

Infecciones respiratorias en pacientes seropositivos para el Virus de la Inmunodeficiencia Humana

J. Repáraz Padrós

Hospital de Navarra. PAMPLONA.

RESUMEN. El tracto respiratorio inferior constituye la principal localización de las complicaciones infecciosas que acompañan al síndrome de inmunodeficiencia adquirida. El espectro de las infecciones pulmonares que se asocian a esta situación es muy amplio e incluye numerosos microorganismos. En este trabajo se comentan únicamente las características de las infecciones respiratorias graves producidas por los patógenos más frecuentes en nuestro entorno. Finalmente, se propone un protocolo de aproximación diagnóstica y terapéutica al paciente VIH positivo con sospecha de infección pulmonar.

SUMMARY. The lung is the principal target organ of the infectious complications of the acquired immunodeficiency syndrome. The spectrum of pulmonary disorders associated with HIV infection is very wide and includes numerous microorganisms. In this report we will discuss only major pulmonary infections complications caused by the most common pathogens. Finally, guide-lines for diagnostic and therapeutic approach to the HIV infected patient with suspected pulmonary infection, are proposed.

Introducción

Las infecciones de las vías respiratorias inferiores constituyen una de las principales causas de mortalidad

en los pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) (1). Los microorganismos causales son muy numerosos y diversos, e incluyen bacterias convencionales, micobacterias, virus, hongos y protozoos (Tabla I). El grupo formado por *Pneumocystis carinii*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae*, es responsable del 90% de los episodios graves de infección respiratoria que ocurren en los pacientes con SIDA en nuestro entorno geográfico. Ninguno de estos patógenos da lugar a cuadros clínico-radiológicos específicos, de manera que el tratamiento inicial debe ser necesariamente empírico y establecerse a partir de un diagnóstico de presunción elaborado sobre datos clínicos, biológicos y radiológicos cuyo conocimiento es imprescindible para los profesionales que asisten a este tipo de pacientes.

Tabla I

CAUSAS DE INFECCION RESPIRATORIA EN PACIENTES VIH POSITIVOS

- | | |
|-------------------------------------|----------------------------------|
| - <i>Pneumocystis carinii</i> | - Bacilos Gram negativos |
| - <i>Streptococcus pneumoniae</i> | - <i>Cryptococcus neoformans</i> |
| - <i>Haemophilus influenzae</i> | - <i>Candida</i> spp |
| - <i>Mycobacterium tuberculosis</i> | - <i>Histoplasma capsulatum</i> |
| - Micobacterias ambientales | - <i>Coccidioides immitis</i> |
| - oportunistas | - Citomegalovirus |
| - <i>Rhodococcus equi</i> | |

En este trabajo se detallan las características fundamentales de los microorganismos que más frecuentemente causan infección respiratoria asociada al SIDA y se propone un esquema de aproximación diagnóstica y terapéutica al paciente VIH positivo con sospecha de infección pulmonar.

Pneumocystis carinii

P. carinii es un microorganismo considerado clásicamente como un protozoo que, sin embargo, ha sido sometido recientemente a una revisión taxonómica que ha llevado a su inclusión dentro de los hongos ascomicetos (2). Aunque de forma excepcional puede causar infección extrapulmonar, su acción patógena se centra fundamentalmente en el aparato respiratorio, en donde da lugar a una neumonía intersticial que afecta de forma exclusiva a pacientes inmunodeprimidos (3, 4). En la actualidad, la inmunodeficiencia inducida por la infección por VIH constituye el principal factor predisponente de neumonía por *P. carinii* (NPC) (5). En los países desarrollados la NPC es la complicación infecciosa grave más frecuente en pacientes con SIDA, hasta el punto de que un 60-80% de ellos la padece en algún momento de su evolución (6).

La primoinfección por *P. carinii* se produce durante los primeros años de la vida en gran parte de la población general y, habitualmente, cursa de forma asintomática u oligosintomática (7). La transmisión tiene lugar por vía aérea, aunque en la actualidad se desconoce el reservorio ambiental que sirve como fuente de contagio de *P. carinii*; de forma ocasional se han descrito brotes epidémicos con probable transmisión de persona a persona (8). Tras la primoinfección los microorganismos permanecen en un estado de latencia a partir del cual pueden producirse reactivaciones sintomáticas coincidiendo con situaciones de inmunodeficiencia celular grave. Este mecanismo de reactivación endógena parece ser el responsable de la mayor parte de los casos de NPC que ocurren en pacientes con SIDA. La aparición de la NPC tiene lugar en estadios avanzados de la infección por VIH y desde los comienzos de la epidemia de inmunodeficiencia adquirida ha sido considerada como índice diagnóstico de SIDA.

Desde un punto de vista histológico, la NPC se caracteriza por la presencia de un material amorfo eosinofílico intraalveolar constituido por microorganismos y escasas células inflamatorias; existe también un infiltrado inflamatorio mononuclear intersticial generalmente poco abundante (9). En ocasiones pueden aparecer áreas de destrucción tisular periférica que llevan

a la formación de lesiones de contenido aéreo; estas lesiones pueden romperse al espacio pleural dando lugar a un neumotórax espontáneo, o pueden crecer en el espesor del parénquima pulmonar formando verdaderos neumatoceles (10, 11).

El curso clínico de la NPC asociada al SIDA es de carácter subagudo y presenta tres manifestaciones fundamentales: fiebre, tos irritativa y disnea progresiva. Los hallazgos semiológicos son inespecíficos y generalmente están más en relación con la enfermedad de base (infección crónica por VIH) que con la propia NPC.

Los datos básicos de laboratorio resultan de escasa utilidad diagnóstica. Es frecuente la existencia de leucopenia y linfopenia en relación con una fase avanzada de infección por VIH, así como una elevación inespecífica de los reactantes de fase aguda. Destaca como dato de especial interés la casi constante elevación de los niveles séricos de LDH; esta elevación se produce a expensas de la fracción 5 del enzima (fracción pulmonar) y, además de ser un hallazgo relativamente específico de la NPC, constituye un indicador fiable de lesión pulmonar y puede servir como parámetro de evaluación de la respuesta al tratamiento antimicrobiano (12, 13). Recientemente se ha descrito una elevación de los niveles séricos del enzima conversor de la angiotensina, aunque el valor diagnóstico y pronóstico de dicho marcador no está bien establecido (14). La gasometría arterial permite evaluar el grado de insuficiencia respiratoria inducido por la NPC; habitualmente muestra una hipoxemia de grado variable que inicialmente se acompaña de una hipocapnia moderada; al avanzar el proceso y deteriorarse la función respiratoria puede producirse retención de CO₂.

La radiología de tórax, aún siendo normal en un 10% de los casos, es uno de los elementos esenciales en el diagnóstico de presunción de la NPC (15). La anomalía más frecuente es la existencia de un patrón intersticial o alvéolo-intersticial bilateral difuso de predominio perihiliar. En ocasiones pueden observarse infiltrados focales, imágenes nodulares, lesiones cavitadas, neumatoceles e incluso neumotórax espontáneo (10, 16). En pacientes que reciben pentamidina aerosolizada como profilaxis de NPC se ha descrito una mayor frecuencia de infiltrados atípicos de localización preferentemente apical (17). El neumotórax asociado a la NPC puede ser uni o bilateral, recidiva con frecuencia, responde mal al tratamiento convencional y, en definitiva, constituye un criterio de mal pronóstico a corto plazo (11). La gammagrafía pulmonar con Galio 67 posee una sensibilidad diagnóstica superior a la de la radiología simple en los estadios iniciales de la NPC.

Su realización estaría indicada en pacientes con sospecha clínica fundada de NPC y radiografía de tórax y gasometría normales (18).

La asociación de sintomatología respiratoria + infiltrado pulmonar intersticial bilateral y/o neumotórax espontáneo en un paciente VIH positivo establece el diagnóstico de sospecha de NPC y exige el inicio de tratamiento empírico. La confirmación del diagnóstico se realizará posteriormente mediante la demostración de la presencia de *P. carinii* en muestras respiratorias. Las muestras más frecuentemente utilizadas son el esputo inducido y el material de lavado broncoalveolar (LBA). El esputo inducido por nebulización de suero salino hipertónico proporciona, en manos expertas, una rentabilidad diagnóstica del 75% y constituye, en centros con experiencia, el método diagnóstico de primera elección (19). En caso de que el esputo inducido resulte negativo debe practicarse una fibrobroncoscopia con LBA, cuya sensibilidad supera el 95% (20). Raramente puede ser necesario recurrir a muestras obtenidas por biopsia transbronquial, punción transtorácica o, de forma excepcional, por biopsia pulmonar a cielo abierto (21). La visualización de *P. carinii* se ha llevado a cabo clásicamente mediante la tinción de la pared de las formas quísticas (tinciones de plata-metafán y azul de toluidina) o de los trofozoitos (tinción de Giemsa) (22). Recientemente se han desarrollado técnicas de inmunofluorescencia directa con empleo de anticuerpos monoclonales, aunque han surgido problemas de especificidad que han impedido su generalización hasta el momento (23).

El tratamiento de la NPC requiere la administración de antimicrobianos específicos y, en ocasiones, el empleo de medidas accesorias (corticoides y/o ventilación asistida). Actualmente, en ausencia de hipersensibilidad a sulfamidas, el fármaco de primera elección en el tratamiento de la NPC es el cotrimoxazol (trimetoprim-sulfametoxazol) administrado por vía oral o, preferiblemente, por vía intravenosa a la dosis de 20 mg-100 mg/kg/24 h durante 21 días (24). Además de su actividad frente a *P. carinii*, el cotrimoxazol habitualmente es activo frente a otros patógenos respiratorios frecuentes en pacientes VIH positivos, tales como *S. pneumoniae* y *H. influenzae*. En tratamientos empíricos esta actividad antibacteriana supone una ventaja del cotrimoxazol frente a la pentamidina. Los efectos adversos del cotrimoxazol son más frecuentes y más graves en pacientes VIH positivos que en la población general, alcanzando una incidencia global aproximada del 50%; los más habituales son la toxicidad medular y las reac-

ciones de hipersensibilidad tales como fiebre medicamentosa y rash cutáneo (25). Las tasas de curación que se obtienen con cotrimoxazol en un primer episodio de NPC oscilan entre el 70 y el 90% según las series (26, 27). La respuesta al tratamiento, evaluada por parámetros clínicos y biológicos, suele producirse a los 5-7 días; durante los primeros 2-3 días es frecuente que se produzca un empeoramiento clínico transitorio que no debe ser interpretado como un fracaso terapéutico.

El isotianato de pentamidina es la primera alternativa al cotrimoxazol en el tratamiento de la NPC. Se administra por vía intravenosa en infusión lenta a una dosis de 4 mg/kg/24 h durante 21 días. En formas clínicas leves o moderadas puede administrarse por vía inhalada. Carece de actividad antibacteriana y sus efectos adversos, aunque diferentes de los del cotrimoxazol, también son frecuentes e incluso potencialmente más graves (nefrotoxicidad, mielotoxicidad, toxicidad pancreática, hipocalcemia, efecto arritmogénico ventricular, etc...) (27, 28, 29). La eficacia clínica de la pentamidina es similar a la del cotrimoxazol aunque, dada la potencial gravedad de sus efectos adversos, su uso debe limitarse a situaciones de intolerancia o mala respuesta a éste último. En caso de utilizar pentamidina de forma empírica es recomendable asociar una cefalosporina de segunda o tercera generación con objeto de proporcionar cobertura frente a microorganismos que pueden simular o acompañar a la NPC (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*).

Existe todavía poca experiencia sobre el empleo de otras alternativas terapéuticas en la NPC tales como el trimetrexate (30), la difluorometilornitina (31) y las asociaciones trimetoprim/dapsona (32) y clindamicina/primaquina. Hasta el momento, los resultados más prometedores se han obtenido con las combinaciones orales de trimetoprim/dapsona y clindamicina/primaquina en formas moderadamente graves de NPC.

El empleo de corticoides como medida coadyuvante en el tratamiento de la NPC ha sido objeto de controversia durante los últimos años (33, 34). Sin embargo, actualmente se admite que la administración precoz de corticoides (comenzada en las primeras 72 horas de iniciado el tratamiento antimicrobiano) mejora significativamente la tasa de respuesta clínica y reduce el riesgo de desarrollar insuficiencia respiratoria grave en los casos de NPC que se presentan inicialmente con valores de PaO₂ inferiores a 70 mm Hg (35). Es imprescindible que el inicio de la corticoterapia sea precoz, ya que su efecto beneficioso resulta de la prevención del daño inflamatorio pulmonar secundario a la

destrucción masiva de elementos de *P. carinii* inducida por el inicio del tratamiento antimicrobiano. La dosis recomendada de prednisona oral es de 40 mg/12 horas durante los primeros 5 días de tratamiento, seguido de una reducción progresiva a lo largo de 3 semanas.

Durante los primeros años de la epidemia de infección por VIH, el empleo de ventilación mecánica se consideraba formalmente contraindicado en la NPC asociada al SIDA, dado el mal pronóstico inmediato de estos pacientes (36). Sin embargo, el posterior desarrollo de fármacos antirretrovíricos, la instauración rutinaria de profilaxis secundaria de NPC, y otros avances introducidos en el manejo de la infección por VIH, han hecho que en la actualidad pueda considerarse el empleo de ventilación mecánica en un primer episodio de NPC que curse con insuficiencia respiratoria refractaria a la oxigenoterapia convencional, siempre y cuando el paciente consienta la utilización de dicha medida (37).

El carácter endógeno de la infección por *P. carinii* y la profunda inmunodepresión que caracteriza al SIDA hacen que el riesgo de recidiva tras un primer episodio de NPC sea muy elevado. Por ello, se recomiendan diversas pautas de profilaxis secundaria cuya eficacia está actualmente bien establecida. Los fármacos más empleados en dichas pautas son el cotrimoxazol oral (diario o 3 veces por semana) (38), la dapsona oral (diaria) y la pentamida IV o inhalada (mensual) (39). El cotrimoxazol administrado por vía oral 3 veces por semana presenta una mejor tolerancia y un efecto protector similar al obtenido con su administración diaria. Algunos autores han comunicado una mayor incidencia de recidiva extrapulmonar asociada al régimen profiláctico con pentamida inhalada (40). En pacientes VIH positivos con cifras de linfocitos CD4+ inferiores a 200/mm³ se recomienda la realización de profilaxis rutinaria aún en ausencia de un episodio previo de NPC (profilaxis primaria).

Mycobacterium tuberculosis

El aumento de la incidencia de la enfermedad tuberculosa observado en numerosos países desarrollados a partir del año 1985 se ha relacionado con la aparición de la epidemia de infección por VIH (41). En España, entre el 30 y el 50% de los pacientes diagnosticados de SIDA desarrollan enfermedad tuberculosa en algún momento de su evolución, y la mayor parte de los casos corresponde a individuos adictos a drogas por vía parenteral (42).

La situación de inmunodeficiencia celular inducida por la infección por VIH no sólo comporta un riesgo mayor de reactivación de una infección tuberculosa la-

tente, sino también una mayor probabilidad de desarrollar enfermedad tuberculosa activa tras un contacto exógeno (primario o postprimario) con *M. tuberculosis*. En las áreas geográficas con baja prevalencia general de infección tuberculosa predominarán las formas de reactivación, mientras que en las zonas con prevalencia elevada predominarán los casos exógenos (43).

Las manifestaciones clínicas y radiológicas de la tuberculosis asociada a la infección por VIH dependen fundamentalmente del grado de afectación del sistema inmunológico del huésped en el momento de desarrollar la enfermedad tuberculosa. Así, en los pacientes con infección por VIH poco evolucionada, las características clínicas y radiológicas son las clásicas de la tuberculosis pulmonar (afectación predominante de lóbulos superiores, presencia de lesiones cavitadas, baja incidencia de enfermedad diseminada, etc...) (44). Por el contrario, en los pacientes en estadios más avanzados de la infección por VIH la enfermedad tuberculosa muestra una serie de características especiales, tales como una alta frecuencia de anergia tuberculínica, un predominio de las formas de afectación extrapulmonar y diseminada, y la presencia de manifestaciones radiológicas atípicas (infiltrados basales, ausencia de lesiones cavitadas, presencia de adenopatías hiliares y mediastínicas, etc...) (45). Estos rasgos atípicos a menudo provocan retrasos en el diagnóstico y en el inicio de un tratamiento antituberculoso específico.

El diagnóstico de la enfermedad tuberculosa requiere el aislamiento de *M. tuberculosis* a partir de muestras clínicas (sangre, secreciones respiratorias, médula ósea y tejidos diversos). La visualización de bacilos ácido-alcohol resistentes no establece el diagnóstico cierto de tuberculosis ya que con relativa frecuencia los pacientes VIH positivos padecen enfermedad por otras micobacterias (46). Sin embargo, en nuestro país, la prevalencia de enfermedad tuberculosa asociada a VIH es muy superior a la del resto de micobacteriosis, por lo que ante una baciloscopia positiva debe iniciarse un tratamiento antituberculoso empírico hasta disponer de la identificación definitiva del microorganismo. Las técnicas radiométricas de hemocultivos y la de lisis-centrifugación son procedimientos que poseen una alta rentabilidad diagnóstica en la tuberculosis asociada al SIDA, debido a la alta frecuencia con que se desarrolla micobacteriemia en estos pacientes y a la elevada magnitud de la misma (47).

Actualmente, la duración óptima del tratamiento antituberculoso en pacientes VIH positivos no está establecida de forma definitiva. Como norma general se reco-

mienda la asociación de 4 fármacos (rifampicina+ isoniazida+ pirazinamida+ etambutol) durante 2 meses, seguido de rifampicina + isoniazida durante 7 meses más (48). Algunos autores recomiendan una duración total de 12 meses para los pacientes con afectación del SNC. En aquellos casos en los que, por razones de resistencia o toxicidad no se empleen rifampicina o isoniazida, la duración total recomendada es de, al menos, 18 meses. Aunque el pronóstico inmediato de la tuberculosis asociada al SIDA es relativamente bueno, la mortalidad a medio plazo es elevada (45). Desde el punto de vista de la profilaxis, se recomienda la administración de isoniazida 300 mg/día durante 1 año a todo paciente VIH positivo con PPD >5 mm y a aquéllos con PPD (-) que tengan historia de contacto con individuos bacilíferos o se encuentren en otras situaciones de riesgo (cárcel, etc...) (49). Antes de iniciar el régimen profiláctico debe descartarse enfermedad tuberculosa activa.

Neumonía bacteriana de adquisición comunitaria

La neumonía bacteriana de adquisición comunitaria (NBC) constituye una complicación frecuente durante los estadios iniciales de la infección por VIH. Su incidencia es al menos 5 veces superior a la descrita en la población general, lo cual se ha atribuido a defectos de la inmunidad humoral y a trastornos de los fagocitos polimorfonucleares inducidos por el VIH (50). *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae* son, por este orden, las causas más frecuentes de NBC en pacientes VIH positivos (51). Aunque, en general, sus características clínicas y radiológicas son similares a las de la población VIH negativa (cuadro de evolución aguda, imagen radiológica de consolidación lobar), existen algunos rasgos especiales que deben ser tenidos en consideración. En primer lugar, tanto el desarrollo de bacteriemia como la existencia de afectación multilobar son más frecuentes que en la población general (51). Por otra parte, cerca del 30% de los casos de NBC producidos por *H. influenzae* se presentan con un infiltrado radiológico atípico indistinguible del producido por *P. carinii* (52); este hecho hace preferible el empleo de cotrimoxazol (compuesto generalmente activo frente a *H. influenzae*) como agente empírico en el tratamiento inicial del paciente VIH positivo con infiltrado pulmonar intersticial bilateral mientras no se disponga de resultados microbiológicos definitivos. Una razón adicional que apoya esta recomendación es el hecho de que un 5-10% de las NBC no son de etiología monomicrobiana sino que están pro-

ducidas por una asociación de *S. pneumoniae* o *H. influenzae* + *P. carinii* (52).

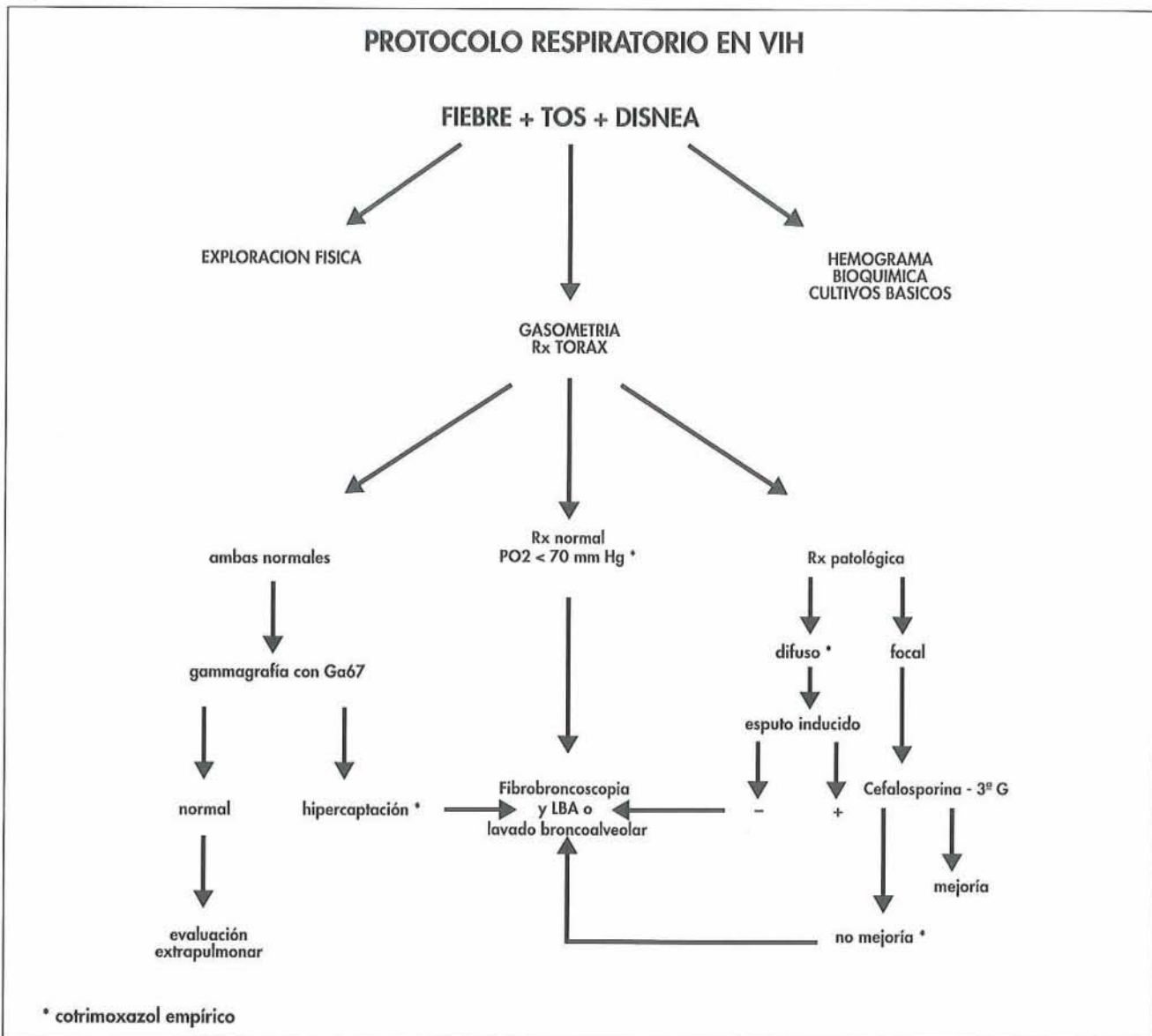
El tratamiento empírico de la NBC en el paciente VIH positivo requiere la administración de una cefalosporina de segunda o tercera generación (cefonicid, cefuroxima, cefotaxima o ceftriaxona) hasta disponer de los datos de sensibilidad del agente causal. Aunque la respuesta al tratamiento antibacteriano puede ser pobre en algunos pacientes (50), la mayoría de ellos evolucionan de forma satisfactoria.

Protocolo de infección respiratoria en el paciente VIH positivo

En la Figura 1 se muestra la conducta diagnóstica y terapéutica a seguir ante la sospecha de infección respiratoria en el paciente VIH positivo. La pauta de actuación inicial va a venir determinada por los hallazgos radiológicos y gasométricos. Si ambas exploraciones resultan normales está indicada la realización de una gammagrafía pulmonar con Galio 67; en caso de demostrarse una hipercaptación difusa del isótopo debe iniciarse tratamiento empírico frente a *P. carinii* (cotrimoxazol) y realizarse a continuación una fibrobroncoscopia diagnóstica con LBA. El fluido de LBA ha de ser procesado para la detección de bacterias convencionales, actinomicetales, micobacterias, virus, hongos y protozoos. Idéntica conducta (cotrimoxazol empírico + LBA) debe seguirse en aquellos casos en los que la evaluación inicial muestre una radiografía de tórax normal junto con una hipoxemia arterial inferior a 70 mm Hg. Si la radiografía de tórax muestra un infiltrado pulmonar difuso se iniciará tratamiento empírico con cotrimoxazol y, si se dispone de personal experimentado, se tratará de identificar la presencia de *P. carinii* en muestras de esputo inducido. Si esta investigación no se realiza o su resultado es negativo se programará al paciente para fibrobroncoscopia diagnóstica. Por último, si la radiografía de tórax muestra un infiltrado focal se iniciará tratamiento empírico con una cefalosporina de segunda o tercera generación, manteniéndolo durante 14 días en caso de respuesta clínica satisfactoria; si, tras 3-5 días de tratamiento, la evolución no es buena deberá asociarse cotrimoxazol y realizarse fibrobroncoscopia con LBA.

La correcta utilización de este protocolo, así como la precocidad en la adopción de las correspondientes medidas diagnósticas y terapéuticas (fibrobroncoscopia, antimicrobianos y medidas accesorias) pueden contribuir a mejorar significativamente el manejo de las infecciones respiratorias en los pacientes seropositivos para VIH.

Figura 1



BIBLIOGRAFIA

1. McKenzie R, Travis WD, Dolan SA, Pittaluga S, Feuerstein IM, Shelhamer J, Yarchoan R, Masur H. The causes of death in patients with HIV infection: A clinical and pathologic study with emphasis on the role of pulmonary diseases. *Medicine* (Baltimore) 1991. 70: 326-343.

2. Masur H, Lane HC, Kovacs JA, Allegra CJ, Edman JC. *Pneumocystis pneumonia*: from bench to clinic. *Ann Intern Med* 1989. 111: 813-826.

3. Ruebush TK, Weinstein RA, Baehner RL. An outbreak of *Pneumocystis pneumonia* in children with acute lymphocytic leukemia. *Am J Dis Chil* 1978. 132: 143-148.

4. Browne MJ, Hubbard SM, Longo DL. Excess prevalence of *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients treated for lymphoma with combination chemotherapy. *Ann Intern Med* 1986. 104: 338-344.

5. Glatt AE, Chirgwin K. *Pneumocystis carinii* pneumonia in HIV-infected patients. *Arch Intern Med* 1990. 150: 271-279.

6. Blaser MJ, Cohn DL. Opportunistic infections in patients with AIDS: clues to the epidemiology of AIDS and the relative virulence of pathogens. *Rev Infect Dis* 1986. 8: 21-30.
7. Meuwissen JH, Taber I, Leeuwenberg AD, Beckers PJ, Siebeu M. Parasitologic and serologic observation of infection with *Pneumocystis* in humans. *J Infect Dis* 1977. 136: 43-49.
8. Singer C, Armstrong D, Rosen PP, Schottenfeld D. *Pneumocystis carinii* pneumonia: a cluster of 11 cases. *Ann Intern Med* 1975. 82: 772-777.
9. Weber WR, Askin FB, Dehner LP. Lung biopsy in *Pneumocystis carinii* pneumonia: a histopathologic study of typical and atypical features. *Am J Clin Pathol* 1977. 67: 11-19.
10. Feuerstein IM, Archer A, Pluda JM, Francis PS, Falloon J, Masur H, Pass HI, Travis, WD. Thin-walled cavities, cysts and pneumothorax in *Pneumocystis carinii* pneumonia: further observations with histopathologic correlation. *Radiology* 1990. 174: 697-702.
11. Beers MF, Sohn M, Swartz M. Recurrent pneumothorax in AIDS patients with *Pneumocystis* pneumonia. *Chest* 1990. 98: 266-270.
12. Garay SM, Greene J. Prognostic indicators in the initial presentation of *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Chest* 1989. 95: 769-772.
13. Zaman MK, White DA. Serum lactate dehydrogenase levels in *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Am Rev Respir Dis* 1988. 137: 796-800.
14. Singer F, Talvera W, Zumoff B. Elevated levels of angiotensin-converting enzyme in *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Chest* 1989. 95: 803-806.
15. Goodman PC, Gamsu G. Pulmonary radiographic findings in the AIDS. *Postgrad Radiol* 1987. 7: 3-15.
16. Cohen BA, Pomeranz S, Rabinowitz JG. Pulmonary complications of AIDS: radiologic features. *AJR* 1984. 143: 115-122.
17. Scannel KA. Atypical presentation of *Pneumocystis carinii* pneumonia in a patient receiving inhalational pentamidine. *Am J Med* 1988. 85: 881-884.
18. Coleman DL, Hattner RS, Luce JM, Dodek PM, Golden JA, Murray JF. Correlation between gallium lung scans and fiberoptic bronchoscopy in patients with suspected *Pneumocystis carinii* pneumonia and the AIDS. *Am Rev Respir Dis* 1984. 130: 1166-1169.
19. Zaman MK, Wooten OJ, Suprahmanya B, Ankobiah W, Finch PJ, Kamholz SL. Rapid non-invasive diagnosis of *Pneumocystis carinii* from induced liquefied sputum. *Ann Intern Med* 1988. 109: 7-10.
20. Golden JA, Hollander H, Stulbarg MS, Gamsu G. Bronchoalveolar lavage as the exclusive diagnostic modality for *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Chest* 1986. 90: 18-22.
21. Hopewell PC. *Pneumocystis carinii* pneumonia: diagnosis. *J Infect Dis* 1988. 157: 1115-1119.
22. Kim HK, Hughes WT. Comparison of methods for identification of *Pneumocystis carinii* in pulmonary aspirates. *Am J Clin Pathol* 1973. 60: 462-466.
23. Gill VJ, Evans G, Stock F, Masur H, Kovacs JA. Detection of *Pneumocystis carinii* by fluorescent antibody stain using a combination of three monoclonal antibodies. *J Clin Microbiol* 1987. 25: 1837-1840.
24. Murray JF, Mills J. Pulmonary infectious complications of human immunodeficiency virus infection. Part II. *Am Rev Respir Dis* 1990. 141: 1582-1598.
25. Gordin FM, Simon GL, Wofsy CB, Mills J. Adverse reactions to trimethoprim-sulfamethoxazole in patients with the AIDS. *Ann Intern Med* 1984. 100: 495-499.
26. Wharton JM, Coleman DL, Wofsy CB. Trimethoprim-sulfamethoxazole or pentamidine for *Pneumocystis carinii* pneumonia in the AIDS. *Ann Intern Med* 1986. 105: 37-44.
27. Sattler FR, Cown R, Nielsen DM, Ruskin J. Trimethoprim-sulfamethoxazole compared with pentamidine for treatment of *Pneumocystis carinii* pneumonia in the AIDS. *Ann Intern Med* 1988. 109: 280-287.
28. Sands M, Kron MA, Brown RB. Pentamidine: a review. *Rev Infect Dis* 1985. 7: 625-637.
29. Youle MS, Clarbour J, Gazzard B, Chanas A. Severe hypocalcemia in AIDS patients treated with foscarnet and pentamidine. *Lancet* 1988. 1: 1455-1456.
30. Sattler FR, Allegra CJ, Verdegem TD. Trimetrexate-leucovorin dosage evaluation study for treatment of *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Ann Intern Med* 1990. 161: 91-96.
31. Sahai J, Berry AJ. Eflornithine for the treatment of *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with the AIDS: a preliminary review. *Pharmacotherapy* 1989. 9: 29-33.
32. Leoung GS, Mills J, Hopewell PC, Hughes W, Wofsy C. Dapsone-trimethoprim for *Pneumocystis carinii* pneumonia in the AIDS. *Ann Intern Med* 1986. 105: 45-48.
33. Kovacs JA, Masur H. Are corticosteroids beneficial as adjunctive therapy for *Pneumocystis* pneumonia in AIDS? *Ann Intern Med* 1990. 113: 1-3.
34. Chmel H. *Pneumocystis carinii* pneumonia: the steroid dilemma. *Arch Intern Med* 1990. 150: 1793-1794.
35. Bozzette SA, Sattler FR, Chiu J. A controlled trial of early adjunctive treatment with corticosteroids for *Pneumocystis carinii* pneumonia in the AIDS. *N Engl J Med* 1990. 323: 1451-1457.
36. Wachter RM, Luce JM, Turner J, Volderding P, Hopewell PC. Intensive care of patients with the AIDS. *Am Rev Respir Dis* 1986. 134: 891-896.
37. Efferen IS, Nadarajah D, Palat DS. Survival following mechanical ventilation for *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with AIDS: a different perspective. *Am J Med* 1989. 87: 401-404.
38. Fischl MA, Dickinson GM, LaVoie L. Safety and efficacy of sulfamethoxazole and trimethoprim chemoprophylaxis for *Pneumocystis carinii* pneumonia in

AIDS. JAMA 1988. 259: 1185-1189.

39. Golden JA, Chernoff D, Hollander H, Feigal D, Conte J. Prevention of *Pneumocystis carinii* pneumonia by inhaled pentamidine. Lancet 1989. 1: 654-657.

40. Hardy WD, Northfield DW, Drake TA. Fatal, disseminated pneumocystosis in a patient with AIDS receiving prophylactic aerosolized pentamidine. Am J Med 1989. 87: 329-331.

41. Pitchenik AE, Fertel D, Bloch AB. Mycobacterial disease: epidemiology, diagnosis, treatment and prevention. Clin Chest Med 1988. 9: 425-441.

42. Bouza E, Martin Scapa C, Bernaldo de Quirós JCL, Martínez Hernández D, Menarguez J, Gómez Rodrigo J, Cosín J, Sagues MJ. High prevalence of tuberculosis in AIDS patients in Spain. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1988. 7: 785-788.

43. Sunderam G, McDonald RJ, Maniatis T, Oleske J, Kapila R, Reichman LB. Tuberculosis as a manifestation of the AIDS. JAMA 1986. 256: 362-366.

44. Colebunders RL, Ryder RW, Nzilambi N. HIV infection in patients with tuberculosis in Kinshasa, Zaire. Am Rev Respir Dis 1989. 139: 1082-1085.

45. Chaisson RE, Schechter GR, Theuer CP, Rutherford GW, Echenberg DF, Hopewell PC. Tuberculosis in patients with the AIDS: clinical

features, response to therapy and survival. Am Rev Respir Dis 1987. 136: 570-574.

46. Hawkins CC, Gold JW, Whimbey E, Kiehn TE, Brannon P, Cammarata R, Brown AE, Armstrong D. *Mycobacterium avium* complex infections in patients with the AIDS. Ann Intern Med 1986. 105: 184-188.

47. Shafer RW, Goldberg R, Sierra M, Glatt AE. Frequency of *Mycobacterium tuberculosis* bacteremia in patients with tuberculosis in an area endemic for AIDS. Am Rev Respir Dis 1989. 140: 1611-1613.

48. Centers for Disease Control. Diagnosis and management of mycobacterial infection and disease in persons with HIV infection. Ann Intern Med 1987. 106: 254-256.

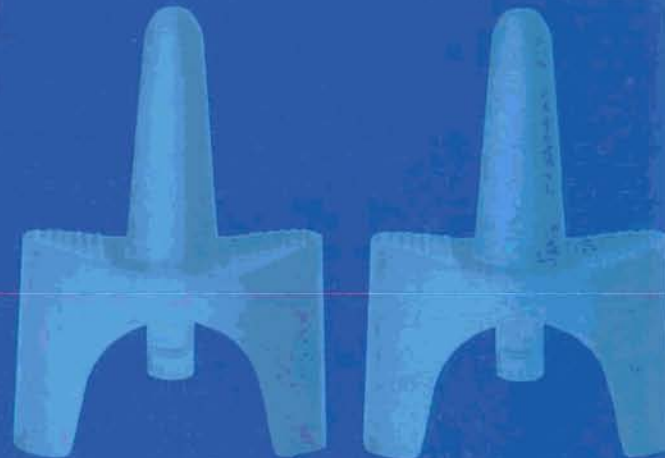
49. American Thoracic Society/Centers for Disease Control. Mycobacterioses in the AIDS. Am Rev Respir Dis 1987. 136: 492-496.

50. Polsky B, Gold JWM, Whimbey E. Bacterial pneumonia in patients with the AIDS. Ann Intern Med 1986. 104: 38-41.

51. Witt DJ, Craven DE, McCabe WR. Bacterial infections in adult patients with the AIDS and AIDS-related complex. Am J Med 1987. 82: 900-906.

52. Schlamm HT, Yancovitz SR. Haemophilus influenzae pneumonia in young adults with AIDS, ARC, or risk of AIDS. Am J Med 1989. 86: 11-14.

CALSYNAR INTRANASAL. COMPOSICION: Cada nebulización contiene Calcitonina (DCI) sintética de salmón: 100 UI. Excipientes c.s.p.: 70 mcl. **INDICACIONES:** La calcitonina es un importante factor regulador del metabolismo mineral que interfiere con la acción de la parathormona en el mantenimiento de la homeostasis cálcica. La estructura de la calcitonina está constituida por 32 aminoácidos en una cadena sencilla cuya secuencia difiere según las especies. **INDICACIONES:** Enfermedad de Paget, Osteoporosis postmenopáusica. **POSOLOGIA:** La posología la establecerá el médico, tanto la dosis diaria como la duración del tratamiento. Enfermedad de Paget: Comenzar el tratamiento con 200 UI diarias, repartidas en dos administraciones, una por la mañana y otra por la noche. Se recomienda realizar cada una de las administraciones diarias en fosas nasales diferentes. Se recomienda control del tratamiento con la medida de la actividad sérica de la fosfatasa alcalina (alterada) y, eventualmente, por medida de la hidroxiprolina eliminada en la orina en 24 horas. La posible mejora de la sintomatología neurológica suele requerir tratamientos repetidos de un año para hacerse evidente. En los pacientes donde es predominante



sintomatología neurológica y/o deformación ósea debe considerarse la conveniencia de continuar la pauta posológica de 100 a 200 UI/día aun después de haber obtenido la estabilización de los parámetros bioquímicos. Osteoporosis postmenopáusica: La dosis puede establecerse en 100 UI diarias, junto con calcio (equivalente a 600 mg de calcio elemental al día) y vitamina D (400 UI/día). Es imprescindible una dieta adecuada. Se recomienda realizar la administración única diaria por la noche y, en alternancia diaria, en cada una de las fosas nasales. **ADVERTENCIAS:** Si no se aprecia mejoría de los parámetros bioquímicos en las dos primeras semanas tras el comienzo del tratamiento, éste debe suspenderse y, si es procedente, instaurar una terapia alternativa. Los pacientes sometidos a terapia a largo plazo pueden desarrollar anticuerpos a las calcitoninas. Sin embargo, la eficacia clínica no se ve afectada en general. Los fenómenos de escape observados en algunas ocasiones en el tratamiento a largo plazo se deben probablemente a una saturación de los lugares de unión y aparentemente no están relacionados con el desarrollo de anticuerpos. **CONTRAINDICACIONES:** Hipersensibilidad a la calcitonina. El empleo de calcitonina en mujeres embarazadas debe reservarse a casos en que, a estricto criterio médico, el beneficio a obtener compense los posibles riesgos. No debe administrarse a niños. No se recomienda la lactancia materna durante el tratamiento; existe evidencia de que la calcitonina pasa a la leche materna. **PRECAUCIONES:** Es conveniente efectuar una evaluación periódica de la función renal durante el tratamiento. En caso de rinitis crónica o procedente de una intervención quirúrgica de las fosas nasales, la terapia debe aplicarse bajo vigilancia médica, con el fin de comprobar que la absorción del fármaco no se modifica. **EFFECTOS SECUNDARIOS:** Pueden presentarse náuseas, más raramente vómitos o ligero rubor facial acompañado de sensación de calor. Estos efectos son dosis-dependientes. La calcitonina puede provocar reacciones de hipersensibilidad. Se han descrito reacciones aisladas de tipo anafiláctico que han producido taquicardia, hipotensión y colapso. **INTOXICACION Y TRATAMIENTO:** Dosis elevadas que las recomendadas provocarían trastornos de tipo gástrico (náuseas, vómitos) con sensación de calor en el rostro, acompañado de sofoco y teóricamente hipocalcemia. El tratamiento consiste en suprimir inmediatamente el uso del producto y aplicar medidas sintomáticas. **NORMAS PARA UNA CORRECTA ADMINISTRACION:** 1. Extraer el vial del envase (blister). 2. Quitar la cubierta de protección del nebulizador. 3. Introducir el nebulizador en la nariz apoyando los dedos índice y medio sobre los dos lados de la base del cono nebulizador y colocando el pulgar debajo del cilindro pequeño de vidrio. Apretar con fuerza efectuando un movimiento rápido. El vial monodosis sólo puede ser utilizado una vez. Con cada nebulización se administran 100 UI. **CONDICIONES DE CONSERVACION:** Antes de su uso Calsynar Intranasal debe mantenerse en frigorífico. Cuando se esté utilizando puede conservarse a temperatura ambiente (por debajo de 22°C) hasta un máximo de 4 semanas. **PRESENTACION:** Envase con 7 viales nebulizadores monodosis, conteniendo 70 mcl cada uno de solución nebulizable, lo que corresponde a una dosis de 100 UI por cada vial. P.V.P. IVA 3.- 4.488.- ptas. Con receta médica.