatofitos. Sin embargo, su utilidad clínica está limitada por sus características farmacocinéticas y sus efectos colaterales: la absorción de este fármaco administrado por vía oral depende de su conversión a una sal en el medio ácido del estómago; por lo tanto, el medicamento no puede utilizarse si el paciente tiene aclorhidria o está recibiendo bicarbonato, antiácidos o cimetidina. La penetración en el líquido cefalorraquídeo y la orina es escasa lo cual limita su eficacia en el SNC y en las infecciones del aparato urinario. Aunque los efectos colaterales del ketoconazol son más leves que los de la anfotericina B, su uso tiene algunos riesgos. En cerca del 20 por ciento de los pacientes el fármaco produce náusea, vómito o anorexia. Aparece disfunción hepática en uno o dos por ciento de los individuos. El ketoconazol parece bloquear la síntesis de testosterona y adrenocorticoides, y puede producir insuficiencia suprarrenal persistente. En la actualidad, el ketoconazol se usa como tratamiento de elección a largo plazo en la candidiasis mucocutánea crónica y en la infección por dermatofitos, así como para erradicar cualquier infección micótica residual después de un ciclo terapéutico con anfotericina B. El tratamiento primario de la infección micótica invasiva con ketoconazol se ha relacionado con fracaso primario y recaídas tardías.^{112,113}

El fluconazol parece tener una ventaja importante sobre los compuestos azoles previos. El espectro de la actividad antimicótica es similar, pero es considerablemente más eficaz tanto en modelos experimentales como en el hombre. Sus características farmacocinéticas son más favorables, tiene menos efectos colaterales y su absorción no depende de la acidez gástrica, además de que es posible dar una sola dosis al día. Por ser un derivado bistriazólico N- sustituido polar, su penetración a través de los tejidos del cuerpo y a los líquidos corporales como la orina y el LCR es excelente. Los efectos colaterales gastrointestinales, toxicidad hepática y los efectos en la síntesis de esteroides son considerablemente menores con el fluconazol, comparados con el ketoconazol. Los estudios clínicos sugieren que el tratamiento con fluconazol (en especial en dosis de 400 mg/día o mayor) es tan eficaz como la anfotericina B para el tratamiento primario de infecciones invasivas con *C. albicans*, *C. tropicalis* y *C. neoformans*, por lo menos en pacientes no graves. Incluso si al inicio se usa anfotericina B, la conversión temprana a tratamiento con fluconazol oral representa un adelanto importante. Sin embargo, debe enfatizarse que ciertos hongos, como *Aspergillus*, *Mucoraceae*, *C. krusei*, *C. glabrata* y otras especies candidiásicas menos comunes, no son susceptibles al fluconazol. Además, si la condición subyacente no se corrige los organismos que al inicio son sensibles al fluconazol pueden volverse resistentes después de la exposición al mismo. Se han reportado casos raros de resistencia primaria al fluconazol en cepas de *C. albicans* obtenidas en pacientes inmunosuprimidos. Aunque es probable que este problema aumente en forma lenta al usarse cada vez más este medicamento, el fluconazol sigue siendo un componente esencial en el tratamiento de las infecciones por levaduras, tanto como tratamiento principal para procesos subagudos como para tratamiento de mantenimiento después de que se logró un control inicial con anfotericina B.^{83-88,107,110,114,116}

El itraconazol es el agente azol aprobado más recientemente para el tratamiento sistémico de las infecciones micóticas. Sus propiedades farmacocinéticas se parecen a las del ketoconazol en que está disponible solo en fórmula oral, es poco hidrosoluble y requiere de la acidez gástrica para su absorción. Como resultado, en muchos pacientes es difícil lograr una absorción confiable, así como niveles terapéuticos en sangre y tejidos. Aunque pueden alcanzarse concentraciones elevadas de itraconazol en los tejidos, no se alcanzan niveles terapéuticos en la orina y el LCR. Su principal ventaja es el amplio rango de actividad antimicótica: es eficaz contra *Aspergillus*, *Candida* (incluyendo especies que son resistentes al fluconazol), *H. capsulatum* y *Sporothrix schenckii*. El principal uso del itraconazol es como alternativa a la anfotericina B para infecciones micóticas que son resistentes al fluconazol. Debido a su perfil poco confiable de absorción, el itraconazol no se usa en pacientes graves.¹¹⁷⁻¹¹⁹

Infecciones por *Pneumocystis carinii*

P. carinii es un oportunista que produce neumonías intersticiales en muchos pacientes inmunosuprimidos. Este agente ha sido clasificado tradicionalmente como un protozooario y se trata en forma eficaz con tratamiento antiparasitario. Los estudios más recientes sobre el ARN ribosomal de *P. carinii* indican que el organismo es una variedad de hongo.¹²⁰

EPIDEMIOLOGIA

La infección por *Pneumocystis* adopta dos patrones generales: la primera se relaciona con los trastornos sociales en tiempos de guerra y se observó como un patrón infantil-endémico entre los huérfanos muy desnutridos en Europa, durante la II Guerra Mundial, y en épocas más recientes en Vietnam. Esta forma de infección se caracteriza por un patrón insidioso y crónico de afección respiratoria en niños que sufren desnutrición calórico-proteica. La segunda forma aparece en los Estados Unidos y Europa, consiste en una neumonitis aguda o subaguda en pacientes inmunosuprimidos por un proceso maligno, por el tratamiento recibido por una enfermedad maligna, por el tratamiento esteroideo de una enfermedad autoinmune o por las necesidades terapéuticas del trasplante de órganos. La neumonía por *Pneumocystis* es también la infección oportunista predominante en el SIDA.

La epidemiología no se comprende por completo, se desconoce el reservorio natural. El microorganismo puede encontrarse en los pulmones de los seres humanos y de otras muchas especies de mamíferos. Pequeñas cantidades de quistes de *Pncumocystis*, aparentemente inactivos, pueden estar presentes en el tejido pulmonar de individuos sanos, sugiriendo que la inmunosupresión reactiva las lesiones latentes, causando así una neumonitis clínica.¹²⁰⁻¹²² La mayoría de los investigadores considera que la mayoría de los casos son causados por la reactivación de una infección latente por *Pneumocystis*. Sin embargo, una publicación de la ciudad de Nueva York sobre un grupo de casos de infección por *Pneumocystis* en ancianos sin enfermedad inmunosupresora¹²³ y un reporte de mayor incidencia de esta infección en pacientes con cáncer¹²⁴ han aumentado la atención sobre este tema, en especial por la epidemia actual de SIDA. Un reporte de transmisión horizontal de *P. carinii* en monos rhesus infectados con virus simiano de inmunodeficiencia ha aumentado esta preocupación.¹²⁵

Al parecer, *Pneumocystis* es un parásito poco nocivo, con excepción de los enfermos muy inmunosuprimidos. En las ratas infectadas con este parásito, el tratamiento con corticosteroides o ciclofosfamida puede activar la enfermedad. En comparación, la radiación, la administración de mecloretamina o 6-mercaptopurina, la esplenectomía y la timectomía neonatal no producen infección activa.¹²¹ Las ratas mantenidas a base de una dieta libre de proteínas desarrollan enfermedad activa, y los efectos de la administración de corticosteroides y de la desnutrición proteica parecen ser sinérgicos.^{120,121}

Se observa infección por *P. carinii* en pacientes con una gran variedad de trastornos médicos: pacientes con SIDA, enfermos sometidos a trasplante de órganos o médula ósea, pacientes con trastornos reumatológicos como granulomatosis de Wegener o LEG, con enfermedad de Hodgkin u otra neoplasia linforreticular, y enfermos con otros tipos de cáncer, incluyendo tumores cerebrales. El común denominador es un defecto profundo en la inmunidad mediada por células. Este defecto es causado por infección por VIH o por el uso de inmunosupresores, en especial esteroides, ciclofosfamida, metotrexate y fludarabina. En el caso de los esteroides, la infección por *Pneumocystis* puede volverse clínicamente aparente solo después de que se ha reducido la dosis.¹²⁶⁻¹³⁰

El estado nutricional parece ser muy importante en la infección por *Pneumocystis* en el huésped inmunosuprimido y en los niños. Estudios de pacientes que recibieron trasplante de órganos y que después tuvieron neumonía por *Pneumocystis* sugieren que la infección por CMV es un factor predisponente importante. Aunque este virus tiene muchos efectos adversos sobre las defensas del huésped, es posible que el más importante sea la supresión de la inmunidad celular y la interferencia con la función de los macrófagos alveolares. Ambos efectos contribuyen a la patogenia de la neumonía por *Pneumocystis*.⁸ La activación de los macrófagos alveolares y la secreción de citocinas como el factor de necrosis tumoral parecen ser de importancia crítica para la destrucción local de *P. carinii*.¹³¹

Los focos patológicos de la enfermedad son los intersticios pulmonares y los alveolos. El engrosamiento de los septos alveolares es causado por hiperplasia de las células de revestimiento alveolar. En la forma infantil pueden observarse grandes cantidades de células plasmáticas infiltrantes en los septos, que a menudo están ausentes en el enfermo inmunosuprimido. Los cortes de pulmón teñidos con hematoxilina y eosina revelan un material eosinófilo espumoso con alto contenido en carbohidratos que ocupa los espacios alveolares. Al teñir este material con la tinción de plata metenamina de Gomori se demuestran abundantes microorganismos *Pneumocystis*. La lesión característica es un quiste de 4 a 6 mm que contiene de seis a ocho cuerpos ovales, los merozoitos; el quiste se observa mejor en improntas teñidas con Giemsa de tejido pulmonar recién infectado.

En algunas ocasiones, después de un tratamiento eficaz se puede desarrollar fibrosis intersticial y calcificaciones pulmonares. También se pueden observar reacciones granulomatosas, necrosis severa y cavitación del parénquima pulmonar, especialmente, en pacientes con SIDA. Además la incidencia de

infecciones diseminadas está aumentando en estos pacientes, en especial en quienes han recibido tratamiento profiláctico con pentamidina en aerosol.^{120,121}

MANIFESTACIONES CLINICAS

La infección por *P. carinii* puede cursar asintomática, sobre todo en individuos con inmunidad normal. El comienzo puede ser gradual aunque más bien es súbito, pero rara vez es tan súbito como el comienzo de la infección neumocócica aguda. Sin embargo, la neumonía severa por *P. carinii* puede producir un cuadro clínico hiperdinámico comparable al de la neumonía bacteriana con sepsis.¹³¹ El modo de presentación se caracteriza por el rápido desarrollo de fiebre, tos seca no productiva, taquipnea y disnea progresiva sin pleuritis concomitante en el curso de unos cuantos días. Por lo general, la exploración no es llamativa, con excepción de la fiebre y de la frecuencia respiratoria rápida. El grado de hipoxia y la extensión de los infiltrados en las radiografías de tórax se correlaciona mejor con la frecuencia respiratoria y no con la presencia o ausencia de estertores o signos de consolidación en el momento de la exploración. Existen pocos datos clínicos que permitan distinguir esta forma de infección de otras, incluyendo las infecciones virales, en particular la producida por CMV.^{8,120,121}

El aspecto radiológico de la neumonía clásica por *P. carinii* muestra un patrón alveolar e intersticial difuso, bilateral y simétrico, con distribución predominantemente hiliar. Sin embargo, la presencia de densidades nodulares y consolidaciones unilaterales se ha relacionado con esta infección. Según la experiencia del autor, cerca del 80 por ciento de los pacientes adultos tienen el cuadro clásico. Los derrames pleurales, cavitación y linfadenopatía en los rayos X son bastante raros, y cuando se presentan sugieren una infección agregada. Existen observaciones de varios casos con infección simultánea por *Pneumocystis* y otros gérmenes oportunistas; una radiografía de tórax o una evolución clínica atípica orientan hacia la posibilidad de una infección mixta.^{33,120,121}

Con excepción de la determinación de los gases sanguíneos arteriales, otras pruebas de laboratorio de rutina ofrecen poca ayuda diagnóstica o pronóstica en los pacientes con enfermedad por *Pneumocystis*. Es más probable que cualquier alteración denote los efectos de una enfermedad de fondo y de su tratamiento, que los producidos por la infección por *Pneumocystis*. Los gases sanguíneos arteriales son indicadores muy sensibles de la afección pulmonar, ya que reflejan alteraciones en la diferencia alveolar arterial de PO₂, en el espacio muerto y en la distensibilidad demostradas en las pruebas convencionales de función pulmonar.^{33,120,121}

DIAGNOSTICO

El diagnóstico definitivo requiere la demostración del *Pneumocystis* en las secreciones respiratorias o en las muestras de tejido pulmonar, teñidos con Giemsa o metenamina de plata de Gomori o con anticuerpos mononucleares marcados con fluorescencia dirigidos contra *Pneumocystis*. En los pacientes con SIDA y neumonía por *Pneumocystis*, el examen de inmunofluorescencia del esputo provocado proporciona el diagnóstico en más del 80 por ciento de los casos y el lavado broncoalveolar prácticamente

en el resto.^{120,121} Cuando el estudio del esputo provocado es negativo, es preferible realizar una broncoscopia con lavado broncoalveolar para el diagnóstico específico en lugar de iniciar tratamiento empírico.^{132,133} En otros pacientes inmunosuprimidos, como los receptores de trasplante y los pacientes con linfoma, estas técnicas menos cruentas son positivas en menos del 20 por ciento de los casos debido a que hay menos organismos *Pneumocystis* que en los pacientes con SIDA. La biopsia pulmonar a cielo abierto o transbronquial está indicada en los pacientes inmunodeprimidos sin SIDA con sintomatología compatible con el diagnóstico y con resultados negativos con las técnicas menos cruentas.

TRATAMIENTO

El primer avance importante en el tratamiento de infección por *P. carinii* fue la demostración de que el isotianato de pentamidina, una diamidina aromática, reducía la mortalidad del 100 al 25 por ciento. El esquema recomendado de tratamiento con pentamidina es la administración de 4 mg/kg/día en una dosis única intramuscular durante un periodo de 10 a 15 días. En pacientes con diátesis hemorrágica importante, el tratamiento debe administrarse por vía intravenosa, aunque por esta vía son comunes la anafilaxia y la hipotensión. Las principales desventajas del tratamiento con pentamidina son sus efectos colaterales, como hipotensión, taquicardia, náusea, vómito, rubor facial, pleuritis, irritación local, hipoglucemia, azoemia, inhibición de la médula ósea (en particular neutropenia) y la formación de abscesos estériles en los puntos de inyección.¹²¹

Debido a la toxicidad de la pentamidina, se han buscado formas alternativas de tratamiento. El principal avance terapéutico ha sido la demostración de que el trimetoprim con sulfametoxazol (administrado por vía oral en dosis de 20 y 100 mg, respectivamente, por kilogramo por día en tres a cuatro dosis divididas durante dos semanas) es tan eficaz como el tratamiento con pentamidina durante dos semanas, y tiene mucho menos toxicidad. El tratamiento combinado con pentamidina y trimetoprim-sulfametoxazol no ofrece ventajas sobre cualquiera de los esquemas aíslos.^{120,121} Es importante destacar que la administración de ácido fólico para prevenir la toxicidad a la médula ósea por el trimetoprim-sulfametoxazol se asocia con mayor incidencia de fracaso terapéutico y muerte en pacientes con SIDA tratados por una neumonía por *Pneumocystis*.¹³⁴ Puede ocurrir hipercalemia como consecuencia de las dosis altas de trimetoprim-sulfametoxazol necesarias para tratar este tipo de infección, que es resultado de una reacción semante a la del amiloride en la nefrona distal.^{135,136}

Los pacientes con SIDA tienen una incidencia significativamente mayor de reacciones adversas al tratamiento con trimetoprim-sulfametoxazol, si ocurren reacciones adversas, la pentamidina será la alternativa de elección. Para la neumonía leve a moderada el atovaquone parece ser una alternativa útil.^{137,138}

Otros esquemas eficaces incluyen dapsona-trimetoprim, trimetrexate con rescate con leucovorín y clindamicina-primaquina.^{120,121,139}

El principal adelanto en el tratamiento de la neumonía por *P. carinii* consiste en la demostración de que

los esteroides, aunados al tratamiento contra *Pneumocystis*, reducen la posibilidad de muerte, insuficiencia respiratoria y deterioro de la oxigenación en pacientes con neumonía moderada a severa. El esquema de esteroides que se ha estudiado en mayor número de pacientes consiste en: 40 mg de prednisona dos veces al día durante cinco días, seguido de 40 mg al día durante cinco días y después reducción a 20 mg al día durante 11 días (aunado a un esquema de 21 días de tratamiento contra *Pneumocystis*). A pesar de que los datos que apoyan esta recomendación provienen de estudios en pacientes con SIDA, este tratamiento puede ser adecuado para cualquier paciente con neumonía por *Pneumocystis*, independientemente de la enfermedad subyacente.¹⁴⁰⁻¹⁴³ Debe tenerse cuidado, en especial en las personas con SIDA avanzado, de que no exista en forma concomitante otra infección oportunista que pueda exacerbarse por el tratamiento esteroideo.¹²¹

El trimetoprim-sulfametoxazol, administrado en una dosis diaria menor de 5 mg de trimetoprim y 25 mg de sulfametoxazol por kilogramo por día dividida en dos dosis, puede emplearse profilácticamente con gran eficacia en las poblaciones con riesgo elevado. Este tratamiento profiláctico es eficaz sólo mientras se administra el medicamento. La profilaxis está indicada en las siguientes poblaciones: niños sometidos a quimioterapia intensiva para inducir la remisión de una leucemia linfocítica aguda; pacientes con un órgano trasplantado y cualquier paciente inmunosuprimido que se encuentre en un ambiente donde previamente se han detectado varios casos de neumonía por *Pneumocystis*.¹²⁰

Actualmente existen datos definitivos de que la profilaxis anti-*Pneumocystis* es benéfica para los pacientes con SIDA completamente desarrollado, en pacientes con infección por VIH y niveles reducidos de CD4 (recuento menor de 200 linfocitos T CD4 /mm³ o menos del 20 por ciento de linfocitos T CD4⁺ circulantes) y pacientes con antecedentes de infección por VIH y episodios previos de neumonía por *Pneumocystis*. El uso de zidovudina (también conocido como AZT) para el tratamiento de las infecciones por VIH no impide la necesidad de profilaxis contra *Pneumocystis*. El trimetoprim-sulfametoxazol por vía oral es el agente profiláctico de elección cuando el paciente puede tolerarlo. La pentamidina en aerosol es una alternativa útil, aunque como consecuencia puede presentarse neumocistosis extrapulmonar, neumonía del lóbulo superior y enfermedad bulosa pulmonar. Otras alternativas incluyen la administración intravenosa o intramuscular de pentamidina cada dos a cuatro semanas, el atovaquone, la dapsona sola, la dapsona con trimetoprim o pirimetamina y la pirimetamina con sulfadoxina.¹²¹

Reconocimientos

Tabla 1 Reimpreso de *Cellular and Molecular Immunology*, Segunda edición, por A.K. Abbas, A.H. Lichtman y J.S. Pober. W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1994. © 1994 W.B. Saunders Company, Philadelphia. Usado con autorización.

Tabla 2 Modificada de "Hematologic Malignancies and Other Marrow Failure States: Progress in the Management of Complicating Infections," por A.S. Levine, S.C. Schimpff, R.G. Graw y cols, en *Seminars*

in Hematology 11:141, 1974.

Bibliografia

1. Abbas AK, Uchtman AH, Pober JS: Cellular and Molecular Immunology , 2nd ed. WB Saunders Co, Philadelphia, 1994
2. Van de Meer JWM: Defects in host-defense mechanisms. Clinical Approach to Infection in the Compromised Host, 3rd ed. Rubin RH, Young LS, Eds. Plenum Publishing Corp, New York, 1994, p 33
3. Tolkoff-Rubin NE, Rubin RH: Uremia and host defenses (editorial). N Engl J Med 322:770, 1990
4. Braga M, Vignali A, Radaelli G, et al: Association between perioperative blood transfusion and postoperative infection in patients having elective operations for gastrointestinal cancer. Eur J Surg 158:531, 1992
5. Schimpff SC: Empiric antibiotic therapy for granulocytopenic cancer patients. Am J Med 80(suppl 5C):13, 1986
6. Cosimi AB: Surgical aspects of infection in the compromised host. Clinical Approach to Infection in the Compromised Host, 3rd ed. Rubin RH, Young L.S, Eds. Plenum Publishing Corp, New York, 1994, p 707
7. Rubin RH, Cosimi AB: Infections in the immunocompromised host. Surgical Infectious Diseases, 3rd ed. Appleton & Lange, Norwalk, Connecticut, 1994, p 1303
8. Rubin RH: Infection in the organ transplant recipient. Clinical Approach to Infection in the Compromised Host, 3rd ed. Rubin RH, Young LS, Eds. Plenum Publishing Corp, New York, 1994, p 629
9. Rubin RH, Tolkoff-Rubin NE: Antimicrobial strategies in the care of organ transplant recipients. Antimicrob Agents Chemother 37:619, 1993

10. Hibberd PL, Tolkoff-Rubin NE, Conti D, et al: Preemptive ganciclovir therapy to prevent cytomegalovirus disease in cytomegalovirus antibody-positive renal transplant recipients. *Ann Intern Med* 123:18,1995
11. Wade JC: Epidemiology and prevention of infection in the compromised host. *Clinical Approach to Infection in the Compromised Host*, 3rd ed. Rubin RH, Young L.S, Eds. Plenum Publishing Corp, New York, 1994, p 5
12. Young L.S: Management of infections in leukemia and lymphoma. *Clinical Approach to Infection in the Compromised Host*, 3rd ed. Rubin R, Young LS, Eds. Plenum Publishing Corp, New York, 1994, p 551
13. Newman KA, Schimpff SC: Hospital hotel services as risk factors for infection among immunocompromised patients. *Rev Infect Dis* 9:206, 1987
14. Gruppo Italiano Malattie Ematologiche Maligne dell' Adulto: Prevention of bacterial infection in neutropenic patients with hematologic malignancies: a randomized, multicenter trial comparing norfloxacin with ciprofloxacin: the GIMEMA Infection Program. *Ann Intern Med* 115:7, 1991
15. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, et al: Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever. *J Infect Dis* 161:381,1990
16. Verhoef J, Rozenberg-Arska M, Dekker A: Prevention of infection in the neutropenic patient. *Rev Infect Dis* 11(suppl 7):51545, 1989
17. Pizzo PA: Considerations for the prevention of infectious complications in patients with cancer. *Rev Infect Dis* 11(suppl 7):S1551, 1989
18. Sullivan KM, Kopecky KJ, Jocom J, et al: Immunomodulatory and antimicrobial efficacy of intravenous immunoglobulin in bone marrow transplantation. *N Engl J Med* 323:705,1990
19. The National Institute of Child Health and Human Development Intravenous Immunoglobulin Study Group: Intravenous immune globulin for the prevention of bacterial infections in children with symptomatic human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 325:73, 1991

20. Berkman SA, Lee ML, Gale RP: Clinical uses of intravenous immunoglobulins. *Ann Intern Med* 112:278, 1990
21. Buckley RH, Schiff RI: The use of intravenous immune globulin in immunodeficiency diseases. *N Engl J Med* 325:10, 1991
22. Sekul EA, Cupler EJ, Dalakas MC: Aseptic meningitis associated with high-dose intravenous immunoglobulin therapy: frequency and risk factors. *Ann Intern Med* 121:259,1994
23. Hassner A, Adelman DC: Biologic response modifiers in primary immunodeficiency disorders. *Ann Intern Med* 115:294, 1991
24. Maziarz RT, Tepler I, Antin JH, et al: Reversal of infection with *Mycobacterium avium intracellulare* by treatment with alpha-interferon in a patient with hairy cell leukemia. *Ann Intern Med* 109:292, 1988
25. The International Chronic Granulomatous Disease Cooperative Study Group: A controlled trial of interferon gamma to prevent infection in chronic granulomatous disease. *N Engl J Med* 324:509, 1991
26. Crawford J, Ozer H, Stoller R, et al: Reduction by granulocyte colony-stimulating factor of fever and neutropenia induced by chemotherapy in patients with small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 325:164,1991
27. Maher DW, Lieschke GJ, Green M, et al: Filgrastim in patients with chemotherapy-induced febrile neutropenia: a double-blind, placebocontrolled trial. *Ann Intern Med* 121:492,1994
28. Groeger JS, Lucas AB, Thaler HT , et al: Infectious morbidity associated with long-term use of venous access devices in patients with cancer. *Ann Intern Med* 119:1168, 1993
29. Chanock SJ, Pizzo PA: Infectious complications in children with cancer and children with human immunodeficiency virus infection. *Clinical Approach to Infection in the Compromised Host*, 3rd ed. Rubin RH, Young LS, Eds. Plenum Publishing Corp, New York, 1994, p 491

30. The International Antimicrobial Therapy Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer: Efficacy and toxicity of single daily doses of amikacin and ceftriaxone versus multiple daily doses of amikacin and ceftazidime for infection in patients with cancer and granulocytopenia. *Ann Intern Med* 119:584, 1993
31. De Pauw BE, Deresinski SC, Feld R, et al: Ceftazidime compared with piperacillin and tobramycin for the empiric treatment of fever in neutropenic patients with cancer: a multicenter randomized trial. *Ann Intern Med* 120:834, 1994
32. Hooper DC, Pruitt AA, Rubin RH: Central nervous system infection in the chronically immunosuppressed. *Medicine (Baltimore)* 61:166, 1982
33. Rubin RH, Greene R: Clinical approach to the compromised host with fever and pulmonary infiltrates. *Clinical Approach to Infection in the Compromised Host*, 3rd ed. Rubin RH, Young LS, Eds. Plenum Publishing Corp, New York, 1994, p 121
34. Birch M, Anderson MJ, Denning DW: Molecular typing of *Aspergillus* species. *J Hosp Infect* 30(suppl):339, 1995
35. Levitz SM: Aspergillosis. *Infect Dis Clin North Am* 3:1, 1989
36. Denning DW, Follansbee SE, Scolaro M, et al: Pulmonary aspergillosis in the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 324:654, 1991
37. Pursell KJ, Telzak EE, Armstrong D: *Aspergillus* species colonization and invasive disease in patients with AIDS. *Clin Infect Dis* 14:141, 1992
38. Roilides E, Holmes A, Blake C, et al: Defective antifungal activity of monocyte-derived macrophages from human immunodeficiency virus-infected children against *Aspergillus fumigatus*. *J Infect Dis* 168:1562, 1993

39. Roilides E, Holmes A, Blake C, et al: Impairment of neutrophil antifungal activity against hyphae of *Aspergillus fumigatus* in children infected with human immunodeficiency virus. J Infect Dis 167:905, 1993
40. Roilides E, Uhlig K, Venzon D, et al: Enhancement of oxidative response and damage caused by human neutrophils to *Aspergillus fumigatus* hyphae by granulocyte colony-stimulating factor and gamma interferon. Infect Immun 61:1185, 1993
41. Roilides E, Uhlig K, Venzon D, et al: Prevention of corticosteroid-induced suppression of human polymorphonuclear leukocyte-induced damage of *Aspergillus fumigatus* hyphae by granulocyte colony-stimulating factor and gamma interferon. Infect Immun 61:4870, 1993
42. Roilides E, Holmes A, Blake C, et al: Antifungal activity of elutriated human monocytes against *Aspergillus fumigatus* hyphae: enhancement by granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and interferon gamma. J Infect Dis 170:894, 1994
43. Goldstein MF, Atkins PC, Cogen FC, et al: Allergic Aspergillosis sinusitis. J Allergy Clin Immunol 76:515, 1985
44. Wolfson JS, Sober AJ, Rubin RH: Dermatologic manifestations of infections in immunocompromised patients. Medicine (Baltimore) 64:115, 1985
45. Hines DW, Haber MH, Yaremko L, et al: Pseudomembranous tracheobronchitis caused by *Aspergillus*. Am Rev Respir Dis 143:1408, 1991
46. Kemper CA, Hostetler JS, Follansbee SE, et al: Ulcerative and plaque-like tracheobronchitis due to infection with *Aspergillus* in patients with AIDS. Clin Infect Dis 17:344, 1993
47. Denning DW, Stevens DA: Antifungal and surgical treatment of invasive aspergillosis: review of 2,121 published cases. Rev Infect Dis 12:1147, 1990
48. Duthie R, Denning DW: *Aspergillus* fungemia: report of two cases and review. Clin Infect Dis 20:598, 1995

49. Hargis JL, Bone RC, Stewart J, et al: Intracavitary amphotericin B in the treatment of symptomatic pulmonary aspergillomas. *Am J Med* 68:389, 1980
50. Davies D, Citron KM, Davies PDB, et al: Aspergilloma and residual tuberculous cavities-the results of a resurvey: a report from the Research Committee of the British Thoracic and Tuberculosis Association. *Tubercle* 51:227, 1970
51. Jacobs RL, Andrews CP, Jacobs FO: Hypersensitivity pneumonitis treated with an electrostatic dust filter. *Ann Intern Med* 110:115, 1989
52. Denning DW, Van Wye JE, Lewiston NJ, et al: Adjunctive therapy of allergic bronchopulmonary aspergillosis with itraconazole. *Chest* 100:813, 1991
53. Lehrer RI, Howard DH, Snyder PS, et al: Mucormycosis (Pt 1). *Ann Intern Med* 93:93, 1980
54. Sugar AM: Mucormycosis. *Clin Infect Dis* 14(suppl 1): 5126, 1992
55. Boelaert JR, de Locht M, Van Cutsem J, et al: Mucormycosis during deferoxamine therapy is a siderophore-mediated infection: in vitro and in vivo animal studies. *J Clin Invest* 91:1979, 1993
56. Boelaert JR, Fenves AZ, Coburn JW: Deferoxamine therapy and mucormycosis in dialysis patients: report of an international registry. *Am J Kidney Dis* 18:660, 1991
57. Boelaert JR, Van Cutsem J, de Locht M, et al: Deferoxamine augments growth and pathogenicity of *Rhizopus*, while hydroxypyridinone Chelators have no effect. *Kidney Int* 45:667, 1994
58. Hopkins RJ, Rothman M, Fiore A, et al: Cerebral mucormycosis associated with intravenous drug use: three case reports and review. *Clin Infect Dis* 19:1133, 1994
59. Tedder M, Spratt JA, Anstadt MP, et al: Pulmonary mucormycosis: results of medical and surgical therapy. *Ann Thorac Surg* 57:1044, 1994

60. Adam RD, Hunter G, DiTomaso J, et al: Mucormycosis: emerging prominence of cutaneous infections. Clin Infect Dis 19:67,1994
61. Sanchez V, Vazquez JA, Barth-Jones D, et al: Nosocomial acquisition of *Candida parapsilosis*: an epidemiologic study. Am J Med 94:577, 1993
62. Johnston BL, Schlech WF III, Marrie TJ: An outbreak of *Candida parapsilosis* prosthetic valve endocarditis following cardiac surgery. J Hosp Infect 28:103,1994
63. Rangel-Frausto MS, Houston AK, Bale MJ, et al: An experimental model for study of *Candida* survival and transmission in human volunteers. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 13:590, 1994
64. Jarvis WR: Epidemiology of nosocomial fungal infections, with emphasis on *Candida* species. Clin Infect Dis 20:1526, 1995
65. Pertowski CA, Baron RC, Lasker BA, et al: Nosocomial outbreak of *Candida albicans* sternal wound infections following cardiac surgery traced to a scrub nurse. J Infect Dis 172:817, 1995
66. Marodi L, Korchak HM, Johnston RB Jr: Mechanisms of host defense against *Candida* species: I. Phagocytosis by monocytes and monocytederived macrophages. J Immunol 146:2783, 1991
67. Marodi L, Forehand JR, Johnston RB Jr: Mechanisms of host defense against *Candida* species: II. Biochemical basis for the killing of *Candida* by mononuclear phagocytes. J Immunol 146:2790,1991
68. Martino P, Girmenia C, Micozzi A, et al: Prospective study of *Candida* colonization, use of empiric amphotericin B and development of invasive mycosis in neutropenic patients. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 13:797,1994
69. Pittet D, Monod M, Suter PM, et al: *Candida* colonization and subsequent infections in critically ill surgical patients. Ann Surg 220:751, 1994

70. Crislip MA, Edwards JE Jr: Candidiasis. *Infect Dis Clin North Am* 3:103,1989
71. Haron E, Vartivarian S, Anaissie E, et al: Primary Candida pneumonia: experience at a large cancer center and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 72:137,1993
72. Marshall JC, Christou NV, Meakins JL: The gastrointestinal tract: the "undrained abscess" of multiple organ failure. *Ann surg* 218:111, 1993
73. Eubanks PJ, de Virgilio C, Klein S, et al: Candida sepsis in surgical patients. *Am J surg* 166:617,1993
74. Serdloff JN, Filler SG, Edwards JE Jr: Severe candidal infections in neutropenic patients. *Clin Infect Dis* 17(suppl 2): 5457, 1993
75. Paya CV: Fungal infections in solid-organ transplantation. *Clin Infect Dis* 16:677,1993
76. Collins LA, Samore MH, Roberts MS, et al: Risk factors for invasive fungal infections complicating orthotopic liver transplantation. *J Infect Dis* 170:644, 1994
77. Thaler M, Pastakia B, Shawker TH, et al: Hepatic candidiasis in cancer patients: the evolving picture of the spectrum. *Ann Intern Med* 108:88,1988
78. Gordon SC, Watts JC, Veneri RJ, et al: Focal hepatic candidiasis with perihepatic adhesions: laparoscopic and immunohistologic diagnosis. *Gastroenterology* 98:214,1990
79. Lew MA: Diagnosis of systemic Candida infections. *Annu Rev Med* 40:87,1989
80. Walsh TJ, Hathorn JW, Sobel JD, et al: Detection of circulating candida enolase by immunoassay in patients with cancer and invasive candidiasis. *N Engl J Med* 324:1026,1991

81. Sobel JD: Pathogenesis and treatment of recurrent vulvovaginal candidiasis. Clin Infect Dis 14(suppl 1): 5148, 1992
82. Dismukes WE, Wade JS, Lee JY, et al: A randomized double-blind trial of nystatin therapy for the candidiasis hypersensitivity syndrome. N Engl J Med 323:1717,1990
83. Rex JH, Bennett JE, Sugar AM, et al: A randomized trial comparing fluconazole with amphotericin B for the treatment of candidemia in patients without neutropenia. N Engl J Med 331:1325,1994
84. Flannery MT, Simmons DB, Saba H, et al: Fluconazole in the treatment of hepatosplenic candidiasis. Arch Intern Med 152:406, 1992
85. Schwartz SI, Howard RJ, Rubin RH, et al: Opportunistic infections in surgery. Contemporary surgery 43:245, 1993
86. Winston DJ, Chandrasekar PH, Lazarus HM, et al: Fluconazole prophylaxis of fungal infections in patients with acute leukemia: results of a randomized placebo-controlled, double-blind, multicenter trial. Ann Intern Med 118:495, 1993
87. Wingard JR, Merz WG, Rinaldi MG, et al: Increase in *Candida krusei* infection among patients with bone marrow transplantation and neutropenia treated prophylactically with fluconazole. N Engl J Med 325:1274, 1991
88. Menichetti F, Del Favero A, Martino P, et al: Preventing fungal infection in neutropenic patients with acute leukemia: fluconazole compared with oral amphotericin B. Ann Intern Med 120:913,1994
89. Diamond RD: Cryptococcus neoformans. Principles and Practice of Infectious Diseases, 3rd ed. Mandell GL, Douglas RG Jr, Tenover JC, Eds. Churchill Livingstone, New York, 1990, p 1980
90. Levitz SM, Dupont MP, Smail EH: Direct activity of human T lymphocytes and natural killer cells against Cryptococcus neoformans. Infect Immun 62:194, 1994

91. Pettoello-Mantovani M, Casadevall A, Kollmann TR, et al: Enhancement of HIV-1 infection by the capsular polysaccharide of *Cryptococcus neoformans*. Lancet 339:21, 1992
92. Levitz SM, Farrell TP, Maziarz RT: Killing of *Cryptococcus neoformans* by human peripheral blood mononuclear cells stimulated in culture. J Infect Dis 163:1108, 1991
93. Mukherjee J, Zuckier LS, Scharff MD, et al: Therapeutic efficacy of monoclonal antibodies to *Cryptococcus neoformans* glucuronoxylomannan alone and in combination with amphotericin B. Antimicrob Agents Chemother 38:580, 1994
94. Cameron WL, Bartlett JA, Gallis HA, et al: Manifestations of pulmonary cryptococcosis in patients with acquired immunodeficiency syndrome. Rev Infect Dis 13:64,1991
95. Rex JH, Larsen RA, Dismukes WE, et al: Catastrophic visual loss due to *Cryptococcus neoformans* meningitis. Medicine (Baltimore) 72:207,1993
96. Denning DW, Armstrong RW, Lewis BH, et al: Elevated cerebrospinal fluid pressures in patients with cryptococcal meningitis and acquired immunodeficiency syndrome. Ann J Med 91:267,1991
97. Crump JR, Elnor SG, Elnor VM, et al: Cryptococcal endophthalmitis: case report and review. Clin Infect Dis 14:1069,1992
98. Anderson DJ, Schmidt C, Goodman J, et al: Cryptococcal disease presenting as cellulitis. Clin Infect Dis 14:666,1992
99. Behrman RE, Masci JR, Nicholas P: Cryptococcal skeletal infections: case report and review. Rev Infect Dis 12:181,1990
100. Randall RE Jr, Stacy WK, Toone EC, et al: Cryptococcal pyelonephritis. N Engl J Med 279:60,1968

101. Bozzette SA, Larsen RA, Chiu J, et al: Auconazole treatment of persistent *Cryptococcus neoformans* prostatic infection in AIDS. Ann Intern Med 115:285, 1991
102. Baughman RP , Rhodes JC, Dohn MN, et al: Detection of cryptococcal antigen in bronchoalveolar lavage fluid: a prospective study of diagnostic utility. Am Rev Respir Dis 145:1226,1992
103. Chapin-Robertson K, Bechtel C, Waycott S, et al: Cryptococcal antigen detection from the urine of AIDS patients. Diagn Microbiol Infect Dis 17:197,1993
104. Dismukes WE: Management of cryptococcosis. Clin Infect Dis 17(suppl 2):S507,1993
105. Casadevall A, Spitzer ED, Webb D, et al: Susceptibilities of serial *Cryptococcus neoformans* isolates from patients with recurrent cryptococcal meningitis to amphotericin B and fluconazole. Antimicrob Agents Chemother 37:1383,1993
106. Casadevall A, Mukherjee J, Yuan R, et al: Management of injuries caused by *Cryptococcus neoformans*-contaminated needles. Clin Infect Dis 19:951,1994
107. Powderly WG, Finkelstein D, Feinberg J, et al: A randomized trial comparing fluconazole with clotrimazole troches for the prevention of fungal infections in patients with advanced human immunodeficiency virus infection. N Engl J Med 332:700, 1995
108. Chuck SL, Sande MA: Infection with *Cryptococcus neoformans* in the acquired immunodeficiency syndrome. N Engl J Med 321:794,1989
109. Bozzette SA, Larsen RA, Chiu J, et al: A placebo-controlled trial of maintenance therapy with fluconazole after treatment of cryptococcal meningitis in the acquired immunodeficiency syndrome. N Engl J Med 324:580,1991
110. Saag MS, Powderly WG, Cloud GA, et al: Comparison of amphotericin B with fluconazole in the treatment of acute AIDS-associated cryptococcal meningitis: the NIAID Mycoses Study Group and the ADS Clinical Trials

Group. N Engl J Med 326:83, 1992

111. Graybill JR: Future directions of antifungal chemotherapy. Clin Infect Dis 14(suppl 1):S170, 1992
112. Sugar AM, Alsip SG, Galgiani JN, et al: Pharmacology and toxicity of high-dose ketoconazole. Antimicrob Agents Chemother 31:1874,1987
113. Dismukes WE, Stamm AM, Graybill JR, et al: Treatment of systemic mycoses with ketoconazole: emphasis on toxicity and clinical response in 52 patients: National Institute of Allergy and Infectious Diseases Collaborative Antifungal Study. Ann Intern Med 98:13,1983
114. Brammer KW, Farrow PR, Faulkner JK: Pharmacokinetics and tissue penetration of fluconazole in humans. Rev Infect Dis 12(suppl 3):S318, 1990
115. Goldman M, Pottage JC Jr, Weaver DC: Candida krusei fungemia: report, of 4 cases and review of the Literature. Medicine (Baltimore) 72:143, 1993
116. Rex JH, Rinaldi MG, Pfaller MA: Resistance of *Candida* species to fluconazole. Antimicrob Agents Chemother 39:1,1995
117. Grant SM, Clissold SP: Itraconazole: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic use in superficial and systemic mycoses. Drugs 37:310,1989
118. Coppola S, Angarano G, Montagna MT, et al: Efficacy of itraconazole in treating AIDS-associated infections due to *Candida krusei*. Eur J Epidemiol 11:243,1995
119. Wheat LJ: Fungal infections in the immunocompromised host. Clinical Approach to Infection in the Compromised Host, 3rd ed. Rubin RH, Young LS, Eds. Plenum Publishing Corp, New York, 1994, p 211
120. Masur H, Lane HC, Kovacs JA, et al: NIH conference: Pneumocystis pneumonia: from bench to clinic. Ann Intern Med 111:813, 1989

121. Fishman JA: *Pneumocystis carinii* and parasitic infections in the immunocompromised host. Clinical Approach to Infection in the Compromised Host, 3rd ed. Rubin RH, Young LS, Eds. Plenum Publishing Corp, New York, 1994, p 275
122. Peglow SL, Smulian AG, Linke MJ, et al: Serologic responses to *Pneumocystis carinii* antigens in health and disease. J Infect Dis 161:296, 1990
123. Jacobs JL, Libby DM, Winters RA, et al: A cluster of *Pneumocystis carinii* pneumonia in adults without predisposing illness. N Engl J Med 324:246, 1991
124. Haron E, Bodey GP, Luna MA, et al: Has the incidence of *Pneumocystis carinii* pneumonia in cancer patients increased with the AIDS epidemic? Lancet 2:904, 1988
125. Vogel P, Miller CJ, Lowenstine LL, et al: Evidence of horizontal transmission of *Pneumocystis carinii* pneumonia in simian immunodeficiency virus-infected rhesus macaques. J Infect Dis 168:836, 1993
126. Sepkowitz KA: *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients without AIDS. Clin Infect Dis 17(suppl 2):S416, 1993
127. Slivka A, Wen PY, Shea WM, et al: *Pneumocystis carinii* pneumonia during steroid taper in patients with primary brain tumors. Am J Med 94:216, 1993
128. Ognibene FP, Shelharner JH, Hoffman GS, et al: *Pneumocystis carinii* pneumonia: a major complication of immunosuppressive therapy in patients with Wegener's granulomatosis (pt 1). Am J Respir Crit Care Med 151:795, 1995
129. Byrd JC, Hargis JB, Kester KE, et al: Opportunistic pulmonary infections with fludarabine in previously treated patients with low-grade lymphoid malignancies: a role for *Pneumocystis carinii* pneumonia prophylaxis. Am J Hematol 49:135, 1995

130. Duerksen DR, Blondel-Hill E, Bailey RJ: *Pneumocystis carinii* pneumonia complicating methotrexate treatment of primary sclerosing cholangitis. Am J Gastroenterol 90:1886, 1995
131. Parker MM, Ognibene FP, Rogers P, et al: Severe *Pneumocystis carinii* pneumonia produces a hyperdynamic profile similar to bacterial pneumonia with sepsis. Crit Care Med 22:50, 1994
132. Huang L, Hecht FM, Stansell JD, et al: Suspected *Pneumocystis carinii* pneumonia with a negative induced sputum examination: is early bronchoscopy useful? Am J Respir Crit Care Med 151:1866, 1995
133. Bennett CL, Homer RD, Weinstein RA, et al: Empirically treated *Pneumocystis carinii* pneumonia in Los Angeles, Chicago, and Miami: 1987-1990. J Infect Dis 172:312, 1995
134. Safran S, Lee BL, Sande MA: Adjunctive folinic acid with trimethoprim-sulfamethoxazole for *Pneumocystis carinii* pneumonia in AIDS patients is associated with an increased risk of therapeutic failure and death. J Infect Dis 170:912, 1994
135. Greenberg S, Reiser IW, Chou SY, et al: Trimethoprim-sulfamethoxazole induces reversible hyperkalemia. Ann Intern Med 119:291, 1993
136. Velazquez H, Perazella MA, Wright FS, et al: Renal mechanism of trimethoprim-induced hyperkalemia. Ann Intern Med 119:296, 1993
137. Hughes W, Leoung G, Kramer F, et al: Comparison of atovaquone with trimethoprim-sulfamethoxazole to treat *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with AIDS. N Engl J Med 328:1521, 1993
138. Dohn MN, Weinberg WG, Torres RA, et al: Oral atovaquone compared with intravenous pentamidine for *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with AIDS. Ann Intern Med 121:174, 1994
139. Lane HC, Laughon BE, Falloon J, et al: NIH conference: recent advances in the management of AIDS-related opportunistic infections. Ann Intern Med 120:945, 1994

140. Gagnon S, Boota AM, Fischl MA, et al: Corticosteroids as adjunctive therapy for severe *Pneumocystis carinii* pneumonia in the acquired immunodeficiency syndrome: a double-blind, placebo-controlled trial. N Engl J Med 323:1444,1990
141. 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 323:1451,1990
142. The National Institutes of Health-University of California Expert Panel for Corticosteroids as Adjunctive Therapy for *Pneumocystis* Pneumonia: Consensus statement on the use of corticosteroids as adjunctive therapy for *Pneumocystis* pneumonia in the acquired immunodeficiency syndrome. N Engl J Med 323:1500,1990
143. Montaner JGS, 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 113:14,1990