

DOI: <https://doi.org/10.18359/rmed.6086>

## Importancia epidemiológica de *Pneumocystis jirovecii*, a propósito de la pandemia COVID-19

Julio César Giraldo Forero<sup>a</sup>

Luis Reinel Vásquez Arteaga<sup>b</sup>

*Pneumocystis jirovecii* fue descrito por primera vez por Carlos Chagas en 1909, pero solo hasta 1988, gracias a estudios moleculares, se clasificó en el reino *Fungi*; filo: *Ascomycota*, clase: *Pneumocystidomycetes*, orden: *Pneumocystidales*, y familia: *Pneumocystidaceae*. Es un hongo atípico, extracelular, unicelular, no cultivable y con estenoxenismo, por su especificidad entre el hospedero y el microorganismo; el conocimiento del ciclo de vida es limitado, debido a la no disponibilidad de un método de cultivo *in vitro*.

Se ha identificado material genético del patógeno en el medioambiente, el género solo se ha aislado de reservorios mamíferos, cada uno presenta una especie particular y la infección humana es de carácter antroponótico. La pared celular del hongo está constituida por  $\beta$ -1,3 glucano, glucosa/manosa, N-acetilglucosamina, galactosa/N acetilgalactosamina y colesterol, este último hallado fundamentalmente en membranas de mamíferos. Se diferencia del resto de

los hongos por carecer de ergosterol, razón por la cual presenta resistencia al tratamiento con los antimicóticos convencionales como Anfotericina B y a los Azoles.

La vía de infección es la respiratoria, por transmisión aérea de aerosoles entre hospederos por el ingreso de estadios tróficos de 2 a 4  $\mu\text{m}$  de tamaño, presentes en el 95 % de infectados. Recientemente, se han publicado evidencias moleculares de posible transmisión transplacentaria en humanos, lo que lleva a nuevas investigaciones en el campo clínico y epidemiológico del microorganismo (1,2).

Se presume que la colonización humana ocurre a temprana edad, ya que se han identificado anticuerpos circulantes desde los siete meses de vida y la seroprevalencia incrementa con la edad por reinfecciones frecuentes, como se ha observado en pacientes con VIH-sida y neumocistosis en quienes se han encontrado genotipos diferentes. Adicionalmente, se ha reportado que los anticuerpos específicos contra *P. jirovecii* están

---

a Docente investigador de la Universidad Incca de Colombia, programa de Biología.

Correo electrónico: julio.giraldo@unimilitar.edu.co - juliocesar.giraldo@uincca.edu.co

ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7308-8443>

b Docente investigador de la Universidad del Cauca, Departamento de Medicina Interna, Facultad de Ciencias de la Salud.

Correo electrónico: lreinel@unicauca.edu.co ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3538-6313>

direccionados en buena parte contra una glicoproteína mayor de superficie GMS de 120 kDa, con matrices de manosa. La importancia de la glicoproteína radica en la variabilidad antigénica que le concede al hongo para evadir la respuesta inmunológica del huésped. El anticuerpo predominante es IgG, pero también se ha identificado IgM; la IgG anti la GMS de 120 kDa genera fagocitosis mediada por la fracción Fc y, además, activación del complemento (2).

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) que causa tiene una prevalencia en la población latinoamericana del 14 % y del 8,9 % en Colombia. Además, es la cuarta causa de muerte por enfermedades no transmisibles en el país y actualmente la quinta en discapacidad en el mundo por años de vida. Estudios recientes en humanos y modelos animales han permitido documentar el mecanismo de colonización del hongo y los cambios ocasionados en los pulmones por obstrucción bronquial. La neumonía por *P. jirovecii* es una infección oportunista potencialmente mortal que afecta un amplio grupo de personas inmunocomprometidas, incluso pacientes con infección por VIH-sida con recuento de linfocitos T CD4+ < 200 céls/mm<sup>3</sup>; además se pueden presentar localizaciones extrapulmonares diseminadas a ganglios linfáticos, bazo, hígado, corazón, médula ósea, cerebro, páncreas, timo, tiroides, retina, coroides, oído externo y medio, apéndice, piel y otros órganos, pero gracias al advenimiento de los tratamientos antirretrovirales se ha presentado disminución de infecciones por este agente patógeno (2, 3, 4).

La principal afección pulmonar ocurre en vía aérea de menor calibre con infiltrado inflamatorio y aumento del grosor de la pared bronquial, lo que reduce el diámetro e incrementa la resistencia al flujo de aire. La presentación clínica de la neumocistosis difiere en sus características en pacientes con infección VIH-sida, de aquellos inmunocomprometidos por otras etiologías, y cobra actualmente relevancia en pacientes con cáncer, hemopatías malignas, afecciones inflamatorias

crónicas, trasplantes de órgano sólido, precursores hematopoyéticos, neoplasias, o bien aquellos tratados con quimioterapia o glucocorticoides. El diagnóstico de la neumocistosis en estos pacientes presenta mayor dificultad y la gravedad del cuadro clínico en la enfermedad se caracteriza por hipoxemia marcada, al alcanzar hasta el 50 % de mortalidad (2).

En el diagnóstico de neumocistosis se han empleado pruebas de imagenología como la Rx-tórax útil en pacientes con VIH-sida con infiltrados intersticiales difusos bilaterales y la Tomografía Axial Computarizada (TAC) de mayor sensibilidad ya que permite apreciar las opacidades bilaterales en vidrio esmerilado, generalmente acompañadas de múltiples pneumatoceles. En el diagnóstico directo microscópico de *P. jirovecii*, las muestras clínicas empleadas son: lavados broncoalveolares (LBA), esputo espontáneo o inducido, biopsia pulmonar transbronquial, lavados orofaríngeos, exudados nasales y aspirados nasofaríngeos. La observación sin tinción de morfologías microscópicas de “panal de abejas” en exudados espumosos provenientes del alvéolo pulmonar, es un diagnóstico fiable, rápido y de bajo costo.

La utilidad de las técnicas de tinción convencionales como: hematoxilina-eosina, plata metenamina de Grocott-Gomori, giemsa, azul de toluidina O, Papanicolaou, violeta crisol y blanco de calcoflúor en material de biopsia es un excelente referente para el diagnóstico. La plata metanamina de Grocott-Gomori es considerada la técnica de referencia para la identificación de *P. jirovecii* en el LBA. Los métodos moleculares actuales presentan mayor sensibilidad y especificidad como la RT-PCR, lo cual permite cuantificar la carga del patógeno y la detección de pacientes con bajos niveles; otros métodos como la Inmunofluorescencia Directa (IFD) con sensibilidad y especificidad del 100 y 96 %, respectivamente, es un método de elección diagnóstica. Algunos autores manifiestan que la detección de niveles elevados de 1,3-D-glucano en sangre en pacientes de alto

riesgo y con cuadro clínico compatible de neumocistosis es suficiente para el diagnóstico (3, 5, 6, 7).

En pacientes con neumocistosis el tratamiento y la profilaxis de elección por su eficacia y disponibilidad en forma oral e intravenosa son trimetoprim y sulfametoxazol (Cotrimoxazol). En caso de presentarse reacciones adversas por alergia a las Sulfamidas, como alternativa se puede medicar Dapsona, Pentamidina y Atovacuna, entre otras (3, 4, 8).

En la actual condición de pandemia a causa del SARS-CoV-2 se han conocido los primeros reportes de coinfección con *P. jirovecii*, en los cuales los autores argumentan que la infección por el virus condujo a un estado de inmunosupresión ya que en el caso clínico la paciente no presentaba inmunodeficiencia o comorbilidad conocida, ni factores de riesgo clásicos asociados para la condición de neumonía por el hongo. Es de conocimiento que las infecciones virales respiratorias predisponen el desarrollo de infecciones bacterianas y fúngicas invasivas secundarias en pacientes inmunocomprometidos, además se han notificado casos de neumonía por coinfección de H1N1 y *P. jirovecii* en pacientes inmunocompetentes y sumado a esto la condición de que muchas personas son portadoras sanas del hongo (9).

Lo anterior se puede corroborar con lo reportado por Alanio *et al.* (10), quienes manifiestan que cada vez es mayor el número de pacientes con COVID-19 que requieren ser ingresados a la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), los cuales pueden presentar cuadro de neumonía secundaria por coinfección con *P. jirovecii*. Esto lo argumentan con base en la evaluación de doce pacientes ingresados a la UCI y a quienes se les realizó LBA y en cuatro de ellos (17 %), se identificó material genético (ADN y RNA) de *P. jirovecii*, que confirmó la coinfección. Los autores señalan que ninguno de los pacientes presentó condición previa de inmunocompromiso al ingreso hospitalario y que los pacientes que presentaron coinfección desarrollaron síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), y fueron medicados con esteroides

en dosis altas para evitar las complicaciones, acompañados de tratamiento profiláctico para evitar neumocistosis y el incremento de la inflamación pulmonar. Al respecto recomiendan que a los pacientes con COVID-19 en UCI se les debe realizar exámenes complementarios para detección de *P. jirovecii* y que además del tratamiento con esteroides deben recibir medicación profiláctica anti-*P. jirovecii*, debido al elevado porcentaje de mortalidad que se presenta en estos pacientes (10, 11).

La coinfección por agentes fúngicos concomitantes en pacientes con cuadro de neumonía por COVID-19 es otra condición que se puede presentar, como el caso reportado por Shaozhe *et al.* (12), en el cual refieren que una paciente con prescripción de hidroxiclороquina y leflunomida por presentar historia clínica de artritis reumatoide y a quien se le trató con el medicamento biológico Tocilizumab para la infección por COVID-19 y la artritis reumatoide, presentó deterioro de su condición clínica después del suministro de este, y se le diagnosticó por RT-PCR una coinfección por *P. jirovecii* y *Aspergillus fumigatus*. Varios autores han explicado que probablemente las coinfecciones fúngicas invasivas en pacientes con COVID-19 pueden estar subdiagnosticadas, y han establecido como posibles factores de riesgo los asociados a tratamientos con corticosteroides, la intubación y la tormenta de citoquinas, entre otros, por lo que recomiendan realizar pruebas complementarias para la identificación de posible coinfección por hongos en los pacientes hospitalizados con cuadro de neumonía por COVID-19 (12).

La neumonía por COVID-19 y la neumocistosis pueden compartir características clínicas similares como infiltrados multifocales bilaterales e hipoxemia profunda. La coinfección con *P. jirovecii* puede no ser detectada en pacientes con infección grave por SARS-CoV-2, y la condición puede revestir mayor gravedad si estos presentan inmunodeficiencia previa a la infección viral (9, 10, 12).

## Referencias

1. Cañas A, Garzón JR, Hernández C, Burbano JF, Cita JE, Parra CM. Colonización por *Pneumocystis jirovecii* en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Rev Univ Med. 2018;59(3):1-12. doi: <https://doi.org/10.11144/Javeriana.umed59-3.pneu>
2. Calderón-Sandubete E, de Armas-Rodríguez Y, Capó de Paz V. *Pneumocystis jirovecii*: cien años de historia. Rev Cubana Med Trop. 2011;63(2):97-116. Disponible en: <https://pdfs.semanticscholar.org/f245/442db21bb0ca62b7e5ccb7c393a3d4527f45.pdf>
3. Cerón I, Rabagliati R, Langhaus J, Silva F, Guzmán AM, Lagos M. Características clínicas, diagnósticas y pronósticas de pacientes con neumonía por *Pneumocystis jirovecii* en individuos infectados por virus de inmunodeficiencia humana e individuos inmunocomprometidos por otra etiología. Rev Chil Infectol. 2014;31(4):417-424. doi: <https://doi.org/10.4067/S0716-10182014000400007>
4. Valdebenito C, Bonacic M, Matamala J, Wolff M. Neumocistosis extrapulmonar: comunicación de un caso. Rev Chil Infectol. 2015;32(3):344-349. doi: <https://doi.org/10.4067/S0716-10182015000400015>
5. 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. Rev Biomédica. 2011;31(2):222-231. doi: <https://doi.org/10.7705/biomedica.v31i2.307>
6. Wahab-El-Fatairi F, Sigona-Giangreco I, Ortiz-Vielma I, Maniscalchi-Badaoui MT, Lemus-Espinoza D. Neumocistosis en el servicio de medicina interna, complejo hospitalario universitario “Dr. Luis Aze-tti”, Barcelona, Venezuela, 2011-2012. Rev Saber Univ de Oriente, Venezuela. 2015;27(3):406-413. Disponible en: <https://www.redalyc.org/comocitar. oa?id=427743080006>
7. Curbelo J, Galván JM, Aspa J. Actualización sobre *Aspergillus*, *Pneumocystis* y otras micosis pulmonares oportunistas. Rev Arch Bronconeumol. 2015;51(12):647-653. doi: <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2015.02.010>
8. Solano MF, Álvarez-Lerma F, Grau S, Segura C, Aguilar A. Neumonía por *Pneumocystis jirovecii*: características clínicas y factores de riesgo asociados a mortalidad en una Unidad de Cuidados Intensivos. Rev Med Intensiva. 2015;39(1):13-19. doi: <https://doi.org/10.1016/j.medin.2013.11.006>
9. Menon AA, Berg DD, Brea EJ, Deutsch AJ, Kidia KK, Thurber EG, et al. A case of COVID-19 and *Pneumocystis jirovecii* co-infection. Am J Respir Crit Care Med. 2020;202(1):136-138. doi: <https://doi.org/10.1164/rccm.202003-0766LE>
10. Alanio A, Voicu S, Dellièrre S, Mégarbane B, Bretagne S. Do COVID-19 patients admitted to the ICU require anti-*Pneumocystis jirovecii* prophylaxis? Med Rxiv. Preprint. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.05.18.20105296>
11. Gómez-Marín JE, Castellanos J, Rodríguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Forero Duarte JE, Mattar S, et al. Consenso de grupo Ad-hoc sobre recomendaciones para la evaluación y controles de calidad para el diagnóstico molecular y serológico de la infección humana por SARS COV-2. Rev Asoc Col de Infectología. Infectio. 2020;24(3-S2):5-10. doi: <https://doi.org/10.22354/in.v24i3.868>
12. Shaozhe C, Wei S, Ming L, Lingli D. A complex COVID-19 case with rheumatoid arthritis treated with Tocilizumab. Clin Rheumatol. 2020;(39):2797-2802. doi: <https://doi.org/10.1007/s10067-020-05234-w>