

NEUMONIA POR *PNEUMOCYSTIS CARINII* EN PACIENTES CON SIDA

## NUEVOS CONCEPTOS PARA UN VIEJO PROBLEMA

EDGARDO BOTTARO

*Helios Salud; Hospital F. Santojanni, Buenos Aires*

**Resumen** *Pneumocystis carinii* (PC) es un microorganismo, incluido entre los hongos, que infecta a muchos mamíferos. En el hombre, produce fundamentalmente neumonías intersticiales en sujetos con deterioro de la inmunidad celular. La infección es adquirida en la primera infancia, quizá por vía inhalatoria. La incidencia de neumonía por PC (PCP) era muy baja hasta el advenimiento del SIDA. Desde entonces, aumentó drásticamente. A pesar del manejo adecuado sigue siendo un grave problema para los pacientes HIV/SIDA. Recientemente se describieron casos de pacientes que presentaron PCP a pesar de haber cumplido con la profilaxis. En esos casos se descubrió la presencia de mutaciones en el gen que codifica la enzima dihidropteroato sintetasa de PC, que le permite evadir la acción de las sulfas. Desde el advenimiento de la terapia altamente efectiva (HAART) contra el HIV, la incidencia de PCP se redujo notablemente. Algunos autores plantean la suspensión de la profilaxis cuando el recuento de linfocitos CD4 aumenta en respuesta a HAART.

**Abstract** *Pneumocystis carinii pneumonia in AIDS. New concepts for an old problem.* *Pneumocystis carinii* (PC) is an ubiquitous pathogen phylogenetically considered a fungus. In individuals with T-cell deficiency, PC produces typically an interstitial pneumonia. The primary infection is, perhaps, transmitted airborne, and is acquired during early infancy. PC was a rare cause of disease until the advent of AIDS. In susceptible patients infected with HIV it remains a major cause of morbidity and mortality despite appropriate prophylaxis and treatment. Mutations in the gene that encodes the enzyme dihydropteroate synthase are seemingly accountable for the failure of prophylaxis in some individuals. The incidence of new cases of PC pneumonia (PCP) in patients with infection with HIV has dropped substantially since the advent of highly active antiretroviral therapy (HAART). Ongoing trials are designed to study the effect of withdrawing prophylaxis for PCP in patients whose T-cell count has risen over 200/mm<sup>3</sup> in response to HAART.

**Key words:** *Pneumocystis carinii*, AIDS, antiretroviral therapy, prophylaxis, dihydropteroate synthase.

*Pneumocystis carinii* (PC) fue descrito por Carlos Chagas en 1909 mientras estudiaba cobayos infectados con *Trypanosoma cruzi*. Chagas creyó erróneamente estar en presencia de un estado intermedio en el ciclo del trypanosoma<sup>1</sup>. La identificación definitiva fue hecha por Delanões varios años más tarde<sup>2</sup>. Es ubicuo en la naturaleza e infecta a una gran variedad de mamíferos<sup>3</sup>. Cuando los aislamientos de PC procedentes de diferentes huéspedes son observados al microscopio óptico, no es posible establecer diferencias morfológicas entre ellos, pero su estudio inmunológico y genético permite distinguirlos. Así se pudo llegar a la conclusión de que cada mamífero está infectado por una subespecie

distinta, de modo que la infección por PC sería especie-específica<sup>4-6</sup>.

En el caso del hombre, la primoinfección se produce a temprana edad y cursa asintomática. Los estudios de detección de anticuerpos contra PC demuestran que casi todos los niños mayores de dos años de edad están infectados con PC, siendo este hallazgo uniforme para las distintas áreas geográficas estudiadas<sup>3,7</sup>.

Durante más de 80 años, PC fue considerado un protozoo. Esta clasificación se basó en la semejanza morfológica de PC con otros parásitos unicelulares, en la imposibilidad de lograr su desarrollo en medios artificiales de cultivo y en la respuesta que mostraba frente a drogas antiparasitarias como pentamidina y trimetoprima-sulfametoxazol (TMS)<sup>8</sup>.

Actualmente es considerado un hongo, ya que el estudio de secuencias de ADN mitocondrial y de ARN ribosomal de PC demostró una homología con los hongos superior a la que demostraba con protozoos<sup>9-11</sup>.

Recibido: 29-IX-1998

Aceptado: 2-XII-1998

**Dirección postal:** Dr. Edgardo Bottaro, Perú 1515, 1141 Buenos Aires, Argentina  
Fax: (54-11) 4300-5021; E-mail: helios@overnet.com.ar

Fue reconocido como patógeno humano en la década del '50<sup>3</sup>. Los primeros informes fueron casos de neumonías intersticiales en niños desnutridos alojados en orfanatos tras la Segunda Guerra Mundial<sup>12</sup>. Luego se describieron situaciones semejantes en individuos inmunosuprimidos por distintas causas, como neoplasias hematológicas, trasplantes de órganos, hipogammaglobulinemia y uso de agentes inmunosupresores como corticoides y drogas citotóxicas<sup>13</sup>. El uso de fludarabina en pacientes con leucemia linfocítica crónica pareciera tener algún efecto adicional sobre el riesgo de padecer neumonía por PC (PCP)<sup>14</sup>. A estos factores de riesgo se podría agregar la linfocitopenia idiopática, entidad diagnosticada cuando un sujeto presenta un recuento de linfocitos CD4 menor a 300 células/mm<sup>3</sup> en dos ocasiones consecutivas sin otra etiología que lo justifique<sup>15</sup>.

Si bien existen informes anecdóticos de PCP en sujetos inmunocompetentes, la prevalencia en este grupo de pacientes es sumamente baja<sup>5, 12, 16, 17</sup>. En una de esas publicaciones, se describen cinco pacientes que presentaron PCP sin causa obvia de inmunodepresión. Sin embargo, se trataba de personas que presentaban condiciones que podrían estar asociadas a cierto grado de deterioro inmunológico, como edad avanzada, diabetes, alcoholismo, cardiopatías crónicas y enfermedad pulmonar obstructiva crónica. En los tres pacientes en quienes se pudo medir el recuento de linfocitos CD4, éstos estaban por encima de 200 células/mm<sup>3</sup><sup>12</sup>.

Hasta 1981, la PCP era una enfermedad infrecuente. En ese año, Gottlieb y Masur publicaron la aparición sorpresiva de PCP en varones homosexuales sin ninguno de los factores de riesgo conocidos hasta ese momento. Aún no había sido descrito el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV), y el motivo de la aparición de PCP en esos pacientes permanecía oscuro<sup>18, 19</sup>.

Desde allí en adelante, la incidencia de PCP aumentó drásticamente paralelamente a la expansión de la epidemia del SIDA. Fue, y sigue siendo, la enfermedad marcador de SIDA más frecuentemente notificada en muchos países<sup>5, 20</sup>.

Este artículo revisará: a) algunos aspectos de la fisiopatología de la PCP; b) las características de esta entidad en la era de los tratamientos antirretrovirales de alta eficacia (HAART); c) la aparición de PCP a pesar del correcto cumplimiento de la profilaxis.

### Fisiopatología: ¿Reactivación o reinfección?

La hipótesis clásica y más aceptada, es que la PCP es resultado de la reactivación de los microorganismos que infectan crónicamente el tracto respiratorio inferior<sup>3, 4</sup>.

Una vez que el germen ingresó al organismo, permanece alojado en los pulmones, donde queda adherido a

la membrana celular de los neumocitos tipo I mediante puentes de fibronectina, sin ser fagocitado<sup>3</sup>.

La inmunidad, especialmente la mediada por linfocitos T, mantendría al agente en estado latente<sup>3, 21</sup>. Si bien la inmunidad celular es la más importante en el control de la infección, la humoral también estaría implicada<sup>5</sup>. De este modo, cuando alguna situación inmunosupresora irrumpe en la vida del individuo, el sistema inmunológico se tornaría incapaz de mantener inactivo al germen y podría aparecer la enfermedad.

Algunas observaciones ponen en duda que éste sea el único mecanismo fisiopatológico de la PCP. Se postula que en algunos sujetos la enfermedad podría ser resultado de reinfecciones.

La teoría de la reinfección está sustentada en:

a) *La portación asintomática de PC en animales que padecieron PCP sería temporal.* Algunos estudios mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR), no pudieron hallar PC en los pulmones de roedores que padecieron PCP, tras su recuperación con tratamiento o reconstitución inmune. Esto demostraría que la latencia de PC no sería una consecuencia inevitable de la infección o la enfermedad y que los microorganismos podrían ser eliminados por el sistema inmune del huésped<sup>22, 23</sup>.

b) *Se describieron brotes de PCP.* Esto fue en pacientes expuestos a una misma fuente ambiental, familiar<sup>16</sup> u hospitalaria<sup>20, 24</sup>.

c) *Algunos estudios en material de necropsia fracasaron en hallar PC.* Los estudios post-mortem de personas inmunocompetentes<sup>25</sup> y de otros, infectados con HIV que no habían padecido PCP<sup>3</sup>, no demostraron en forma fehaciente y constante la presencia de PC en sus pulmones. La alta tasa de infección, revelada por la presencia de anticuerpos contra PC, no se correlacionaría con la tasa de portación asintomática.

d) *Los genotipos de PC aislados en distintos episodios de PCP no siempre son idénticos.* En algunos casos de PCP recurrente, los genotipos de PC aislados en cada episodio mostraron corresponder a cepas distintas<sup>4, 26, 27</sup>. Sin embargo, esto no es prueba suficiente a favor de reinfección, debido a que es posible que dentro de un mismo huésped coexistan variantes genéticas<sup>4, 27</sup>.

e) *Trabajadores de la salud en contacto con pacientes con SIDA tendrían un mayor nivel de anticuerpos contra PC<sup>28</sup>.* Esto sugiere que estos pacientes podrían ser la fuente de infección para los trabajadores de la salud.

Por otro lado, la teoría de la reactivación se basa en:

a) *PC fue hallado en pulmones de animales sanos e inmunocompetentes<sup>29</sup>;*

b) *Aún no fue posible lograr un adecuado desarrollo de PC en medios artificiales de cultivo.* Esto sugiere que la vida de PC fuera de un huésped es sumamente breve o imposible, lo cual iría en contra de la transmisión por vía aérea<sup>4</sup>.

c) Cada subespecie de PC presenta una gran adaptación a su huésped específico. Lo que implica una gran adaptación mutua, para lo cual es necesario un tiempo prolongado de evolución conjunta, durante el cual PC permanecería latente<sup>4</sup>.

d) La inmunosupresión puede ser suficiente para que un animal sano desarrolle PCP. La inmunosupresión iatrogénica de roedores mediante corticoides hizo que éstos presentaran PCP, sin que hubieran sido expuestos previamente a una fuente conocida de PC. Se infirió que los microorganismos responsables de la PCP habitaban los pulmones de los animales antes del experimento<sup>30</sup>.

En la Tabla 1 se resumen los conceptos previos.

Ahora bien, ¿cuál podría ser la fuente de PC en caso de que los sujetos se reinfecten?

El hallazgo de secuencias de ADN de PC en muestras de aire ambiental hospitalario<sup>3, 31, 32</sup> y rural<sup>20, 33</sup>, sustentaría la teoría de que la vía aérea es la forma de transmisión. Esto se vio reforzado cuando se demostró que las secuencias de ADN halladas en el aire, correspondían a PC variedad *hominis*<sup>33, 34</sup>. Sin embargo, su procedencia sigue siendo motivo de controversia.

Las fuentes postuladas serían los otros pacientes padeciendo PCP, algún reservorio animal, o una forma de PC de vida libre.

En cuanto a la primera posibilidad, ya se hizo referencia a informes de brotes de PCP en ámbitos donde los pacientes afectados habrían compartido el aire ambiental. El contagio interindividual fue demostrado en animales<sup>35-37</sup> pero aún no en humanos<sup>38</sup>. Sin embargo, recientemente se presentó un caso clínico en el que el estudio del aspirado nasofaríngeo de los contactos de un pa-

ciente con PCP reveló la presencia de secuencias genéticas de PC var. *hominis*<sup>39</sup>. En el seguimiento se vio que el germen desaparecía luego de algunos días. Esto avalaría la posibilidad de que el microorganismo hubiera sido adquirido luego del contacto con el caso índice. La falta de confirmación de esta posibilidad lleva a que las autoridades científicas y sanitarias no hayan emitido aún recomendaciones respecto a la necesidad de aislamiento respiratorio de los pacientes que padecen PCP<sup>40</sup>, aunque algunos autores alertan acerca de dicha situación aún no resuelta, y sugieren que tal vez sea prudente aislar a dichos pacientes<sup>41</sup>.

Respecto a que la infección por PC se comporte como una zoonosis, la especificidad de cada subespecie de PC por los distintos mamíferos alejaría esa posibilidad<sup>2-4, 31</sup>.

Por último, respecto a la vida libre de PC, se desconoce su forma infecciosa y la viabilidad del microorganismo fuera de un huésped<sup>2, 4, 37</sup>.

Una teoría que podría resumir las dos anteriores sería la posibilidad que los humanos se reinfecten reiteradamente durante la vida, a partir de fuentes ambientales. Aquellos con un sistema inmunológico indemne, lograrían eliminar los microorganismos de su aparato respiratorio en un tiempo determinado y aún desconocido, mientras que los inmunodeprimidos no. De esa manera, el período de portación asintomática estaría limitado por la competencia inmunológica.

Los pacientes inmunodeprimidos, incapaces de eliminar a PC del tracto respiratorio, estarían en mayor riesgo de sufrir la enfermedad. Esta sobrevendría cuando la inmunodepresión se torne más profunda.

### Neumonía por *P. carinii* y terapia antirretroviral. Impacto de la terapia antirretroviral altamente efectiva (HAART)

Desde el advenimiento de los inhibidores de la proteasa, varios estudios clínicos demostraron las ventajas de HAART<sup>42, 43</sup>, lo cual hizo que ésta se convirtiera rápidamente en el "gold standard" del tratamiento antirretroviral.

La aplicación de los nuevos tratamientos produjo múltiples beneficios en la población de pacientes que los recibieron. Se informó reducción del número de internaciones<sup>44, 45</sup>, menor incidencia de infecciones oportunistas (IO)<sup>46-52</sup>, mejor evolución de otras<sup>53</sup> y un descenso en la morbimortalidad global<sup>46, 48, 54, 55</sup>. Otro estudio también sugiere un beneficio a nivel neuropsicológico, con menor deterioro de los pacientes que reciben HAART<sup>56</sup>. Muchas otras publicaciones informan un "efecto terapéutico" de HAART sobre distintas enfermedades infecciosas y neoplásicas asociadas al SIDA, mediado por cierto grado de reconstitución de la inmunidad<sup>57-61</sup>.

TABLA 1.— Fisiopatología de la neumonía por *Pneumocystis carinii* (PCP)

Argumentos a favor de la reactivación endógena	Argumentos a favor de la reinfección exógena
Se halló PC en animales sanos	La portación de PC sería temporal
Adaptación de PC al huésped específico	"Brotos" de PCP
La inmunosupresión permite que un animal sano sufra PCP	La búsqueda de PC en pulmones cadavéricos no siempre fue exitosa
La vida libre de PC en el aire parece ser difícil o tal vez imposible	Distintos genotipos en PCP recurrente Agentes sanitarios en contacto con pacientes con PCP tienen mayor nivel de anticuerpos

La incidencia de PCP, como la de las otras IO, también experimentó un descenso en los últimos tiempos. En Argentina, la incidencia de PCP como primera enfermedad marcadora está descendiendo, llegando en 1997 a menos del 30%, luego de haber alcanzado su pico máximo en 1993<sup>62</sup>.

Desde el punto de vista analítico, los resultados más notables con el uso de HAART son el descenso de gran magnitud de la carga viral (CV), resultado de la supresión profunda de la replicación del HIV, y el consecuente ascenso del recuento de linfocitos CD4. Los mecanismos que llevan al aumento del recuento de linfocitos CD4 son complejos, pero estarían relacionados, en el primer momento, con el cese de la apoptosis (debido a la menor activación inmunológica)<sup>63</sup>, y a redistribución de linfocitos CD4 desde órganos linfoides periféricos<sup>64</sup>; y en un segundo período, con proliferación celular<sup>65</sup>.

Sin embargo, el aumento en el recuento de linfocitos CD4 no es sinónimo de restauración inmune<sup>65, 66</sup>.

Otros trabajos informan que durante la terapia con HAART, se producen mejoras en la función linfocitaria. Esto se pone de manifiesto mediante la demostración de la recuperación de respuestas proliferativas *in vitro* y de respuestas de hipersensibilidad retardada frente a antígenos *in vivo*, así como cierta recuperación del repertorio de receptores de las células T (TCR)<sup>67-77</sup>.

## Riesgo de desarrollar PCP

Los factores de riesgo para padecer PCP son un recuento de linfocitos CD4 menor de 200 células/mm<sup>3</sup>, fiebre de origen incierto de más de dos semanas de duración, y muguet no vinculado a antibioticoterapia o corticoterapia previas<sup>78</sup>.

La CV fue estudiada por distintos grupos tratando de hallar una correlación entre su nivel y el riesgo de desarrollar IO. En un estudio realizado sobre 1 485 pacientes se comparó la incidencia de algunas IO en subgrupos de pacientes con igual nivel de linfocitos CD4 pero con distintos niveles de CV. Se observó que a igual recuento de linfocitos CD4, los pacientes presentaban un riesgo mayor de padecer PCP a medida que la CV aumentaba. Por cada aumento de un logaritmo en la CV, el riesgo de padecer PCP aumentaba 2.8 veces. Cuando se hizo el análisis de los pacientes con recuento de CD4 < 50 células/mm<sup>3</sup>, el riesgo aumentaba 4.4 veces por cada aumento de un logaritmo de la CV<sup>79</sup>. Esta y otras observaciones<sup>80</sup> hacen que algunos autores consideren que el nivel de CV sea un elemento más a tener en cuenta en la predicción de progresión clínica a corto plazo. Sin embargo, para otros, esta relación no está claramente demostrada<sup>81</sup> y la CV no forma parte de los criterios para indicar profilaxis contra PCP.

## ¿Podemos modificar el régimen clásico de profilaxis?

Teniendo en cuenta la recuperación inmune, parcial por cierto, conseguida con HAART, surge un interrogante: ¿será posible suspender la profilaxis para PCP a aquellos pacientes que la están recibiendo, cuando, gracias a HAART, el recuento de linfocitos CD4 supere las 200 células/mm<sup>3</sup>?

En la 12<sup>da</sup> Conferencia Mundial de SIDA llevada a cabo en Ginebra se presentaron tres trabajos que evaluaron esta posibilidad<sup>82-84</sup>. Se mostró que en pacientes con incremento del recuento de linfocitos CD4 por encima de 200 ó 300 células/mm<sup>3</sup>, y que mantuvieran dicho recuento durante un tiempo determinado (variable para cada estudio), la profilaxis primaria para PCP podía ser suspendida con seguridad. En esos informes, ninguno de los sujetos a quienes se les suspendió la profilaxis primaria, presentó PCP durante el seguimiento (que osciló entre 90 y 279 días). Uno de los trabajos también evaluó la suspensión de la profilaxis secundaria, con resultados semejantes.

Aún falta evaluar a esos pacientes durante mayor tiempo, así como determinar la población que más se beneficiaría de esta medida. En el futuro cercano podremos tener las respuestas.

## Aparición de PCP a pesar de la profilaxis

La eficacia de la profilaxis para PCP fue demostrada hace muchos años. En 1977, se publicó el primer estudio llevado a cabo en niños con neoplasias. En ese estudio, fueron incluidos 160 niños, la mitad de los cuales recibió profilaxis con TMS y el resto placebo. El grupo placebo tuvo una incidencia de PCP de 21%, mientras que el grupo que recibió TMS, no presentó PCP<sup>85</sup>. Por ello, la profilaxis primaria y secundaria son prácticas recomendadas, desde entonces, en ese grupo de pacientes.

En 1988, se publicó el primer estudio llevado a cabo en pacientes con SIDA. En él, 30 pacientes fueron asignados a recibir placebo, y 30 a recibir TMS. En el grupo placebo, 53% desarrolló PCP, mientras que en el grupo que recibía droga, sólo el 13%. Los pacientes que desarrollaron PCP a pesar de haber recibido TMS, habían abandonado la profilaxis<sup>86</sup>. En 1992, el CDC publicó las normas para la profilaxis<sup>87</sup>.

La eficacia global de la profilaxis es de alrededor del 70%<sup>20</sup> siendo TMS la droga más útil y su empleo fue la primera estrategia en demostrar descenso en la morbimortalidad de los pacientes con SIDA<sup>88</sup>.

Si bien la principal causa de fallo de la profilaxis contra PCP es la mala adherencia al régimen<sup>89-92</sup>, también se describieron pacientes que presentaron PCP a pesar de cumplir correctamente con las medidas preventivas

TABLA 2.– Causas de fallo de profilaxis contra PCP en pacientes con SIDA

Mala adherencia al régimen indicado
Drogas distintas a TMS*
Inmunosupresión profunda
Presencia de mutaciones a nivel del gen de la DHPS**
¿Carga viral elevada?

\*Trimetoprima-sulfametoxazol. \*\* Dihidrofólico sintetasa.

indicadas<sup>91-93</sup> ¿Cuál es la causa del fracaso de la profilaxis en estos pacientes?

En un trabajo publicado en 1995, se observó que el 86% de los fallos de profilaxis ocurrió en pacientes con recuentos de linfocitos CD4 menores a 75 cél/mm<sup>3</sup>, y el riesgo relativo de fallo de la profilaxis fue casi el triple para los pacientes con recuentos de CD4 inferiores a 50 cél/mm<sup>3</sup>. En ese estudio se concluyó que la inmunosupresión profunda era el factor de riesgo más importante para el fallo de la profilaxis<sup>94</sup>. Sin embargo, no sería el único.

Se observó que los pacientes intolerantes a TMS y que reciben Dapsona o Atovaquona como profilaxis primaria, tienen un riesgo de padecer PCP superior (cerca no al doble)<sup>95</sup> que el de aquellos pacientes que lo toleran, probablemente debido a la menor eficacia de los regímenes que no contienen TMS<sup>96-98</sup>.

Por otro lado algunas publicaciones recientes<sup>93, 99</sup> señalan la importancia de la presencia de mutaciones en el gen que codifica la enzima dihidropteroato sintetasa (DHPS) de PC (la enzima blanco de las sulfas). Estas mutaciones fueron halladas con mayor frecuencia en aislamientos de PC obtenidos de pacientes con SIDA que habían recibido profilaxis para PCP con sulfas y que a pesar de eso, habían presentado PCP. La mutación descrita se halla en un sitio clave para la unión de la sulfas a la enzima. Estos hallazgos sugieren que dichas mutaciones pueden estar asociadas con resistencia de PC a las sulfas. En la Tabla 2 se enumeran las causas de fallo de la profilaxis para PCP.

## A modo de conclusión

a) *P. carinii* es un hongo unicelular ampliamente distribuido en diferentes especies de mamíferos en la naturaleza.

b) Es muy probable que la vía de transmisión sea la aérea desde un huésped enfermo o portador a uno susceptible.

c) Si bien la profilaxis con TMS es sumamente efectiva, existen casos de fallo a dicha profilaxis. Los factores

asociados al fallo serían la inmunodepresión profunda, el incumplimiento del régimen indicado por parte del paciente, y la presencia de mutaciones a nivel del gen que codifica la enzima DHPS de *P. carinii*.

d) Desde el advenimiento de HAART la frecuencia de PCP fue en descenso, tal vez como resultado de un mejor estado inmunológico de los pacientes infectados con HIV.

e) Algunos autores proponen suspender la profilaxis a los pacientes que se hallan en tratamiento con HAART y que experimentan un ascenso en el recuento de linfocitos CD4 por encima de 200 cél/mm<sup>3</sup>.

**Agradecimientos:** A Isabel Cassetti y Raúl Davaro. Ellos leyeron atentamente este escrito y lo corrigieron. A Adriana Díaz, su aporte fue fundamental para la publicación del artículo.

## Bibliografía

1. Chagas C. Nova tripanozomiasis humana. *Mem Inst Oswaldo Cruz*; 1909: 1660-5.
2. Walzer PD. *Pneumocystis carinii*. In Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases 4<sup>th</sup> edition, New York: Churchill Livingstone. 1995.
3. Ng VL, Yajko DM, Hadley WK. Extrapulmonary pneumocystosis. *Clin Microbiol Rev* 1997; 401-18.
4. Stringer JR, Walzer PD. Molecular biology and epidemiology of *Pneumocystis carinii* infection in AIDS. *AIDS* 1996; 10: 561-71.
5. Stansell JD, Huang L. *Pneumocystis carinii* pneumonia. En Sande MA, Volberding PA. The Medical Management of AIDS 5<sup>th</sup> edition, Philadelphia: Saunders 1997. pp 275-300.
6. Mazars E, Guyot K, Durand I, Dei-Cas E, Boucher S, Ben Abderrazak S, et al. Isoenzyme diversity in *Pneumocystis carinii* from rats, mice, and rabbits. *J Infect Dis* 1997; 175: 655-60.
7. Meuwissen JH, Tauber I, Leeuwenberg AD, Beckers PJ, Sieben M. Parasitologic and serologic observations of infection with *Pneumocystis* in humans. *J Infect Dis* 1977; 136: 43-9.
8. Edman JC. Molecular Biology: future effects on taxonomy, diagnosis, and therapy. Pp 822-4. In Masur H, moderator. *Pneumocystis* pneumonia: from bench to clinic. *Ann Intern Med* 1989; 111: 813-26.
9. Pixley FJ, Wakefield AE, Banerji S, Hopkin JM. Mitochondrial gene sequences show fungal homology for *Pneumocystis carinii*. *Mol Microbiol* 1991; 5: 1347-51.
10. Meade JC, Stringer JR. Cloning and characterization of an ATPase gene from *Pneumocystis carinii* which closely resembles fungal H<sup>+</sup> ATPases. *J Eukaryot Microbiol* 1995; 42: 298-307.
11. Edman JC, Kovacs JA, Masur H, Santi DV, Elwood HJ, Sogin ML. Ribosomal RNA sequence shows *Pneumocystis carinii* to be a member of the fungi. *Nature* 1988; 334: 519-22.
12. Jacobs JL, Libby DM, Winters RA, Belmont DM, Fried ED, Hartman BJ, et al. A cluster of *Pneumocystis carinii* pneumonia in adults without predisposing illness. *N Engl J Med* 1991; 324: 246-50.
13. Sepkowitz KA, Brown AE, Telzak EE, Gottlieb S, Armstrong D. *Pneumocystis carinii* pneumonia among

- patients without AIDS at a cancer hospital. *JAMA* 1992; 267: 832-7.
14. Dabar GR, Duncan RA. Opportunistic Infections & CD4-lymphocytopenia in chronic lymphocytic leukemia treated with fludarabine. IDSA 35<sup>th</sup> Annual Meeting, Moscone Center, San Francisco, September 1997.
  15. Smith DK, Neal JJ, Holmberg SD. Unexplained opportunistic infections and CD4+ lymphocytopenia without HIV infections. *N Engl J Med* 1993; 328: 373-9.
  16. Watanabe JM, Chinchinian H, Weitz C, McIlvaine SK. *Pneumocystis carinii* pneumonia in a family. *JAMA* 1965; 71: 156-9.
  17. Palange P, Serra P, Di Sabato F, Contini C, Giacobozzo M. *Pneumocystis carinii* pneumonia in a patient with chronic obstructive pulmonary disease but not evident immunoincompetence. *Clin Infect Dis* 1994; 19: 543-4.
  18. Gottlieb MS, Schroff R, Schanker HM, Weisman JD, Fan PT, Wolf RA, et al. *Pneumocystis carinii* pneumonia and mucosal candidiasis in previously healthy homosexual men: evidence of a new acquired cellular immunodeficiency. *N Engl J Med* 1981; 305: 1425-31.
  19. Masur H, Michelis MA, Greene JB, Onorato J, Stouwe RA, Holzman RS, et al. An outbreak of community-acquired *Pneumocystis carinii* pneumonia: initial manifestation of cellular immune dysfunction. *N Engl J Med* 1981; 305: 1431-8.
  20. Chusid MJ, Heyrman KA. An outbreak of *Pneumocystis carinii* pneumonia at a pediatric hospital. *Pediatrics* 1978; 62: 1031-5.
  21. Lane HC. Immunologic bases for susceptibility. In: Masur H, moderator. *Pneumocystis* pneumonia: from bench to clinic. *Ann Intern Med* 1989; 111: 813-26.
  22. Vargas SL, Hughes WT, Wakefield AE, Oz HS. Limited persistence in and subsequent elimination of *Pneumocystis carinii* from the lungs after *P. carinii* pneumonia. *J Infect Dis* 1995; 172: 506-10.
  23. Chen W, Gigliotti F, Harmsen AG. Latency is not an inevitable outcome of infection with *Pneumocystis carinii*. *Infect Immun* 1993; 61: 5406-9.
  24. Hennequin C, Page B, Roux P, Legendre C, Kreis H. Outbreak of *Pneumocystis carinii* pneumonia in a renal transplant unit. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1995; 14: 122-6.
  25. Peters SE, Wakefield AE, Sinclair K, Millard PR, Hopkin JM. A search for *Pneumocystis carinii* in post-mortem lungs by DNA amplification. *J Pathol* 1992; 166: 195-8.
  26. Keely SP, Stringer JR. Sequences of *Pneumocystis carinii* f. sp. *hominis* strains associated with recurrent pneumonia vary at multiple loci. *J Clin Microbiol* 1997; 35: 2745-7.
  27. Keely SP, Stringer JR, Baughman RP, Linke MJ, Walzer PD, Smulian G. Genetic Variation among *Pneumocystis carinii* *hominis* isolates in recurrent pneumocystosis. *J Infect Dis* 1995; 172: 595-8.
  28. Leigh TR, Millett MJ, Jameson B, Collins JV. Serum titres of *Pneumocystis carinii* antibody in health care workers caring for patients with AIDS. *Thorax* 1993; 48: 619-21.
  29. Frenkel JK, Good JT, Shultz JA. Latent *Pneumocystis* infection of rats, relapse, and chemotherapy. *Lab Invest* 1966; 15: 1559-77.
  30. Walzer PD, Powell RD Jr, Yoneda K. Experimental *Pneumocystis carinii* pneumonia in different strains of cortisonized mice. *Inf Immuni* 1979; 24: 939-47.
  31. Wakefield AE. Molecular biological insights into the epidemiology of *Pneumocystis carinii* pneumonia. In: 4<sup>th</sup> Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections. Washington DC, January 1997.
  32. Bartlett MS, Vermund SH, Durant PJ, Shaw MM, Smith JW, Tang JJ, et al. Detection of *Pneumocystis carinii* DNA air samples: likely environmental risk to susceptible persons. *J Clin Microbiol* 1997; 35: 2511-3.
  33. Wakefield AE. DNA sequences identical to *Pneumocystis carinii* f. sp. *carinii* and *Pneumocystis carinii* f. sp. in samples of air spora. *J Clin Microbiol* 1996; 34: 1754-9.
  34. Olsson M, Lidman C, Latouche S, Björman A, Roux P, Linder E, et al. Identification of *Pneumocystis carinii* f. sp. *hominis* gene sequences in filtered air in hospital environments. *J Clin Microbiol* 1998; 36: 1737-40.
  35. Hughes WT. Natural mode of acquisition for *de novo* infection with *Pneumocystis carinii*. *J Infect Dis* 1982; 145: 842-6.
  36. Vogel P, Miller CJ, Lowenstine LL, Lackner AA. Evidence of horizontal transmission of *Pneumocystis carinii* pneumonia in simian immunodeficiency virus-infected rhesus macaques. *J Infect Dis* 1993; 168: 836-43.
  37. Cere N, Polack B, Chanteloup NK, Coudert P. Natural transmission of *Pneumocystis carinii* in nonimmunosuppressed animals: early contagiousness of experimentally infected rabbits (*Oryctolagus cuniculus*). *J Clin Microbiol* 1997; 35: 2670-2.
  38. Viner BL. *Pneumocystis* Pneumonia. In: Libman H, Witzburg RA. HIV Infection. Boston: Little Brown 1995.
  39. Vargas SL, Prieto S, Muñoz MP, Ulloa AV, Ponce C, Hughes WT. *Pneumocystis carinii* person-to-person transmission from a patient with *P. carinii* pneumonia (PCP) to immunocompetent contact healthcare workers. IDSA 36<sup>th</sup> Annual Meeting, Denver, November 1998.
  40. CDC. 1997 USPHS/IDSA Guidelines for the prevention of opportunistic infections in persons infected with Human Immunodeficiency Virus. *MMWR* 1997; 46: RR-12.
  41. Fishman JA. Prevention of infection due to *Pneumocystis carinii*. *Antimicrob Agent Chemother* 1998; 42: 995-1004.
  42. Cameron DW, Heath-Chiozzi M, Danner S, Cohen C, Kravcik S, Marath C, et al. Randomised placebo-controlled trial of Ritonavir in advanced HIV-1 disease. *Lancet* 1998; 351: 543-9.
  43. Hammer SM, Squires KE, Hughes MD, Grimes JM, Demeter LM, Currier JS, et al. A controlled trial of two nucleoside analogues plus Indinavir in persons with human immunodeficiency virus infection and CD4 counts of 200 per millimeter or less. *N Engl J Med* 1997; 337: 725-33.
  44. Mouton Y, Alfandari S, Valette M, Cartier F, Dellamonica P, Humbert G, et al. Impact of protease inhibitors on AIDS-defining events and hospitalizations in 10 French AIDS reference centres. *AIDS* 1997; 11: F101-5.
  45. Paul S, Ziecheck W, Gilbert HM, Jacobs J, Sepkowitz KA. Impact of HAART on rates and types of hospitalization at a New York City Hospital. 5<sup>th</sup> Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections, Chicago, February 1998.
  46. Murphy R, El-Sadr W, Cheng T, Luski Hawk R, Yurik T, Neaton J, et al. Impact of protease inhibitor containing regimens on the risk of developing opportunistic infections and mortality in the CPCRA 034/ACTG 277 Study. 5<sup>th</sup> Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections. Chicago, February 1998.
  47. Costagliola D. Trends in incidence of clinical manifestations of HIV infection and antiretroviral prescriptions in French University Hospitals. 5<sup>th</sup> Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections. Chicago, February 1998.
  48. McNauthen AD, Hanson DL, Jones JL, Ward JW, Dworkin MS. The effects of antiretroviral therapy and opportunistic illness primary chemoprophylaxis on

- survival after AIDS. 5<sup>th</sup> Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections. Chicago, February 1998.
49. Hotzer CD, Jacobson MA, Hadley WK, Huang L, Stanley HD, Montanti R, et al. Decline in specific opportunistic infections (OI) at San Francisco General Hospital (SFGH). 5<sup>th</sup> Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections. Chicago, February 1998.
  50. Moore RD, Keruly JC, Chaisson RE. Decline in CMV and other opportunistic disease with combination antiretroviral therapy. 5<sup>th</sup> Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections. Chicago, February 1998.
  51. Currier JS, Williams PL, Grimes JM, Squires KS, Fischl MA, Hammer SM. Incidence rates and risk factors for opportunistic infections in a phase III trial comparing Indinavir + ZDV + 3TC to ZDV + 3TC. 5<sup>th</sup> Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections. Chicago, February 1998.
  52. CDC. Update: Trends in AIDS incidence-United States, 1996. *MMWR* 1997; 46: 861-7.
  53. Gasnault J, Goujard C, Blondin-Diop A, Taoufik Y, Delfraissy JF. Progressive multifocal leukoencephalopathy in AIDS: survival improvement with protease inhibitors. 5<sup>th</sup> Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections. Chicago, February 1998.
  54. Palella FJ, Delaney KM, Moorman AC, Loveless MO, Fuhrer J, Satten GA, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1998; 338: 853-60.
  55. Hogg RS, Yip B, Heath KV, Craib KJP, Schechter MT, O'Shaughnessy MV, et al. Decreased morbidity and mortality among HIV+ individuals following initiation of antiretroviral therapy. 5<sup>th</sup> Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections. Chicago, February 1998.
  56. Ferrando S, van Gorp W, McElhiney M, Goggin K, Sewell M, Rabkin J. Highly active antiretroviral treatment in HIV infection: benefits for neuropsychological function. *AIDS* 1998; 12: F65-70.
  57. Carr A, Marriott D, Field A, Vasak E, Cooper DA. Treatment of HIV-1 associated microsporidiosis and cryptosporidiosis with combination antiretroviral therapy. *Lancet* 1998; 351: 256-61.
  58. Hicks CB, Myers SA, Giner J. Resolution of intractable molluscum contagiosum in a human immunodeficiency virus-infected patient after institution of antiretroviral therapy with Ritonavir. *Clin Infect Dis* 1997; 24: 1023-5.
  59. Murphy M, Armstrong D, Sepkowitz KA, Ahkami RN, Myskowski PL. Regression of AIDS-related Kaposi's sarcoma following treatment with an HIV-1 protease inhibitor. *AIDS* 1997; 11: 261-2.
  60. Whitcup SM, Fortin E, Nussenblatt RB, Polis MA, Muccioli C, Belfort R. Therapeutic effect of combination antiretroviral therapy on *Cytomegalovirus* retinitis (letter). *JAMA* 1997; 277: 1519-20.
  61. Heard I, Schmitz V, Costagliola D, Orth G, Kazatchkine D. Early regression of cervical lesions in HIV-seropositive women receiving highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 1998; 12: 1459-64.
  62. Ministerio de Salud y Acción Social. Programa Nacional de Lucha contra los Retrovirus del Humano y SIDA. Boletín sobre el SIDA en la República Argentina. Marzo 1998.
  63. Dockrell D, Badley A, Ziesmer S, Landay A, Lederman M, Connick E, et al. Treatment with highly active antiretroviral therapy (HAART) suggests that T cell depletion in HIV infected individuals correlates with apoptosis mediated by Fas/FasL interactions. 5<sup>th</sup> Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections. Chicago, February 1998.
  64. Fleury S, de Boer RJ, Rizzardi GP, Wolthers KC, Otto SA, Welbon CC, et al. Limited CD4<sup>+</sup> T-cell renewal in early HIV-1 infection: effect of highly active antiretroviral therapy. *Nat Med* 1998; 4: 794-801.
  65. Powderly WG, Landay A, Lederman MM. Recovery of the immune system with antiretroviral therapy. The end of opportunism? *JAMA* 1998; 280: 72-7.
  66. Connors M, Kovacs JA, Krevat S, Gea-Banacloche JC, Sneller MC, Flanigan M, et al. HIV infection induces changes in CD4<sup>+</sup> T-cell phenotype and depletions within the CD4<sup>+</sup> T-cell repertoire that are not immediately restored by antiviral or immune-based therapies. *Nature Med* 1997; 3: 533-40.
  67. Miedema F, Pakker NG, Notermans DW, de Boer R, Kostense S, Roos MTL, et al. Immunological reconstitution after triple combination therapy in HIV-1 infection: a composite of redistribution and proliferation. 5<sup>th</sup> Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections. Chicago, February 1998.
  68. Hicks CB, Markert L, Ottinger J, Ferrari G, Harmon L, Demarest J, et al. Immunologic changes in blood and lymph nodes induced by highly active antiretroviral therapy (HAART). 5<sup>th</sup> Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections. Chicago, February 1998.
  69. Jaramillo A, Zaunders J, Kelleher T, Cooper DA. Improvement in T-cell receptor  $\beta$ V perturbations following combination therapy with Indinavir and nucleoside RT inhibitors. 5<sup>th</sup> Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections. Chicago, February 1998.
  70. Gorochov G, Neumann AU, Kereveur A, Parizot C, Taisheng L, Katlama C, et al. Disordering of CD4 and CD8 T-cell repertoires during progression to AIDS and restoration of the CD4 repertoire under antiviral therapy. 5<sup>th</sup> Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections. Chicago, February 1998.
  71. Weiss L, Girard PM, Roux A, Ancuta P, Tessey C, Kazatchkine MD, et al. Changes in immunological status of HIV-infected patients receiving triple combination antiretroviral therapy. 5<sup>th</sup> Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections. Chicago, February 1998.
  72. Hengel RL, Jones BM, Kennedy SM, Hubbard MS, McDougal JS. Reconstitution of "naive" (CD45Ra+ CD62L+) CD4<sup>+</sup> T-cells after potent anti-HIV-1 therapy. 5<sup>th</sup> Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections. Chicago, February 1998.
  73. Sleasman J, Goodenow SM, Nelson R, Wilfert D, Hutson A, Heath-Chiozzi M, et al. Reconstitution of memory (Cd45RO) and naive (CD45RA) CD4<sup>+</sup> T-cell following ritonavir therapy in HIV-infected children with advanced disease. 5<sup>th</sup> Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections. Chicago, February 1998.
  74. Hengel RL, Jones BM, Kennedy SM, Hubbard MS, McDougal JS. Activation and function markers of CD4<sup>+</sup> and CD8<sup>+</sup> T cells after potent anti-HIV-1 therapy. 5<sup>th</sup> Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections. Chicago, February 1998.
  75. Goujard C, Wallon C, Taoufik Y, Lantz O, Delfraissy JF. Delayed and sustained immunologic recovery after 15 months of active antiretroviral therapy. 5<sup>th</sup> Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections. Chicago, February 1998.
  76. Li TS, Tubiana R, Katlama C, Calvez V, Ait Mohand H, Autran B. Long-lasting recovery in CD4 T-cell function and viral-load reduction after highly active antiretroviral therapy in advanced HIV-1 disease. *Lancet* 1998; 351: 1682-6.
  77. Liebmann J, Huang X, Fan Z, Mellors J, Al-Shboul Q, McMahon D, et al. Highly active antiretroviral therapy (HAART) results in delayed enhancement of CD4<sup>+</sup> T cell

- reactivity to mitogen and recall antigens, but not HIV-1 antigens. 5<sup>th</sup> Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections. Chicago, February 1998.
78. Masur H. Prevention and treatment of *Pneumocystis pneumonia*. *N Engl J Med* 1992; 327: 1853-60.
  79. Baxter JD, Thompson MA, Mac Arthur RD, Markowitz NP, Mayers DL, Livolsi MA, et al. Viral load and risk of specific opportunistic infections in patients with CD4 counts < 300 cell/mm<sup>3</sup> enrolled in CPCRA 036. IDSA 35<sup>th</sup> Annual Meeting, Moscone Center. San Francisco, September 1997.
  80. Phillips AN, Eron JJ, Bartlett JA, Rubin M, Johnson J, Price S, et al. HIV-1 RNA levels and the development of clinical disease. *AIDS* 1996; 10: 859-65.
  81. Lyles RH, Chu C, Margolick J, Detels R, Giorgi J, Al-Hboul Q, et al. HIV RNA and CD4 lymphocyte count relate differently to the occurrence of PCP, CMV, and MAC disease. 5<sup>th</sup> Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections. Chicago, February 1998.
  82. Ravaux I, Chadapavd S, Quinson AN, Dahan V, Gallais H. Discontinue primary prophylaxis regimens in selected HIV-infected patients treated with HAART. 12<sup>th</sup> World AIDS Conference, Geneva July 1998.
  83. García Vázquez E, Marrero Frances J, García Delgado R, Mainez C, Gorgolas M, Fernández Gerrero ML. Withdrawal of *Pneumocystis carinii* pneumonia (PCP) prophylaxis after HAART in patients with AIDS. 12<sup>th</sup> World AIDS Conference, Geneva July 1998.
  84. Furrer H, Opravil M, Bernasconi E, Anwar D, Battegay M, Frank A, et al. Is it safe to stop primary PCP prophylaxis in patients treated with antiretroviral combination regimens? 12<sup>th</sup> World AIDS Conference, Geneva July 1998.
  85. Hughes WT. *Pneumocystis carinii* pneumonitis. *IDCP* 1997; 6: 379-84.
  86. Fischl MA, Dickinson GM, La Voie L. Safety and efficacy of sulfamethoxazole and trimethoprim chemoprophylaxis for *Pneumocystis carinii* pneumonia in AIDS. *JAMA* 1988; 259: 1185-9.
  87. CDC. Recommendations for prophylaxis against *Pneumo-cystis carinii* pneumonia for adults and adolescents infected with human immunodeficiency virus. *MMWR* 1992; 41: 1-11.
  88. Gallant JE, Moore RD, Chaisson RE. Prophylaxis for opportunistic infections in patients with HIV infection. *Ann Intern Med* 1994; 120: 932-44.
  89. Huang L, Turner J, Swanson M, Holtzer C, Stansell J, Hecht F. *Pneumocystis carinii* pneumonia in the protease inhibitor era. 5<sup>th</sup> Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections. Chicago, February 1998.
  90. Grodesky M, Johnson S, Hageman A, Williams W. Factors associated with *Pneumocystis carinii* pneumonia (PCP) in the setting of frequent use of PCP prophylaxis and highly active antiretroviral therapy (HAART). 5<sup>th</sup> Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections. Chicago, February 1998.
  91. Moorman A, Von Bargen J, Palella F, Holmberg S. Determinants of "breakthrough" *Pneumocystis carinii* pneumonia (PCP) in the HIV outpatient study (HOPS). 4<sup>th</sup> Conference on Retroviruses and opportunistic infections. Washington DC, January 1997.
  92. Masur H. Therpay and prophylaxis: why do patinetes fail and what's ahead? En 4<sup>th</sup> Conference on Retroviruses and opportunistic infections. Washington, DC, January 1997.
  93. Mei Q, Gurunathan S, Masur H, Kovacs JA. Failure of co-trimoxazole in *Pneumocystis carinii* infection and mutations in dihydropteroate synthasa gene. *Lancet* 1998; 351: 1631-2.
  94. Saah A, Hoover DR, Yun Peng MS, Phair JP, Visscher B, Kingsley LA, et al. Failure of *Pneumocystis* prophylaxis. Predictors for failure of *Pneumocystis carinii* pneumonia prophylaxis. *JAMA* 1995; 273: 1197-202.
  95. McCallister S, Barnes J. Risk factors associated with breakthrough PCP. 12<sup>th</sup> World AIDS Conference, Geneva July 1998.
  96. El-Sadr W, Yurik T, Luskin-Hawk R, Murphy R, Hafner R, Neaton J. Increased risk of *P. carinii* pneumonia but not death or other AIDS events among trimethoprim-sulfame-thoxazole intolerant patients. 5<sup>th</sup> Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections. Chicago, February 1998.
  97. Ioannidis JPA, Cappelleri JC, Skolnik PR, Lau J, Sacks HS. A meta-analysis of the relative efficacy and toxicity of *Pneumocystis carinii* prophylactic regimens. *Arch Intern Med* 1996, 156: 177-88.
  98. Takahashi T, Nakamura T, Shimada K, Iwamoto A. Failure of prophylaxis for *Pneumocystis carinii* pneumonia (PCP) in HIV-infected individuals. 12<sup>th</sup> World AIDS Conference, Geneva July 1998.
  99. Kazanjian P, Locke AB, Hossler PA, Lane BR, Bartlett MS, Smith JW, et al. *Pneumocystis carinii* mutations associated with sulfa and sulfone prophylaxis failures in AIDS patients. *AIDS* 1998; 12: 873-8.

-----

*El cultivo de las ciencias en su expresión más elevada es quizás más necesario para el estado moral de una nación que para su prosperidad material. Las ciencias elevan el nivel intelectual y el sentimiento moral de los pueblos.*

Eduardo Braun Menéndez (1903-1959)

*Bases para el progreso de las ciencias en la Argentina,*  
Ateneo del Club Universitario de Buenos Aires, 1946 p 34