

# Infectio

## Asociación Colombiana de Infectología

www.elsevier.es/infectio



### PROTOCOLO

## Protocolo de estudio y manejo de infección por *Pneumocystis jirovecii*

### Study protocol and management of *Pneumocystis jirovecii* infections

Iván J. Zuluaga

Medicina Interna-Infectología, Clínica General del Norte, Organización Sanitas y SaludCoop, Barranquilla, Colombia

### Introducción

*Pneumocystis jirovecii* (*P. jirovecii*), anteriormente llamado *P. carinii*, y que era considerado un protozoo, es ahora reconocido como un hongo gracias a los estudios moleculares. *P. jirovecii* constituye uno de los principales agentes causantes de infección oportunista en pacientes inmunocomprometidos, especialmente en aquellos con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

El organismo fue identificado por primera vez a comienzos del siglo pasado, pero su importancia en el contexto de la patología clínica se dio después de la Segunda Guerra Mundial, en donde se identifica como causa de neumonía en orfanatos de Europa, donde niños jóvenes malnutridos fueron diagnosticados con un tipo de neumonía intersticial. El uso de quimioterapia en el tratamiento del cáncer u otro tipo de terapia inmunosupresora, así como la pandemia generada por el virus del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida), consolidan su incidencia creciente como germen oportunista.

El principal reservorio en humanos son los niños y los pacientes inmunocomprometidos, y quienes generalmente son considerados individuos colonizados o que sufren una infección subclínica. Recientemente, y gracias a diversos estudios, se ha sugerido que la infección se adquiere por contacto directo con individuos infectados o a través del

ambiente contaminado por individuos infectados. Se cree que la vía de transmisión es la aérea, no obstante, se desconoce la partícula infectante. De modo interesante, esta infección se descarta como zoonosis, dado que la infección es específica para cada especie.

### Epidemiología

Se ha postulado que la neumonía causada por *P. jirovecii* se presenta como reactivación de una infección previa, pero no hay evidencia del período de latencia de la misma. No obstante, estudios moleculares han permitido demostrar que individuos con factor de riesgo pueden adquirir la infección *de novo*.

Antes de la amplia utilización de la terapia antirretroviral altamente efectiva y la profilaxis contra *Pneumocystis*, la neumonía por este ocurría en el 70 al 80% de los pacientes con sida, con una mortalidad entre el 20 y 40% entre los individuos con mayor inmunosupresión. Actualmente, el 90% de los casos de infección por *P. jirovecii* ocurre en pacientes con VIH con un recuento de células CD4 menor de 200  $\mu$ L o  $\leq$  del 14%. La incidencia de la enfermedad ha disminuido aproximadamente a 3 casos por 100 pacientes/año de acuerdo con los informes de Europa Occidental y Estados Unidos.

\*Autor para correspondencia.

Sociedad de Infectólogos del Caribe (SICACV). Carrera 58 # 67-43. Barranquilla, Colombia. Tel.: +(57) (5) 3687871.  
Correo electrónico: ivanzuluaga@gmail.com

En Colombia, no se tienen datos acerca de la incidencia de la infección, pero de acuerdo con un estudio publicado en el año 2007 por Vélez et al., es la segunda causa de neumonía en pacientes inmunosuprimidos.

## Manifestaciones clínicas

En la mayoría de los pacientes, se presenta un cuadro de neumonitis que progresa a neumonía (PCP, en inglés *Pneumocystis carinii* pneumonia), y existen al menos 3 patrones distintos de acuerdo con las manifestaciones clínicas o el estado inmune del paciente. El primer patrón se presenta en pacientes con inmunosupresión severa, como lo es el caso de niños con desnutrición severa o inmunodeficiencias congénitas, y en pacientes con VIH con CD4 muy bajos. Este patrón se caracteriza por hipoxemia con tos y disnea leves, la mayoría sin fiebre. Los niños pueden progresar a insuficiencia respiratoria, evidenciándose presencia de aleteo nasal y tirajes intercostales con cianosis en casos severos.

Un segundo patrón se presenta en pacientes con inmunodeficiencia desconocida, con comienzo súbito de hipoxemia, fiebre, tos, taquipnea y disnea, la cual progresa rápidamente a compromiso respiratorio severo.

El tercer patrón de la enfermedad ocurre como parte del síndrome de reconstitución inmune o IRIS (por sus siglas en inglés), el cual clásicamente se da en aquellos pacientes en quienes se ha iniciado la terapia antirretroviral y reaparecen los síntomas respiratorios luego de una mejoría inicial de estos. Este patrón también se ha descrito en pacientes sometidos a trasplante de médula ósea.

En todos los casos, el examen clínico evidenciará solo la disnea, cuando está presente, y tos seca, dado que la auscultación pulmonar suele ser normal. En una tercera parte de los pacientes, pueden auscultarse crépitos basales, constituyendo un signo de mal pronóstico, por el gran compromiso pulmonar que estos representan.

El compromiso extrapulmonar por *P. jirovecci* es inusual. La incidencia no está bien definida pero se estima que es 1000 veces menos frecuente que la forma pulmonar, y cuando se presenta compromete principalmente ganglios linfáticos.

## Diagnóstico

En el ámbito clínico, debe sospecharse la entidad en pacientes sintomáticos respiratorios, especialmente aquellos con disnea, tos seca e hipoxemia con o sin fiebre, y con presencia de factores de riesgo tales como: episodios de neumonía bacteriana recurrentes, infección por VIH con recuento de CD4 < 200 células/ $\mu$ L, carga viral elevada, presencia de candidiasis oral, pérdida de peso y antecedente de PCP. Clásicamente, la radiografía de tórax revela la presencia de infiltrado intersticial difuso con un patrón que inicia en las regiones parahiliares y progresa a las zonas apicales y periféricas. En el 20% de los casos se pueden encontrar lesiones quísticas y neumotórax. En casos avanzados, el patrón infiltrativo se hace mixto, con compromiso alveolar por la presencia de

exudado inflamatorio que ocupa el alveolo pulmonar. No obstante, en algunos casos, la radiografía de tórax puede ser normal.

En las fases iniciales, la tomografía del tórax ayuda en la sospecha diagnóstica por la presencia de opacidad difusa en vidrio esmerilado.

En el ámbito del laboratorio, en los análisis de química sanguínea puede encontrarse elevación de la deshidrogenasa láctica, la cual es un marcador inespecífico de inflamación y lesión alveolar, pero su valor normal hace menos probable el diagnóstico de PCP.

El microorganismo no es cultivable, por lo cual el diagnóstico definitivo requiere de la visualización del hongo en especímenes respiratorios. Esto se puede lograr por medio de esputo inducido (20%), aspirado traqueal (40%), lavado broncoalveolar y cepillado bronquial (75%), biopsia transbronquial (90%) y biopsia abierta (100%); no obstante, los 2 últimos procedimientos no son recomendables en aquellos pacientes con un compromiso severo, dadas las complicaciones que pueden presentarse. Las tinciones que permiten el diagnóstico son plata metenamina o coloración de Gomori y azul de toluidina que tiñen las formas quísticas; y la coloración de Giemsa y el uso de anticuerpos monoclonales marcados con fluoresceína, los cuales permiten, además, identificar los trofozoitos.

La búsqueda del material genético del hongo por medio de PCR (reacción en cadena de la polimerasa) ha mostrado una sensibilidad mayor del 90% en muestras de lavado broncoalveolar. Sin embargo, son pocos los laboratorios que han estandarizado estas metodologías. Además, algunas de ellas no permiten diferenciar entre una infección y el estado de portador, excepto aquellas que permiten cuantificar el ácido desoxirribonucleico como lo es la PCR en tiempo real.

## Tratamiento

El medicamento de elección para el tratamiento de la PCP es trimetropin sulfametoxazol (TMP/SMX [AI]). Inicialmente, se administra por vía endovenosa, pero puede darse por vía oral (VO) ambulatoriamente en pacientes con enfermedad leve y moderada, y en aquellos que no presentan problemas para su absorción (AI).

La dosis recomendada es de 15 a 20 mg/kg/día de TMP y 75-100 mg/kg/día de sulfametoxazol, cada 6-8 h, por 21 días en los pacientes con sida, y en otros pacientes por 14 días.

El uso de corticosteroides es necesario en pacientes con un cuadro clínico severo, con saturación de oxígeno < 70 mmHg en gases arteriales al aire o diferencia alveolo-arterial > 35 mmHg (AI). Deben iniciarse dentro de las primeras 72 h de inicio del antibiótico, y se recomienda el esquema de 40 mg de prednisona oral cada 12 h por 5 días, luego 40 mg cada día por 5 días y completar 11 días con 20 mg/día. Si se requiere vía parenteral, puede usarse metilprednisolona al 75% de la dosis correspondiente de prednisolona. En niños, no hay estudios sobre esta medida, pero se aconseja utilizar a dosis de 2 mg/kg/día los primeros 10 días y monitorear en las siguientes jornadas.

Como alternativa, en caso de alergia al sulfametoxazol, en enfermedad moderada y leve, se puede usar esquema

con dapsona 100 mg cada 12 h VO más trimetoprim (BI). Si no se dispone de trimetoprim, puede cambiarse por clindamicina 600-900 mg cada 8 h intravenosa o 300-450 mg VO cada 6-8 h. Y como alternativa en pacientes con enfermedad severa, clindamicina intravenosa más primaquina 15-30 mg/día VO o pentamidina 4 mg/kg/día en infusión venosa en más de 60 minutos (AI).

En caso de falla al tratamiento, definida como falta de respuesta después de 4-8 días de terapia en ausencia de corticosteroides, podrá usarse clindamicina más primaquina o pentamidina (BII).

La recomendación de terapia es similar en la mujer embarazada, con TMP/SMX como medicamento de elección. El uso del TMP se ha asociado, después del primer trimestre, con incremento en el riesgo de defectos en el tubo neural, aparato cardiovascular y urinario del feto. De igual forma, dichos estudios sugieren que el uso de ácido fólico durante el embarazo reduce dicho riesgo, por lo cual se recomienda a dosis de 0,4 mg/día. En el tercer trimestre, el uso de TMP se asocia a hiperbilirrubinemia y kernicterus, por lo que se le debe informar al neonatólogo.

## Profilaxis

La PCP es efectivamente prevenida con el uso del antimicrobiano. Se recomienda su uso como profilaxis primaria y secundaria en los pacientes con infección por VIH con CD4 < 200 células/3L (o < 14%), individuos con candidiasis oral, y en niños con menos de 750 células/ $\mu$ L hasta los 2 años y de 500 células/ $\mu$ L en aquellos con 2 a 6 años, y en los pacientes luego de tratamiento para PCP.

Trimetoprim sulfametoxazol es el agente de elección, y se indica 160/800 mg/día o 3 veces por semana. Para niños, 5 mg/kg en 2 dosis diarias.

En caso de intolerancia, se utiliza como alternativa dapsona a 100 mg/día o 2 veces por semana en adultos y 2 mg/kg/día en niños.

La profilaxis se puede suspender cuando el recuento de linfocitos T CD4 sea > 200 células/ $\mu$ L, y > 15% en adultos, por lo menos durante 3 meses como resultado de terapia antirretroviral activa (AI). Debe reiniciarse si los linfocitos T CD4 disminuyen de nuevo por debajo de 200 células/ $\mu$ L. Si la enfermedad recurre con CD4 > 200 células/ $\mu$ L, la profilaxis debe administrarse de por vida en los pacientes con VIH.

En los pacientes con VIH/sida, que han presentado PCP, se recomienda iniciar la terapia antirretroviral tempranamente en las siguientes 2 semanas después de la terapia antibiótica, ya que el síndrome de reconstrucción inmunológica es infrecuente y leve cuando ocurre.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen ningún conflicto de intereses.

## Lecturas recomendadas

- Catherinot E, Lanternier F, Bougnoux ME, Lecuit M, Couderc LJ, Lortholary O. *Pneumocystis jirovecii* Pneumonia. *Infect Dis Clin North Am.* 2010;24:107-38.
- Choukri F, Menotti J, Sarfati C, Lucet JC, Nevez G, Garin YJ, et al. Quantification and spread of *Pneumocystis jirovecii* in the surrounding air of patients with *Pneumocystis* pneumonia. *Clin Infect Dis.* 2010;51:259-65.
- Díaz-Granados CA. Guía para el manejo del VIH/sida basada en la evidencia. Colombia. 2005. Disponible en: <http://www.saludcolombia.com/actual/documentos/GUIA%20DE%20ATENCIÓN%20VIH-SIDA%20version%20oficial.pdf>
- Gigliotti F, Wright TW. Pneumocystosis. En: Hospenthal DR, Rinaldi MG, eds. *Diagnosis and treatment of Human Mycosis.* Nueva Jersey: Human Press; 2008. p. 245-54.
- Kaplan JE, Benson C, Holmes KH, Brooks JT, Pau A, Masur H; Centers for Disease Control and Prevention (CDC); National Institutes of Health; HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *MMWR Recomm Rep.* 2009;58(RR-4):1-207; quiz CE1-4.
- Morris A, Wei K, Afshar K, Huang L. Epidemiology and clinical significance of *Pneumocystis* colonization. *J Infect Dis.* 2008;197:10-7.
- Rodiño J, Rincón N, Aguilar YA, Rueda ZV, Herrera M, Vélez LA. Diagnóstico microscópico de neumonía por *Pneumocystis jirovecii* en muestras de lavado broncoalveolar y lavado orofaríngeo de pacientes inmunocomprometidos con neumonía. *Biomedica.* 2011;31:222-31.
- Vélez L, Correa LT, Maya MA, Mejía P, Ortega J, Bedoya V, et al. Diagnostic accuracy of bronchoalveolar lavage samples in immunosuppressed patients with suspected pneumonia: analysis of a protocol. *Respir Med.* 2007;101:2160-7.