



CAPÍTULO 15

NEUMONÍA EN EL NIÑO INMUNOCOMPROMETIDO Y EN EL DESNUTRIDO

Dr. Renato Tetelbom Stein

I. INTRODUCCIÓN

El propósito principal de este capítulo es ofrecer una visión global del papel de la desnutrición y la inmunosupresión en niños con neumonía, ya que la morbilidad y la mortalidad son mayores en este tipo de pacientes.

Las defensas pulmonares en los niños dependen de un conjunto de barreras mecánicas e inmunitarias; los niños desnutridos tienen una mayor probabilidad de desarrollar enfermedades respiratorias, pero existen muy pocos datos que expliquen esta compleja asociación entre la desnutrición y el desarrollo de neumonía.

La desnutrición es uno de los problemas más grandes en los niños de los países en desarrollo, donde millones mueren por infecciones cada año (1). Las interacciones entre infección y desnutrición están bien establecidas y han sido revisadas extensamente (2-5). Estas relaciones tienen que ver con las implicaciones de la desnutrición en los mecanismos de defensa de los niños y los posibles efectos adversos de la infección sobre el estado nutricional del huésped. La interacción entre infecciones y desnutrición está influido por muchos otros factores tales como las condiciones de la vivienda, educación, pobreza y deficientes servicios sanitarios.

Con el arribo de la epidemia del Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA), muchos niños empezaron a ser admitidos en hospitales y clínicas con cuadros clínicos inusuales debidos a la inmunodeficiencia. En este capítulo se hablará mayormente del niño con inmunodeficiencia adquirida que presenta neumonía causada por diferentes microorganismos.

Otros textos de referencia (6,7), cubren más extensamente la mayoría de los tópicos que se revisará en este capítulo¹.

II. MECANISMOS DE DEFENSA PULMONARES²

Los pulmones tienen la superficie más grande del cuerpo expuesta a los agentes ambientales. El área total de superficie pulmonar se estima en alrededor de 200 m² (8). Considerando la densidad de las bacterias, los virus y los hongos en el aire, y el que una persona promedio inspira entre 10.000 y 20.000 litros de aire al día (9), se entiende por qué los pacientes cuya resistencia está disminuida, son susceptibles a infecciones serias.

Las defensas del huésped en el pulmón en contra de la infección, fueron revisadas por Murphy y Florman (10), y por Quie (11). En condiciones normales, éstas incluyen movimientos mecánicos, el epitelio intacto, la acción ciliar, un oligopéptido, el tejido linfoideo y los macrófagos alveolares, entre otros. Los numerosos defectos de estos mecanismos en la desnutrición han sido revisados por Rochester y Esau (12), y por Martín (13).

III. NEUMONÍA EN NIÑOS DESNUTRIDOS

Las muertes que ocurren en países en desarrollo en niños menores de 5 años de edad, son más frecuentes y más severas en niños desnutridos que en niños bien nutridos (14-17). El estudio hecho por Tupasi y cols. (16), muestra que el riesgo de morir por una infección respiratoria aguda de las vías bajas (IRAB) en niños con desnutrición de tercero, segundo y primer grado, es de 4,4 a 27 veces mayor que en niños normales. Los estudios hechos por Escobar y cols. (15) en Colombia, y también algunos otros (14-17), muestran resultados similares.

Existen ciertos defectos en las defensas del huésped en los niños que sufren de desnutrición energético-proteica. Estos defectos incluyen anomalías de las superficies epiteliales, el complemento, la fagocitosis, las inmunoglobulinas, los linfocitos T y B y las llamadas células "asesinas naturales" (18-21). Muchos estudios han revisado las causas microbiológicas de la neumonía en niños de países en desarrollo (22), mostrando que el *Streptococcus pneumoniae* y el *Haemophilus influenzae*, son las bacterias más comunes que causan neumonía en estos niños.

1 Consultar como complemento a este capítulo, la parte de TRASTORNOS RESPIRATORIOS del manual de manejo clínico *Pautas para la Atención Clínica del Niño Infectado por el VIH*, que fue preparado por el Programa Regional de SIDA y ETS de la OPS en base al documento "Guidelines for the Clinical Management of HIV Infection in Children, 1993", del Programa Mundial de SIDA de la OMS (WHO/GPA/IDS/HCS/93.3).

2 Ver el capítulo de *Neumonías Bacterianas y Virales* por R. Ruvinsky y M.C. Balanzat para ampliación sobre los mecanismos de defensa pulmonares.

Sólo un estudio de Chile, realizado por Mimica y cols. (23), comparó a niños desnutridos con niños normales usando punción pulmonar y cultivos microbiológicos para el diagnóstico etiológico. Dicho estudio mostró que los organismos oportunistas representaban la mayor proporción de los aislados en niños severamente desnutridos en comparación con niños menos desnutridos o normales (24). Aunque se ha identificado a estos organismos oportunistas (principalmente *Achromobacter*, *Corynebacterium sp.* y *Streptococcus fecalis*), existen grandes dificultades para extrapolar estos datos a otras localidades o a la población en general. Algunas cuestiones metodológicas podrían argumentarse para refutar estos resultados, ya que solo 45% de los cultivos fue positivo y 60% de los niños estaba siendo tratado con antibióticos cuando se tomaron las muestras para los cultivos.

No hay información suficiente en la literatura para confirmar que los niños desnutridos responden de igual manera que los inmunocomprometidos cuando presentan neumonía. Sin embargo, es razonable asumir que uno de los hallazgos importantes de la desnutrición energético-proteica, es el deterioro de las defensas del huésped. Por tal razón, los niños desnutridos podrían ser más fácilmente afectados por microorganismos inusuales. Es también probable que los niños desnutridos presenten una mayor incidencia de infecciones causadas por bacilos entéricos, debido a su mayor colonización orofaríngea (25).

Algunos otros estudios (26-30), han mostrado consistentemente que las principales causas bacterianas de neumonía en niños de países en desarrollo (incluidos muchos desnutridos), son *S. pneumoniae*, *H. influenzae* y *S. aureus*, los mismos microorganismos responsables por las neumonías en niños bien nutridos de países desarrollados.

Algunas investigaciones muy recientes (31), han mostrado que los infantes prematuros poseen factores de riesgo específicos que los llevan a desarrollar sibilancias y probablemente neumonía en los tres primeros años de vida. Estos infantes nacen con vías aéreas de menor diámetro comparadas con las de niños normales. Esta alteración anatómica ocurre particularmente en bebés hijos de madres jóvenes y no educadas. También hay una fuerte relación entre el fumar y la menor función pulmonar en los primeros años de vida.

Es claro a partir de estos datos, que estos niños con vías aéreas estrechas, presentarán una probabilidad mayor de padecer sibilancias durante esos años y también de desarrollar neumonías bacterianas más fácilmente después de episodios virales, debido al taponamiento de las vías aéreas de pequeño calibre. Una hipótesis razonable, todavía por comprobar, es que los niños desnutridos, como en el caso de los bebés prematuros (o bien los pequeños para su edad gestacional), presentan riesgo mayor de desarrollar neumonía grave, muchas veces asociada con sibilancias, debido al diámetro congénito menor de sus vías aéreas.

IV. NEUMONÍA EN EL HUÉSPED INMUNOSUPRIMIDO

El individuo sano es capaz de lidiar con los muchos patógenos que pueden penetrar el sistema de las vías aéreas. El término "huésped inmunocomprometido" se ha aplicado a los

pacientes para los cuales los organismos con muy poca virulencia en el huésped normal pueden resultar patógenos letales. Algunas condiciones hereditarias tales como la hipogamaglobulinemia o la agamaglobulinemia, la enfermedad granulomatosa crónica, y algunos trastornos adquiridos como el síndrome de inmunodeficiencia adquirida, o incluso la terapia farmacológica inmunosupresiva para tratar enfermedades subyacentes, pueden hacer que estos pacientes desarrollen neumonías graves.

Existe una incidencia aumentada de infección por agentes bacterianos comunes en estos pacientes, pero éstos identificarse habitualmente en el esputo o la sangre y pueden tratarse con antibióticos de espectro amplio. Estos pacientes son particularmente susceptibles a organismos oportunistas (situación que ocurre solo en el huésped inmunocomprometido), los cuales son difíciles de aislar y frecuentemente no responden a la terapia convencional con antibióticos.

El diagnóstico y tratamiento de las infecciones pulmonares en el huésped inmunocomprometido es diferente que en el paciente normal. Los signos clínicos y radiológicos pueden no ser específicos de una u otra patología, pero hay algunas indicaciones para el diagnóstico. La siguiente tabla sugiere un enfoque para el diagnóstico diferencial.

El enfoque inicial de un niño con este tipo de cuadro clínico, incluye la recolección de especímenes de esputo, sangre y secreción nasal para exámenes bacteriológicos y virológicos de rutina. El tratamiento en general es empírico y generalmente debería incluir cobertura para *S. aureus*, bacterias Gram positivas y Gram negativas. La selección de los antibióticos va a cambiar dependiendo del patrón de susceptibilidad de los organismos cultivados. En términos generales, la vancomicina, una cefalosporina de tercera generación y un aminoglicósido, son buenas elecciones iniciales. Cuando no están disponibles estos antibióticos o hay un problema de costo, el cloranfenicol por sí solo es una excelente opción; cuando el *P. carinii* es el posible agente agresor, se usan dosis altas de trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX). Cuando este enfoque fracasa se indican algunos procedimientos invasivos para identificar el germen agresor, tales como punción transtraqueal, aspiración y cepillado bronquial, toracoscopia con biopsia pulmonar, entre otros. El lavado broncoalveolar ha mostrado ser muy útil para el diagnóstico de la neumonía por *P. carinii* y la hiperplasia pulmonar linfoidea en niños con SIDA. Aunque se trata del procedimiento de diagnóstico más invasivo, la biopsia pulmonar abierta tiene la tasa de positividad más alta para identificar el patógeno agresor de estas enfermedades en el niño inmunosuprimido.

En las páginas siguientes, se presenta una revisión más detallada de las patologías más comunes que afectan al niño inmunosuprimido.

V. NEUMONÍA POR *PNEUMOCYSTIS CARINII*

Se cree que por lo general muchos individuos en la mayoría de lugares del mundo se infectan tempranamente con *P. carinii* y que estas infecciones son asintomáticas. Los microor-

Cuadro 1. Diagnóstico diferencial de los infiltrados pulmonares en el paciente inmunocomprometido

Curso radiológico del tórax	Estadio agudo	Subagudo/Crónico
Consolidación	<ul style="list-style-type: none"> • Bacterias (incluyendo bacilos Gram-negativos, <i>Staphylococcus aureus</i>, anaerobios y <i>Legionella pneumophila</i>) • Hemorragia tromboembólica • Edema pulmonar 	<ul style="list-style-type: none"> • Hongos • <i>Nocardia asteroides</i> • Micobacterias • Tumores • Virus • <i>Pneumocystis carinii</i> • Radiación • Drogas
Infiltrados peribronquiales	<ul style="list-style-type: none"> • Edema pulmonar • Reacciones de leuco-aglutinina (Infecciones bacterianas por <i>Staphylococcus aureus</i>, <i>Haemophilus influenzae</i>, <i>Streptococcus pneumoniae</i>) 	<ul style="list-style-type: none"> • Virus • <i>Pneumocystis carinii</i> • Radiación • Drogas • Hongos • <i>Nocardia asteroides</i> • Micobacterias • Tumores
Infiltrados nodulares	<ul style="list-style-type: none"> • Bacterias • Edema pulmonar 	<ul style="list-style-type: none"> • Tumores • Hongos • <i>Nocardia asteroides</i> • Micobacterias • <i>Pneumocystis carinii</i>

FUENTE: Adaptado de *Respiratory Diseases in Children*. Phelan PD, Landau LI, Olinsky A.; page 271.

ganismos residuales persisten en un estado latente, pero si el huésped experimenta un deterioro del sistema inmune, especialmente con compromiso serio de la inmunidad celular, puede ocurrir neumonitis por *P. carinii*. Algunos datos sugieren que cerca de 50% de los niños con sida adquieren este tipo de neumonitis (32-34). Otros estudios han demostrado que 53% de infantes con SIDA adquirido perinatalmente, desarrolla neumonitis por *P. carinii* durante el primer año de vida (35).

a) Fisiopatología

Se supone que el *P. carinii* se adquiere por la vía aérea. Se ha demostrado además que ocurre transmisión entre los animales, pero no se sabe si se transmite de los animales a los

humanos o si existe transmisión de persona a persona. Una vez en los alvéolos, el organismo se adhiere a la superficie epitelial de las células; la replicación ocurre en los alvéolos. Se cree que por lo general, los huéspedes normales inmunocompetentes transcurren con infecciones asintomáticas, sin signos de enfermedad, y que los organismos persisten indefinidamente. En situaciones donde el sistema inmune del huésped se ve comprometido, el organismo se replica causando la neumonitis.

Este microorganismo se ha encontrado en los alvéolos en forma de quistes de pared gruesa de unas 5 a 6 μm de diámetro que contienen hasta ocho células hijas intraquísticas llamadas esporozoítos. En los pacientes con neumonitis también se encuentran formas extraquísticas en abundancia. Estas son llamadas trofozoítos y miden de 4 a 5 μm . Estudios *in vitro* de las células epiteliales pulmonares cultivadas en embrión de pollo, sugieren que los trofozoítos se adhieren a la superficie de las células alveolares e incrementan su tamaño conforme se desarrollan las células hijas intraquísticas, progresando al estadio quístico (36). El quiste se desprende de la célula huésped sin haber alcanzado nunca la etapa intracitoplásmica. La pared del quiste se rompe y los esporozoítos son expelidos. Una vez escindido, el esporozoíto se convierte en trofozoíto. En la forma infantil de la neumonitis por *P. carinii*, los tabiques intersticiales se engrosan debido a la infiltración con linfocitos y células plasmáticas. El epitelio alveolar se vuelve hiperplásico. La luz alveolar contiene células epiteliales descamadas, microorganismos de *P. carinii*, algunos pocos neutrófilos, muchos macrófagos alveolares y líquido de edema. Los *P. carinii* pueden encontrarse tanto en lumen alveolar como en el espacio intersticial (37).

En niños y adultos con trastornos de la inmunidad, el componente intersticial y la infiltración por células plasmáticas puede estar ausente o presente solo hasta cierto punto. El patrón en estos pacientes es una alveolitis difusa extensa. Este infiltrado alveolar profuso y el exudado espumoso del lumen, interfieren con la oxigenación resultando en hipoxemia. La retención de dióxido de carbono no resulta significativa hasta que el paciente alcanza el estadio terminal.

b) Hallazgos clínicos

La neumonía por *P. carinii* se caracteriza por una tétada de signos: taquipnea, disnea, fiebre y tos. Estas manifestaciones clínicas ocurren en la neumonitis por *P. carinii* en infantes, niños y adultos con SIDA y con enfermedades inmunosupresoras no relacionadas al SIDA. La magnitud de estos signos varía de paciente a paciente. Estos pueden no estar febriles pero todos presentarán taquipnea una vez la neumonitis se haga evidente radiológicamente.

Los hallazgos clínicos de la neumonitis por *P. carinii* se han clasificado en dos tipos. Uno es la neumonitis intersticial de células plasmáticas que se da en infantes de forma endémica y se presenta como brotes en las guarderías europeas. Y el otro es el tipo adulto que ocurre en huéspedes inmunocomprometidos con cáncer, trasplantes de órganos, en trastornos de inmunodeficiencia congénita y adquirida, y en pacientes bajo tratamiento de inmunosupresores. La forma infantil se ha observado en bebés debilitados de 2 a 6 meses de edad. El inicio de este tipo es sutil, con progresión a taquipnea, tos y retracciones intercostales, dentro de

un intervalo que va de una semana a un mes. Se escuchan estertores bilaterales y generalmente no hay fiebre. En el tipo de adulto-niño de la neumonitis por *P. carinii*, el inicio es abrupto, con fiebre, taquipnea, aleteo nasal y retracciones intercostales. No se escuchan estertores a la auscultación. En algunos pacientes, especialmente aquellos con sida, las manifestaciones clínicas pueden variar entre las del tipo adulto-niño y las del tipo infantil.

c) Diagnóstico

La radiografía de tórax revela infiltrado alveolar difuso sin adenopatía perihiliar. La anomalía más temprana es una opacidad creciente en las regiones hiliares con zonas claras periféricas. Se ha descrito una variedad de lesiones típicas causadas por *P. carinii* pero no son comunes. Estas incluyen lesiones lobares, miliares, numulares, cavitarias y nodulares. Puede observarse derrame pleural pero, habitualmente, es pequeño. Con el tratamiento, las radiografías pueden mostrar aclaramiento parcial de los infiltrados pero esto no se inicia frecuentemente sino hasta después de dos a tres semanas, tiempo durante el cual la enfermedad puede progresar.

Durante los primeros días de tratamiento, la respuesta clínica se aprecia mejor por medio de gases arteriales (PaO₂, gradiente alvéolo-arterial, PaCO₂ y pH). La radiografía de tórax es menos precisa para revelar mejoría o empeoramiento de la neumonitis.

La identificación del microorganismo es esencial para el diagnóstico pero su aislamiento por medio de cultivos es difícil. Raramente se hace posible identificarlo en el esputo. Puede ser recolectado a partir de secreciones o de tejido del tracto respiratorio inferior. Las muestras de tejido pulmonar obtenido por medio de biopsia abierta o transbronquial, proporcionan los hallazgos más sensibles y específicos. Sin embargo, los especímenes obtenidos por medio de broncoscopia y lavado bronco-alveolar (LBA) o por medio de procedimientos para inducir esputo, son a menudo suficientes para diagnosticar neumonitis por *P. carinii*. Si estos procedimientos relativamente simples y seguros no logran para establecer el diagnóstico, tendría que usarse la biopsia pulmonar abierta. Las muestras deben ser coloreadas con la tinción de nitrato de plata metenamina de Gomori-Grocott, la coloración de Giemsa o la de toluideno O.

d) Tratamiento

Una vez el *P. carinii* se hace evidente en la radiografía de tórax y por los signos clínicos, el desenlace es fatal en aproximadamente 100% de los casos si no se administra tratamiento. El trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX) es el medicamento preferido para el tratamiento de la neumonitis por *P. carinii*. La dosis es de 15 a 20 mg/kg/día de trimetoprim y 75 a 100 mg/kg/día de sulfametoxazol, por vía I.V., divididos en tres a cuatro dosis. En todos los casos, excepto en los más leves, las dosis iniciales deben administrarse por vía intravenosa. Una vez que la neumonitis está resolviéndose, el TMP-SMX puede administrarse en forma oral, en dosis de 20 y 100 mg/kg/día, respectivamente, dividido en tres a cuatro dosis por dos a tres semanas. Al completar el tratamiento, los medicamentos se reducen a dosis profilácticas, las cuales pueden continuar administrándose indefinidamente.

En el estudio de Bernstein y col. (38), se informó que de 18 niños con SIDA y neumonitis a *P. carinii*, el 60% -11- requirieron intubación; siete de ellos murieron durante la hospitalización inicial, y de los 11 que sobrevivieron el episodio de neumonitis, cinco fallecieron en el transcurso del primer año de recuperación. Seis de aquellos 11 (55%), se recuperaron del primer episodio de neumonitis en el transcurso de los 15 meses siguientes a la enfermedad inicial. Esta indiscutible alta tasa de recurrencia, evidencia la necesidad de la quimioprofilaxis.

A los pacientes que presentan reacciones adversas al TMP-SMX o que no responden al mismo, debería administrárseles pentamidina en una sola dosis, a 4.0 mg/kg, I.V. La duración del tratamiento es la misma que para el TMP-SMX. Por razones desconocidas, las tasas de reacciones adversas al TMP-SMX y a la pentamidina, son mayores en los pacientes con SIDA. Para pacientes que no toleran ninguno de los dos medicamentos, existen drogas experimentales disponibles mediante centros experimentales.

La neumonitis por *P. carinii* se previene en pacientes de alto riesgo con la administración regular de TMP-SMX a dosis de 5 mg de trimetoprim y 25 mg/kg/día de sulfametoxazol, en forma oral, divididos en dos dosis. La profilaxis es efectiva cuando se da diariamente o incluso durante tres días consecutivos a la semana. La pentamidina en aerosol se ha utilizado con éxito en adultos, pero no ha habido estudios que informen acerca de su uso en niños.

VI. TUBERCULOSIS E INFECCIÓN CON VIH

La tuberculosis es la principal causa infecciosa de muerte a nivel mundial (39-42). Entre 20 y 33% de la población mundial se encuentra infectado y aproximadamente tres millones de personas mueren a causa de la tuberculosis cada año. El aumento de la tuberculosis en muchas áreas del mundo se ha superpuesto a la emergencia de la epidemia de SIDA. Esto ocurre en Africa, en muchas regiones de Asia, en Centro y Sudamérica, así como en Estados Unidos. Se estima que actualmente 100.000 individuos se encuentran infectados conjuntamente con el VIH y el *M. tuberculosis* y están por lo tanto en mayor riesgo de desarrollar la enfermedad activa (39). Los números de esta asociación mortal son todavía más dramáticos en Africa, con la gran mayoría de los individuos con SIDA infectados por el bacilo de la tuberculosis.

a) Patogénesis

La inmunidad juega un papel central para controlar el curso de la tuberculosis en individuos inmunocompetentes. Se ha detectado y clonado varios antígenos del *M. tuberculosis*. Todavía permanece incierto cuales antígenos y cuales respuestas inmunitarias son esenciales para proteger al huésped. Sin embargo, es claro que la deficiencia inmunitaria inducida por el VIH, aumenta la susceptibilidad a la tuberculosis.

La tuberculosis se desarrolla en pacientes afectados por el VIH debido a tres diferentes patrones:

1. Reactivación de una infección latente adquirida en un pasado distante, meses o años atrás, antes o después de la infección por VIH;
2. Progresión inmediata de la enfermedad debida a *M tuberculosis* adquirida después de la infección con el VIH;
3. Superinfección con una nueva cepa del bacilo en pacientes con previa infección o enfermedad debida a *M tuberculosis*.

b) Hallazgos clínicos

Los hallazgos clínicos más sobresalientes de tuberculosis en pacientes con infección por VIH, se incluyen dentro de la gran diversidad de manifestaciones clínicas y la frecuencia de compromiso extrapulmonar. Hay tal variedad de manifestaciones atípicas que el *M tuberculosis* debe ser parte del diagnóstico diferencial de virtualmente cualquier proceso febril, y una consideración infaltable cuando se evalúa cualquier condición pulmonar en estos pacientes.

c) Diagnóstico

Los pacientes pueden ser asintomáticos con radiografías normales de tórax mientras las muestras de esputo y de las broncoscopías revelan la presencia de *M tuberculosis*. La tomografía axial computarizada (TAC) y la imagen por resonancia magnética (MRI³) pueden mostrar lesiones que a veces no son visibles con radiografías de tórax de rutina. No existe una distinción clara entre las manifestaciones clínicas y radiológicas en relación a las presentaciones típicas de otros procesos comunes como la neumonía por *P. carinii* (43,44). Las manifestaciones radiológicas pueden presentarse como la tuberculosis primaria atípica, la reactivación típica o incluso sin manifestación alguna.

Los hallazgos más distintivos de tuberculosis son cavitaciones, adenopatía hiliar o derrames pleurales. La neumonía por *P. carinii*, el linfoma o el sarcoma de Kaposi, también pueden presentarse con algunos de estas manifestaciones, así como también la criptococosis, la coccidiodomicosis o la histoplasmosis.

Los frotos de esputo siguen siendo las mejores pruebas iniciales para investigar tuberculosis. La microscopía fluoroscópica aumenta la sensibilidad de los frotos de esputo en 15 a 20% comparada con las tinciones convencionales; la especificidad estaría cerca de 100%. Si no existe esputo disponible o todavía persiste la duda en el diagnóstico, hay otras opciones a la mano: aspirados gástricos, lavado broncoalveolar, pero en niños, las biopsias no se usan generalmente para diagnóstico.

El *M tuberculosis* puede también crecer en hemocultivos. Se necesitan unas tres a seis semanas normalmente para detectar cualquier crecimiento. Dos técnicas nuevas pueden acortar este proceso. Una se basa en la detección de CO₂ marcado radioactivamente a partir del precursor marcado proveniente de un medio especial (BACTEC®); y la otra es un sistema de

3 Del inglés MRI = *Magnetic Resonance Imaging*

lisis por centrifugación que desintegra a los eritrocitos en una muestra de sangre, permitiendo el cultivo del sedimento que éstos dejan en el medio líquido. La detección de varios antígenos o del ácido teberculoesteárico, se lleva a cabo en un buen número de laboratorios. Se estudia también las reacciones en cadena de polimerasa.

Las reacciones mayores de 5 mm al PPD⁴ se consideran evidencia de infección tuberculosa entre la población infectada por el VIH, por lo que los Centros para el Control de las Enfermedades (CDC), así como la Sociedad Estadounidense del Tórax, recomiendan que estos pacientes reciban profilaxis con isoniazida (INH) independiente de su estado de vacunación con BCG. Muchos estudios han mostrado que los pacientes infectados con VIH pueden tener deprimida la reacción a la prueba de la tuberculina previo al desarrollo de los síntomas relacionados con la infección por VIH. Las pruebas de anergia (como en las paperas, el toxoide tetánico o en la candidiasis), deben llevarse a cabo en estos pacientes con riesgo incrementado por exposición a la tuberculosis pero con tuberculina negativa.

d) Tratamiento

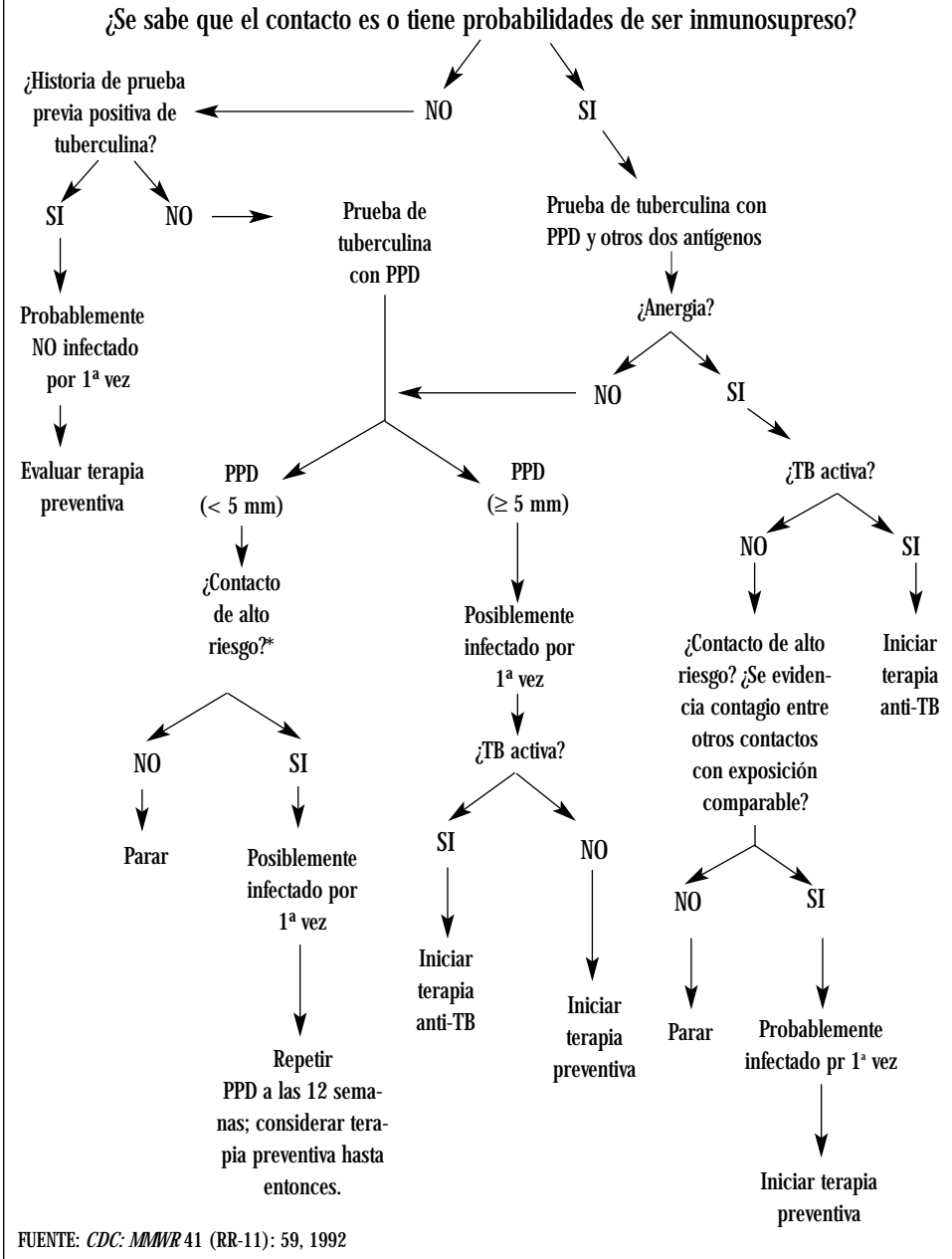
Los mismos medicamentos que se usan para tratar pacientes adultos infectados por VIH con tuberculosis, parecen ser los más apropiados para los niños. Toda persona infectada por el VIH y expuesta a la tuberculosis debe ser considerada para recibir profilaxis con isoniazida. Contactos que habitan en la casa, compañeros de cuarto de hospital de pacientes con tuberculosis u otras personas con exposición prolongada a personas infectadas en ambientes cerrados, se encuentran en mayor riesgo de infección que las personas con exposición breve a estos pacientes.

El régimen de medicación más usado en individuos inmunológicamente normales, es el de isoniazida, rifampicina y pirazinamida por dos meses; después isoniazida y rifampicina por cuatro meses. En pacientes infectados con VIH, la isoniazida y la rifampicina deben administrarse por siete meses (para hacer un total de nueve meses), y por lo menos seis meses después de la conversión negativa de los cultivos (42, 43). Cuando se sospecha resistencia a estos medicamentos, debe agregarse al régimen otros dos medicamentos a los que el microorganismo sea susceptible. La tuberculosis extrapulmonar debe tratarse con el mismo régimen y por el mismo tiempo que la tuberculosis pulmonar.

La figura 1 puede usarse para tomar decisiones con respecto al tratamiento. El cuadro 2 muestra la dosis recomendada de los medicamentos para el tratamiento de la tuberculosis en pacientes menores de 12 años infectados con VIH.

4 De la traducción del inglés para "Derivado Protéico Purificado" que se aplica a través de la prueba subcutánea de la tuberculina

Figura 1. Cálculo de la probabilidad de infección nueva con *M tuberculosis* y esquema para tomar decisiones sobre el tratamiento a los contactos de casos de individuos infectados con TB



* Miembros de la familia nuclear, contactos sociales cercanos u otros individuos que comparten el mismo ambiente interior con el paciente infectado por TB durante periodos sustanciales.

Cuadro 2			
Régimen de dosis de medicamentos para niños con tuberculosis infectados por VIH			
Frecuencia de administración:	Diaria	2 veces/semana	3 veces/semana
Medicamentos	Dosis por kg de peso y cantidad máxima por dosis		
<ul style="list-style-type: none"> • Isoniazida • Rifampicina • Pirazinamida • Etambutol* • Estreptomicina 	10 a 20 mg Máx. 300 mg 10 a 20 mg Máx. 600 mg 15 a 30 mg Máx. 2 gm 15 a 25 mg Máx. 2.5 gm 20 a 30 mg Máx. 1 gm	20 a 40 mg Máx. 900 mg 10 a 20 mg Máx. 600 mg 50 a 70 mg Máx. 4 gm 50 mg Máx. 2.5 gm 25 a 30 mg Máx. 1.5 gm	20 a 40 mg Máx. 900 mg 10 a 20 mg Máx. 600 mg 50 a 70 mg Máx. 3 gm 25 a 30 mg Máx. 2.5 gm 25 a 30 mg Máx. 1 gm

FUENTE: Adaptado de CDC: *MMWR* 42(RR-7):1, 1993.

* El etambutol generalmente no se recomienda para los niños a los que no puede monitorizarse la agudeza visual (menores de 6 años). Sin embargo, debería ser considerado para todos los niños con microorganismos resistentes a otros medicamentos, cuando la sensibilidad a etambutol ha sido demostrada o es probable.

VII. NEUMONITIS INTERSTICIAL LINFOIDE (NIL)

Se trata de una enfermedad parenquimatosa severa, conocida como LIP⁵ o NIL en español, que se ha asociado a la infección con el virus de inmunodeficiencia humana, VIH, en infantes y niños. Es la forma más frecuente de neumonitis difusa en pacientes pediátricos con sida (45).

a) Fisiopatología

La causa de la NIL no se conoce y no se ha llegado a la conclusión de que sea un proceso infeccioso. Existe evidencia que vincula la NIL con el VIH y el virus de Epstein Barr (VEB) o con otros microorganismos oportunistas. En un estudio realizado por Rubinstein (38), se encontró en cuatro de cinco niños con sida y NIL, el ADN específico para VEB en muestras de pulmón, en contraste con el grupo de niños con SIDA y neumonitis a *P. carinii*, en los cuales

5 Del inglés "Lymphoid Interstitial Pneumonitis = LIP"

no se encontró el ADN específico para VEB. La apariencia histopatológica usual es de nódulos formados por racimos de células mononucleares, incluyendo linfocitos y células plasmáticas. Estas lesiones están localizadas alrededor del epitelio bronquiolar y en el tabique intra-alveolar adyacente. También se encuentra un infiltrado linfocítico intersticial difuso.

b) Hallazgos clínicos

El inicio es a menudo sutil con un curso lento y leve hipoxemia. Los pacientes se encuentran habitualmente sin fiebre y tienen linfadenopatía generalizada y agrandamiento de las glándulas salivales. Pueden haber dedos en palillo de tambor evidentes. La taquipnea, la tos y la retracción torácica pueden o no estar presentes. La siguiente tabla compara los hallazgos clínicos entre la neumonitis a *P. carinii* y la procedente de NIL.

c) Diagnóstico

La radiografía de tórax muestra infiltrado bilateral, difuso, nodular fino, con nódulos parahiliares que pueden estar agrandados. El diagnóstico definitivo requiere examen histológico de un espécimen de biopsia pulmonar.

d) Tratamiento

No hay tratamiento específico para la NIL. El tratamiento de los pacientes de Sida con azidotimidina se ha vinculado a la mejoría de la NIL. Algunos estudios no controlados sugieren que la corticoterapia puede derivar en remisión de la NIL (47).

Cuadro 3		
Comparación de hallazgos clínicos entre neumonitis intersticial linfoide (NIL) y la causada por <i>P. Carinii</i> (en %)		
Hallazgos clínicos	<i>P. carinii</i> (N = 8)	NIL (N = 11)
• Tos	38	100
• Taquipnea	100	9
• Fiebre	100	9
• Dedos en palillo de tambor	0	100
• Agrandamiento de glándulas salivales	0	100
• Linfadenopatía generalizada	0	100
• Patrón nodular en la radiografía	0	100

FUENTE: Modificado de Rubinstein y col. (46).

VIII. TOXOPLASMOSIS

Los huéspedes inmunocomprometidos son susceptibles a infecciones graves y mortales causadas por el protozoo *Toxoplasma gondii*. En la mayoría de estas infecciones, la enfermedad se manifiesta como una encefalopatía necrotizante (48).

a) Fisiopatología

La apariencia de la enfermedad clínica parece ser la recrudescencia de una enfermedad latente. La infección primaria sigue a la ingestión de quistes provenientes de carnes inadecuadamente cocinadas. Una vez que los organismos son liberados, invaden el epitelio intestinal y se diseminan por vía hematógica o linfática hacia muchos órganos en donde van a formarse los quistes (49).

b) Hallazgos clínicos

Los síntomas no son específicos. Puede notarse tos, fiebre y falta de aliento como síntomas de toxoplasmosis pulmonar. Linfadenopatía generalizada, erupción cutánea y signos neurológicos de encefalitis pueden coexistir con las lesiones pulmonares.

c) Diagnóstico

La radiografía de tórax puede mostrar infiltrados bilaterales difusos pero las lesiones pueden estar limitadas a un lóbulo (50). La demostración de anticuerpos para inmunoglobulina M específica (IgM) es útil para diagnosticar la infección aguda. Un solo título alto de IgM o su elevación en dos muestras seguidas tomadas en dos tubos, hacen el diagnóstico de infección aguda. Por otro lado, la ausencia de anticuerpos para IgM no descarta la infección activa. El microorganismo proveniente de tejidos o secreciones, puede ser teñido con hematoxilina-eosina y ampliado por medio de la tinción de Giemsa (muestras de lavado broncoalveolar y biopsia abierta de pulmón).

d) Tratamiento

Cuando se encuentra *T. gondii* en un paciente inmunocomprometido, debe buscarse en otros órganos, especialmente en el cerebro. La combinación medicamentosa de pirimetamina y sulfonamida es el tratamiento de elección. La combinación de clindamicina y pirimetamina se ha mostrado prometedora, pero necesita posteriores estudios. Desafortunadamente, el desenlace es habitualmente fatal.

IX. NEUMONÍAS VIRALES

Muchos virus que no causan mucho daño al huésped normal pueden causar neumonías devastadoras en el huésped inmunocomprometido. Los más comunes son el virus del sarampión, citomegalovirus, rubéola, Herpes simplex y Virus Sincitial Respiratorio (VSR).

a) Neumonía de células gigantes

Ocurre principalmente en pacientes con inmunodeficiencias o en niños a quienes se administran medicamentos citotóxicos debido a trastornos neoplásicos. Condiciones debilitantes tales como la fibrosis quística raramente serían factores predisponentes para una neumonía de células gigantes.

Aunque se considera una complicación después del inicio de la infección por el virus del sarampión, no todos los pacientes desarrollan el cuadro clínico típico del sarampión. Puede no haber erupción cutánea y si está presente, es habitualmente atípica. Se han sugerido algunas otras causas, como la infección viral por parainfluenza (51).

a.1) Fisiopatología

Los cambios característicos en los pulmones incluyen muy poco tejido pulmonar que contiene aire. Microscópicamente, los espacios alveolares están llenos con exudado inflamatorio y las paredes alveolares están engrosadas e infiltradas de células inflamatorias. El hallazgo más típico es la transformación en células gigantes de las células que tapizan los alvéolos. Las células gigantes contienen tanto inclusiones intranucleares como intracitoplasmáticas, compuestas de filamentos virales. Un hallazgo común pero menos constante es la metaplasia escamosa del epitelio bronquial y bronquiolar.

a.2) Hallazgos clínicos

La enfermedad se inicia con tos, fiebre alta y taquicardia, entre tres a cuatro semanas después de la exposición al sarampión. Una semana antes de que los síntomas respiratorios se desarrollen, puede aparecer una erupción cutánea atípica. La mayoría de pacientes tiene fiebre alta que puede durar de dos a 10 semanas y que no se ve afectada por ninguna terapia. La taquipnea se manifiesta muy tempranamente y su recrudecimiento es un signo vinculado con la muerte. Puede oírse inicialmente crepitaciones finas en las bases pulmonares que se diseminan al resto del tórax conforme la enfermedad se extiende. La progresión de la enfermedad conduce a cianosis del paciente aun en cámara de oxígeno.

a.3) Diagnóstico

Las radiografías de tórax muestran infiltrado pulmonar nodular granuloso muy diferente a la opacidad uniforme observada en la neumonía por *P. carinii*. En las etapas tempranas, los cambios radiológicos son más pronunciados que los hallazgos del examen físico.

El cultivo del virus del sarampión, especialmente si está acompañado de respuesta pobre de anticuerpos, confirma el diagnóstico. En la mayoría de los pacientes, el diagnóstico se hace por autopsia y las pruebas deben fundamentarse en la histología, la inmunofluorescencia y el cultivo de los virus en el pulmón.

a.4) Tratamiento

La mayoría de los pacientes con neumonía de células gigantes muere, aunque muchos pacientes diagnosticados con neumonía post-sarampionosa sobreviven. Los pacientes susceptibles deberían recibir altas dosis de inmunoglobulina sarampionosa inmediatamente después de la exposición. El suero de convalecientes y las infusiones celulares pueden ser también de algún valor. El papel de los esteroides y los agentes antivirales es todavía incierto.

b) Neumonía por citomegalovirus (CMV)

Ésta puede ocurrir en casi cualquier enfermedad o durante cualquier tratamiento que cause inmunosupresión, pero ocurre más comúnmente en pacientes que reciben trasplantes alogénicos de médula ósea para tratar leucemia y otras malignidades; la tasa de incidencia es de 15%. Una vez que la neumonía por CMV se hace clínicamente evidente, la tasa de letalidad es de 85%.

b.1) Fisiopatología

La neumonía por CMV ocurre como parte de la infección sistémica que causa el virus. Estudios de las características moleculares epidemiológicas de la infección por CMV sugieren, que al menos, algunas de las infecciones que ocurren después de un trasplante de médula ósea, pueden ser causadas por cepas que estaban presentes antes del trasplante (52). El virus también puede transmitirse por medio de transfusiones sanguíneas o de otros productos derivados a pacientes seronegativos receptores de trasplantes. El CMV causa frecuentemente agrandamiento de las células infectadas con inclusiones intranucleares similares a las de otras infecciones causadas por el virus del herpes.

b.2) Hallazgos clínicos

La infección sistémica por CMV a menudo se presenta con una infección similar a la mononucleosis, con fiebre, hepatitis subclínica, esplenomegalia y linfocitosis, con linfocitos atípicos. La taquipnea y los signos de dificultad respiratoria emergen cuando ocurre la neumonitis. En algunos casos, los hallazgos clínicos de neumonitis pueden ser suficientes para evidenciar la infección con CMV.

b.3) Diagnóstico

La radiografía de tórax muestra infiltrados intersticiales bilaterales difusos sin signos específicos que diferencien a la neumonitis por CMV de otras neumonías en el huésped inmunocomprometido. El hallazgo de serología positiva al anticuerpo de CMV establece el diagnóstico de infección por CMV, pero no prueba que la neumonitis concomitante la causa el CMV. El diagnóstico es difícil porque la infección subclínica por CMV está presente en la mayoría de los pacientes inmunocomprometidos. El diagnóstico definitivo se hace habitualmente a partir de una biopsia de parénquima pulmonar.

b.4) Tratamiento

No hay medicamento alguno que haya probado ser de gran eficacia contra la infección a CMV. Sin embargo, el ganciclovir, un análogo del aciclovir, presenta actividad en contra del CMV (53). Este medicamento ha sido efectivo para prevenir neumonitis a CMV en receptores de trasplantes de médula ósea bajo condiciones controladas. Cuando se necesitan transfusiones de sangre o sus derivados para estos pacientes, la sangre con anticuerpos negativos para CMV, o bien los glóbulos rojos desglícerolizados congelados y luego descongelados, pueden ayudar en la prevención de la transmisión.

c) Neumonitis por virus varicela-zoster

La diseminación de la varicela-zoster con la consecuente neumonitis, es la complicación más temida complicación de esta infección en pacientes inmunosuprimidos. Por ejemplo, de los niños con cáncer que adquieren varicela, aproximadamente un tercio progresarán a varicela sistémica diseminada, con una tasa de mortalidad general de 7%. En el estudio de Feldman y col. (54), todas las muertes se relacionaron con neumonitis a varicela.

c.1) Fisiopatología

La patología a nivel del pulmón va desde necrosis focal hasta consolidación difusa. Hay una neumonitis con infiltrado celular, membranas hialina y de fibrina en los espacios alveolares así como áreas localizadas de necrosis intersticial. Se presentan inclusiones intranucleares en las células que tapizan los alvéolos. Las lesiones en los pulmones recuerdan las de la varicela en la piel. La tráquea y los bronquios mayores se ven por lo general extensamente involucrados.

c.2) Hallazgos clínicos

La neumonitis ocurre usualmente cuando las lesiones de la varicela o del herpes zoster están en período eruptivo. Raramente, si es que ocurre alguna vez, la neumonitis se da antes o sin la erupción cutánea típica. La tos y la taquipnea son signos tempranos, pero la dificultad respiratoria se hace más pronunciada conforme la enfermedad progresa. La varicela en el paciente inmunosuprimido, se complica a menudo con infección bacteriana secundaria, siendo el *Staphylococcus aureus* el patógeno más común.

c.3) Diagnóstico

La radiografía de tórax puede variar desde el infiltrado bilateral nodular con predominio apical hasta la consolidación ampliamente diseminada. Estos hallazgos más las lesiones dermatológicas típicas de la varicela, son suficientes para establecer el diagnóstico.

c.4) Tratamiento

El aciclovir es el medicamento de elección para el tratamiento de la varicela y el zoster. Debe iniciarse su administración tan pronto como sea posible en pacientes inmunosuprimidos. No es común que los pacientes desarrollen neumonitis si el tratamiento se inicia antes que haya compromiso pulmonar. El aciclovir se administra a dosis de 30 mg/kg/día, cada ocho horas por siete días, o por dos días después que ya no aparecen nuevas lesiones en la piel (el período que sea más largo). Los pacientes inmunosuprimidos que son susceptibles a la infección por varicela-zoster, deben recibir inmunoglobulina específica dentro de los tres días después de la exposición. La vacuna de virus vivos atenuados en contra del varicela-zoster que se encontraba en estudio hasta hace poco (54), fue aprobada por la FDA⁶ para su uso en Estados Unidos, en marzo de 1995 y se encuentra disponible en el mercado como Varivax® de la *Merck, Sharp & Dohme* desde mayo de 1995⁷.

d) Virus sincitial respiratorio (VSR)

Los niños inmunocomprometidos presentan más grave la enfermedad por VSR, con neumonía que ocurre en todas las edades y una alta tasa de mortalidad. Presentan además enfermedad pulmonar más grave y una excreción del virus más prolongada. Los pacientes con deficiencias de los linfocitos T, parecen ser más susceptibles a esta infección.

d.1) Fisiopatología

En sus informes sobre la infección a VSR, algunos autores han descrito compromiso pulmonar extenso o neumonía de células gigantes con eliminación de los virus por períodos tan prolongados como 100 días. Las enfermedades subyacentes han incluido sida del tipo VIH-1, síndromes severos de inmunodeficiencia combinada, malignidades y reacciones de rechazo del huésped a trasplantes.

d.2) Hallazgos clínicos

No existe un cuadro clínico específico para la enfermedad por VSR. Puede ocurrir fiebre, disnea sibilancias, tos y taquipnea durante el curso de la enfermedad.

d.3) Diagnóstico

El virus puede aislarse a partir de aspirados nasales. Puede hacerse un diagnóstico precoz por medio de técnicas con anticuerpos inmunofluorescentes para identificar el antígeno viral. Los métodos de ELISA y RIE (radio-inmuno ensayo) son también útiles.

6 *Food and Drug Administration* de E.U.

7 *MMWR*, April 7/95, Vol. 44:13-264.

d.4) Tratamiento

La ribavirina es el único medicamento que puede usarse en infecciones por VSR en estos pacientes. Se usa en aerosol de la misma manera que en la bronquiolitís causada por VSR (55). Los niños inmunocomprometidos deben ser protegidos de posibles infecciones nosocomiales mientras estén hospitalizados; los pacientes infectados deben ser aislados durante el período infeccioso.

X. NEUMONÍAS FÚNGICAS

a) Candidiasis pulmonar

Es la infección micótica más común en pacientes inmunocomprometidos. La *Candida albicans* se encuentra en la boca y en el tracto gastrointestinal y puede convertirse en invasiva con deterioro de las defensas del huésped.

a.1) Fisiopatología

La infección pulmonar puede resultar de la diseminación hematogena o bien directa del árbol bronco-pulmonar. Los pacientes se encuentran generalmente neutropénicos o recibiendo antibióticos de espectro amplio. Las infecciones bacterianas y virales son a menudo concomitantes. Histológicamente, las pseudohifas de las especies de *Candida* invaden los alvéolos y los capilares y pueden progresar por invasión directa.

a.2) Hallazgos clínicos

La fiebre puede ser el único signo presente en el huésped inmunocomprometido, con o sin síntomas respiratorios. La tos y la taquipnea pueden presentarse en pacientes con neumonitis extensa.

a.3) Diagnóstico

Los cambios clínicos y radiológicos pueden ser mínimos, no son específicos y la naturaleza de la enfermedad no se reconoce habitualmente sino hasta el momento de la autopsia. Las radiografías de tórax en pacientes con neumonía diseminada, generalmente muestran áreas de infiltrados leves. El cultivo de *C. albicans* en sangre es muy sugestivo de candidiasis generalizada, pero el cultivarla a partir de un hisopado laríngeo o del esputo, no establece diagnóstico de enfermedad pulmonar. Un hemocultivo negativo por otro lado, no excluye el diagnóstico. La biopsia pulmonar o la aspiración con aguja de líquido alveolar, son métodos mejores. Las pruebas serológicas para antígenos y anticuerpos no son suficientemente sensibles ni específicas para establecer firmemente el diagnóstico.

a.4) Tratamiento

La combinación de amfotericina B y flucitosina es la mejor elección para el tratamiento efectivo de la candidiasis pulmonar. La amfotericina por sí sola es un componente esencial del tratamiento. Es habitual que se administre estos medicamentos a dosis de 0,5 mg/kg/día I.V. de amfotericina B y 150 mg/kg/día de flucitosina por vía oral. El fluconazol es un nuevo medicamento que ha tenido éxito en algunos pacientes con candidiasis sistémica (56), pero no se ha evaluado en enfermedad pulmonar.

b) Aspergilosis pulmonar

Especies de aspergilos tales como el *Aspergillus fumigatus*, el *A. flavus* y el *A. niger*, son patógenos comunes en un ambiente hospitalario así como en otros sitios, causando enfermedad pulmonar micótica.

b.1) Fisiopatología

Las esporas del *Aspergillus* son inhaladas y causan infección pulmonar en pacientes inmunocomprometidos. Estas infecciones pueden estar vinculadas con invasión directa procedente de las vías aéreas, o desde la vía hematógica hacia los capilares alveolares. Las hifas septadas del *Aspergillus* invaden los alvéolos e inician un infiltrado neumónico necrotizante o hemorrágico.

b.2) Hallazgos clínicos

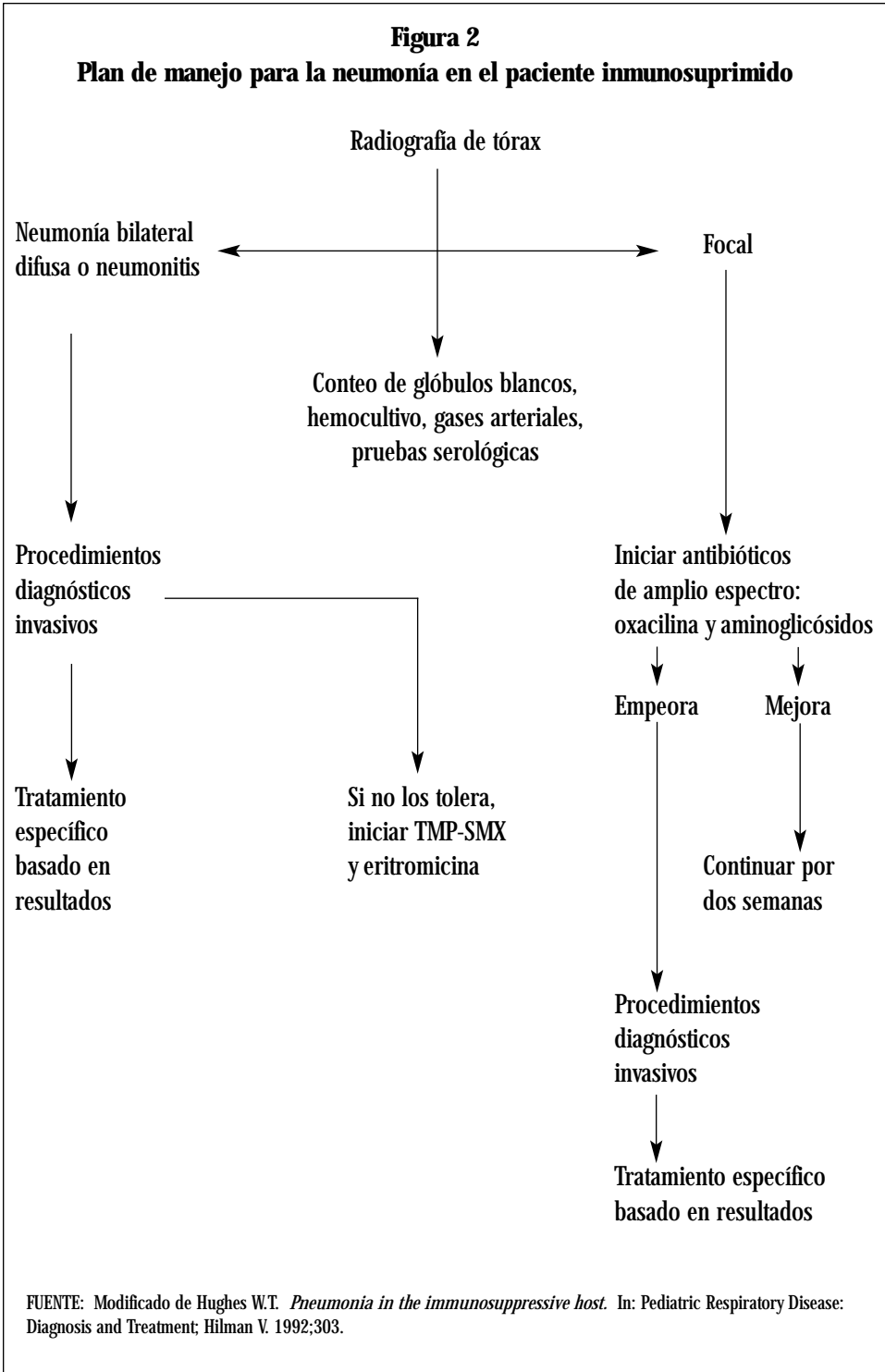
La fiebre puede ser el único signo presente. También puede haber tos, taquipnea, dolor torácico y hemoptisis, pero sin un patrón característico. La neutropenia grave es a menudo un factor predisponente.

b.3) Diagnóstico

La radiografía de tórax puede revelar un típico aspergiloma, el cual representa un área de consolidación con el centro más claro. Más común que esta lesión típica es una nodular no específica o bien una lobar. La biopsia abierta del pulmón es el método más sensible para el diagnóstico. El aislamiento de las especies de *Aspergillus* de las vías aéreas traqueobronquiales o de las fosas nasales, proporciona evidencia fuerte para el diagnóstico si el cuadro clínico es sugestivo de aspergilosis.

b.4) Tratamiento

La droga de elección es la amfotericina B. Puede iniciarse con 0,25 mg/kg/día I.V., incrementando esta cantidad a la dosis de mantenimiento de 1,0 mg/kg/día por cuatro a seis semanas.



XI. REFERENCIAS

1. Haaya J, Kendrick C, Test K, Mason J. *An estimate of the prevalence of child malnutrition in developing countries*. World Health Stat. Q. 1985; 38:331-47
2. Scrimshaw NS, Taylor CE, Gordon JE. *Interactions of nutrition and infection*. World Health Organization Monograph Series no.57. Geneva: World Health Organization, 1968
3. Gordon JE, Scrimshaw NS. *Infectious disease in the malnourished*. Med. Clin. North. Amer. 1970; 54:1495-508
4. Scrimshaw NS. *Interactions of malnutrition and infection: advances in understanding*. In: Olson RE, ed. Protein-calorie malnutrition. The Nutrition Foundation. A monograph. series. New York: Academic, 1975: 353-57
5. Mata LJ. *Malnutrition-infection interactions in the tropics*. Am. J. Trop. Med. Hyg. 1975;24:564-74
6. Blinkhorn Jr. RJ. *Pulmonary infections in the acquired immunodeficiency syndrome*. In: textbook of Pulmonary Disease, 5th. edition, 1994 (eds: GL Braun, E Wolinski). Little, Brown & Company, Boston.
7. Stansell J, Murray. *Pulmonary complications of human immunodeficiency virus infection*. In: textbook of Respiratory Medicine, 2nd. edition, 1994 (eds: JF Murray, JA Nadel). WB Saunders Company, Philadelphia.
8. Huer GI, First MW. *Perspectives: Pulmonary host defense. The host and the development of lung disease*. Seminar. Respir. Med. 1980;1: 87
9. Hinds WC. *The drug and the environment*. Seminar. Respir. Med. 1980;1:197
10. Murphy S, Florman AL. *Lung defenses against infection: a clinical correlation*. Pediatrics 1983;72:1-15
11. Quie PG. *Lung defense against infection*. J. Pediatr. 1986: 108:813-16
12. Rochester DE, Esau SA. *Malnutrition and the respiratory system*. Chest 1984;85: 411-5
13. Martin TR. *The relationship between malnutrition and lung infections*. Clin. Chest Med. 1987;8: 359-72
14. James JW. *Longitudinal study of the morbidity of diarrheal and respiratory infections in malnourished children*. Am. J. Clin. Nutr. 1972;25:690-4
15. Escobar JA, Dover AS, Dueñas A et al. *Etiology of respiratory tract infections in children in Cali, Colombia*. Pediatrics 1976; 57:123-30
16. Tupasi TE, Velmonte MA, Sanvictors MEG et al. *Determinants of morbidity and mortality due to acute respiratory infections: implications for intervention*. J. Infect. Dis. 1988 157:615-23
17. Spooner V, Barker J, Tullock S et al. *Clinical signs and risk factors associated with pneumonia in children admitted to Goroka Hospital, Papua New Guinea*. J. Trop. Pediatr. 1989;35:295-300
18. Suskind RM, ed. *Malnutrition and the immune response*. Kroc Foundation Series. vol.7. New York: Raven Press, 1977
19. Chandra RK. *Nutrition, immunity and infection: present knowledge and future directions*. Lancet 1983;1:688-91

20. Chandra RK. *Nutritional regulation of immunity and infection: from epidemiology to phenomenology to clinical practice*. J. Pediatric Gastroenterol. Nutr. 1986; 5:844-52
21. Salimanu IS, Ojo-amaize E, Williams A et al. *Depressed natural killer cell activity in children with protein-calorie malnutrition*. Clin. Immunol. immunopathol. 1982;24:1-7
22. Berman S. *Epidemiology of acute respiratory infections in children of developing countries*. Rev. Infec. Dis. 1991; 13 (Suppl 6):S454-62
23. Mimica I, Donoso E, Howard JE, Lederman GW. *Lung puncture in the etiological diagnosis of pneumonia: a study of 543 infants and children*. Am. J. Dis. Child. 1971;122:278-82
24. Berkowitz FE. *Infections in children with severe protein-energy malnutrition*. Pediatr. Infec. Dis. J. 1992;11: 750-9
25. Gilman Rh, Brown KH, Gilman JB et al. *Colonization of the oropharynx with Gram negative bacilli in children with severe protein-calorie malnutrition*. Am. J. Clin. Nutr. 1982;36:284-9.
26. Morehead CD, Morehead M, Allen DM, Olson RE. *Bacterial infections in malnourished children*. J. Tropical Pediatr. 1974;20:141-7
27. Diallo AA, Silverman M, Egler LJ. *Bacteriology of lung puncture aspirates in malnourished children in Zaire*. Nigerian Med. J. 1979; 9:421-3
28. Silverman M, Stratton D, Diallo AA, Egler LJ. *Diagnosis of acute bacterial pneumonia in Nigerian children: value of needle aspiration of the lung and countercurrent immunoelectrophoresis*. Arch. Dis. Child. 1977; 52:925-31
29. Shann E, Gratten M, Germer S, Linneman V, Hazlett D, Payne R. *Aetiology of pneumonia in children in Goroka Hospital, Papua New Guinea*. Lancet 1984; 2:537-41
30. Berkowitz FE. *Infections in children with severe protein-energy malnutrition*. Ann. Trop. Paediatr. 1983;3:79-83
31. Martínez F, Morgan W et al. *Diminished lung function as a predisposing factor for wheezing respiratory illness in infants*. New. Engl. J. of Med. 1988, 319;17:1112-17.
32. Rodgers ME, Thomas PA, Starcher Et, Noa MC, Bush TJ, Jafee HW. *Acquired immunodeficiency syndrome in children: report of the Centers for Diseases Control National Surveillance, 1982-1985*. Pediatrics 1987;79:1008-14.
33. Vernon DD, Holzman BH, Lewis , Scott GB, Birrel JA, Scott MB. *Respiratory failure in children with acquired immunodeficiency syndrome and acquired immunodeficiency syndrome-complex*. Pediatrics 1988;82:223-8.
34. Bye MR, Bernstein L, Shah K, Ellawie M, Rubinstein A. *Diagnostic bronchoalveolar lavage in children with AIDS*. Pediatr. Pulmonol. 1987;3:425-8.
35. Oxtoby MJ. *Perinatally acquired human immunodeficiency virus infection*. Pediatr Infect Dis J. 1990;9:609-19.
36. Piffer LL, Hughes WT, Murphy MJ. *Propagation of P. carinii in vitro*. Pediatr Res 1977; 11:305-313.
37. Sheldon WH. *Pulmonary P. carinii infection*. J Pediatr. 1962;61:780-9.
38. Bernstein LJ, Bye MR, Rubinstein A. *Prognostic factors and life expectancy in children with acquired immunodeficiency syndrome and Pneumocystis carinii*. Am J Dis Child 143:775-8.

39. Bloom BR, Murray JL. *Tuberculosis: Commentary on a reemergent killer.* Nature, 1992, 257:1055.
40. Ellner JH, Hinman AR, Dooley SW et al. *Tuberculosis symposium: Emerging problems and promises.* J. Infect. Dis. 1993, 168:537.
41. World Health Organization. *Tuberculosis Control Program: program evaluation report.* EB 8714, Nov 1990.
42. Centers for Disease Control. *Tuberculosis morbidity - United States.* 1992. MMWR 42:699.
43. Barnes PE, Bloch AB, Davidson PT et al. *Tuberculosis in patients with human immunodeficiency virus.* NEJM 1991, 324:1644.
44. Edlin BR, Tokars JI, Grieco MH et al. *An outbreak of multi-drug resistant tuberculosis among hospitalized patients with the acquired immunodeficiency syndrome.* New. Eng. J. of Med. 1992, 326:1514.
45. Pitt J. *Lymphocytic interstitial pneumonia.* Pediatr. Clin. North. Am. 1991.38:89-95.
46. Rubinstein A, Moeckis R, Silverman B, Charytan M, Krieger BZ, Andiman W et al. *Pulmonary disease in children with acquired immunodeficiency syndrome and AIDS-related complex.* J. Pediatr. 1986; 108:498-503.
47. Solal-Celigny P, Couderc L, Herman D, et al. *Lymphoid interstitial pneumonitis in acquired immunodeficiency syndrome-related complex.* Am. Rev. Respir. Dis. 1985, 131:956-960.
48. Luft B, Remington J. *Toxoplasmic encephalitis in AIDS.* Clin. Infec. Dis. 1992, 15:211-222.
49. Schnapp L, Geaghan S, Campagna A et al. *Toxoplasma Gondii pneumonitis in patients infected with the human immunodeficiency virus.* Arch. Intern. Med. 1992, 152:1073-1077.
50. Goodman P, Schnapp L. *Pulmonary toxoplasmosis in AIDS.* Radiology 1992, 184:791-793.
51. Delage G, Bronchu P, Pettetier M, Jamin G, Lapointe M. *Giant-cell pneumonia caused by parainfluenza virus.* J. Pediatr. 1979;94:426-9.
52. Winston DU, Huang ES, Miller MJ et al. *Molecular epidemiology of cytomegalovirus infections associated with bone marrow transplantation.* Ann. Intern. Med. 1985;102:16-20.
53. Cheng YC, Huang Es, Ling JC et al. *Unique spectrum 9-(1-3-dihydroxy-2-propoxy) methyl-guanine against herpes viruses in vitro and its mode of action herpes simplex virus type.* Proc. Nat. Acad. Sci. USA. 1983;80:2770.
54. Gershon AA, Steinberg SP, Gelb L. *Live attenuated varicella vaccine use in immunocompromised children and adults.* Pediatrics . 1986;78(Suppl):757-763.
55. Hall CB, McBride JT, Walsh EE et al. *Aerosolized ribavirin treatment of infants with respiratory syncytial virus infection: A randomized double-blind study.* N. Engl. J. Med. 1986; 314:20-26.
56. Kaufmann Ca, Bradley SE, Ross Sc, Weber DR. *Successful treatment of hepatic candidiasis with fluconazole.* (Abstract #577) presented at the Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Atlanta, 1990.