



Seminarios de la Fundación Española de Reumatología

www.elsevier.es/semreuma



Revisiones

Profilaxis anti-*Pneumocystis jiroveci* en pacientes reumáticos tratados con glucocorticoides

Delia Taverner*, Joan Calvet, Joan Maymó y Jordi Carbonell

Servicio de Reumatología, Hospital del Mar y Hospital de la Esperanza, Institut Municipal d'Assistència Sanitària (IMAS), Barcelona, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 5 de junio de 2008

Aceptado el 30 de septiembre de 2008

Palabras clave:

Pneumocystis jiroveci

Profilaxis

Enfermedades inflamatorias autoinmunes

Keywords:

Pneumocystis jiroveci

Prophylaxis

Autoimmune inflammatory disorders

RESUMEN

La infección por *Pneumocystis* es la infección oportunista más prevalente en pacientes con VIH y una de las causas más importantes de enfermedad y muerte en personas inmunodeficientes. La neumonía por *Pneumocystis jiroveci* es un problema creciente entre pacientes con enfermedades inflamatorias autoinmunes, y aunque se sabe que la tasa de incidencia exacta para esta complicación es baja, supone una alta mortalidad.

Entre los factores causantes y sin tener en cuenta la inmunosupresión provocada por la propia enfermedad de base, está el uso actual de los tratamientos inmunosupresores a dosis mayores, combinados entre sí o asociados a glucocorticoides.

© 2008 SER. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

***Pneumocystis jiroveci* prophylaxis in patients with autoimmune inflammatory disorders treated with glucocorticoids**

ABSTRACT

Pneumocystis infection is the most prevalent opportunistic infection in patients with human immunodeficiency virus and is a major cause of death in immunosuppressed people. *Pneumocystis jiroveci* pneumonia is an increasing problem among patients with autoimmune inflammatory disorders and, although the exact incidence rate for this complication is low, mortality is high.

In addition to the immunosuppression provoked by the underlying disease, another risk factor is the current use of high-dose immunosuppressants, with or without corticosteroids.

© 2008 SER. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La infección por *Pneumocystis* es la infección oportunista más prevalente en pacientes con VIH y una de las causas más importantes de enfermedad y muerte en personas inmunodeficientes.

Aunque inicialmente fue considerado como un protozoo, desde 1988, gracias a las técnicas de ADN, se ha clasificado dentro de los hongos ascomicetos.

Existen muchas especies, pero sólo se ha dado nombre a dos: *Pneumocystis carinii*, que infecta a las ratas, y *Pneumocystis jiroveci*, que se encuentra en las muestras procedentes de seres humanos.

Mecanismo de transmisión

Existen varias hipótesis para explicar el mecanismo de infección. Anteriormente se consideraba que ya existía una colonización en

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: dtaverner@imas.ismin.es (D. Taverner).

edades tempranas, por lo que la neumonía se trataba de la reactivación de una infección latente. En los últimos años cobra importancia la hipótesis del contagio horizontal en personas inmunodeficientes, aunque también podría darse la adquisición en el entorno.

P. jiroveci utiliza la adhesión a los neumocitos tipo I del pulmón y disminuye la cantidad de fosfolípidos del surfactante pulmonar, produciendo el distrés respiratorio que aparece en la enfermedad. Tanto la respuesta inmunitaria humoral como la celular participan en el control de la infección¹.

Manifestaciones clínicas

La neumonía por *P. jiroveci* (NPJ) en los pacientes no infectados por el VIH suele aparecer en situaciones de inmunodepresión secundaria a enfermedades hematológicas o tumorales, trasplantes de órganos y enfermedades inflamatorias autoinmunes (EIA), entre otros. En estos casos, más del 90% de los pacientes tienen en común la toma de glucocorticoides durante períodos prolongados.

La afectación pulmonar es la forma más común de presentación; la extrapulmonar, aunque es muy infrecuente, puede darse en cualquier órgano.

Clínicamente causa disnea progresiva que acaba en disnea en reposo, fiebre, tos no productiva, debilidad, dolor pleurítico y taquipnea, entre otros. El curso clínico en pacientes que no presentan infección por VIH suele ser corto, inferior a una semana de evolución, mientras que en los pacientes VIH positivos suele ser más insidioso, con síntomas que duran más de 2-3 semanas en muchas ocasiones. Esta diferencia en la presentación clínica se debe al estado de inmunodepresión más profundo de los pacientes VIH positivos y, por lo tanto, a una menor respuesta inflamatoria que es, en última instancia, la causa de mortalidad de estos pacientes².

Diagnóstico

El primer paso para establecer el diagnóstico de NPJ es sospechar su presencia ante cualquier paciente inmunodeficiente que presente clínica respiratoria. En la mayoría de los casos la radiografía de tórax es sugestiva de NPJ. Suele presentarse como un patrón bilateral conocido como "en alas de mariposa" por su extensión centrifuga desde los hilios pulmonares, aunque también pueden aparecer nódulos, neumatoceles y neumotórax. Hay que tener en cuenta, sin embargo, que en el 20% de los casos la radiografía de tórax es rigurosamente normal. En estos casos, si la sospecha clínica es alta, se debería recurrir a pruebas complementarias más sofisticadas, como la tomografía computarizada o la gammagrafía pulmonar con galio 67. A pesar de la utilidad de las pruebas radiológicas y de medicina nuclear, el diagnóstico definitivo de la NPJ radica en la identificación morfológica de *P. jiroveci* en las muestras clínicas relevantes. Habitualmente *P. jiroveci* no puede observarse en esputo normal, por lo que se recurre a la obtención de otras muestras respiratorias, como el esputo inducido y/o el lavado broncoalveolar, que sería la muestra de elección para el diagnóstico en pacientes no infectados por el VIH.

Tratamiento

Al tener en cuenta sus ventajas, el trimetoprim (160 mg) + sulfametoxazol (800 mg) o cotrimoxazol se convierte en la primera opción de tratamiento. Además de su menor coste, presenta actividad frente a otros posibles patógenos respiratorios y se asocia con una mejor tolerancia. Según la gravedad del paciente, la administración será por vía oral en forma de 2 comprimidos cada 6-8 h o por vía intravenosa mediante 15 mg/kg cada 6-8 h. Otras alternativas terapéuticas son la pentamidina, la clindamicina y la primaquina o la atovacuona.

Pneumocystis en enfermedades reumáticas

La NPJ es un problema creciente entre pacientes con EIA. Entre los factores causantes, y sin tener en cuenta la inmunosupresión provocada por la propia enfermedad de base, está el uso actual de los tratamientos inmunosupresores a dosis mayores, combinados entre sí o asociados a glucocorticoides.

En la literatura se han realizado múltiples intentos de determinar la incidencia de NPJ entre pacientes con EIA, usualmente mediante análisis retrospectivos de series de casos. Sin embargo, aunque se sabe que es baja, la tasa de incidencia exacta para esta complicación no es conocida y depende del tipo de enfermedad reumática de base. La mayoría de estudios se realizan sobre población de centros de referencia que pueden presentar enfermedades más graves, por lo que pueden no ser representativas de los pacientes de otros centros y de los que no son hospitalizados.

Michael et al publicaron una revisión de 223 casos de NPJ en pacientes con EIA basándose en el registro de hospitalización estatal de California entre 1983 y 1994 (24.000 admisiones anuales de pacientes con enfermedad del tejido conectivo). Durante el período de 12 años estudiado se diagnosticó NPJ en 94 pacientes (42,2%) con lupus eritematoso sistémico (LES), en 39 (17,5%) con artritis reumatoide (AR), en 31 (13,9%) con granulomatosis de Wegener, en 26 (11,7%) con miopatía inflamatoria, en 21 (9,4%) con poliarteritis nudosa y en 12 (5,4%) con esclerodermia. La media de frecuencias expresada como el número de casos/10.000 hospitalizaciones/año varió sustancialmente entre pacientes con diferentes EIA. Resultó de 89 pacientes con granulomatosis de Wegener, 65 con poliarteritis nudosa, 27 con miopatía inflamatoria, 12 con LES, 8 con esclerodermia y 2 con AR. El índice de mortalidad de estos pacientes fue del 62,5% en la granulomatosis de Wegener, del 57,7% en las miopatías inflamatorias, del 47,6% en la poliarteritis nudosa, del 46,3% en el LES, del 30,8% en pacientes con AR y del 16,7% en esclerodermia³.

Otro estudio retrospectivo que describe la incidencia de NPJ en las EIA es el publicado en 1994 por Godeau et al⁴. En este caso la incidencia estimada de NPJ fue del 0,13% para la AR, del 0,8% para el LES, del 1,2% para la poliarteritis nudosa, del 2% para las miopatías inflamatorias y del 12% para la granulomatosis de Wegener. La mayoría de casos se diagnosticaron en los primeros 8 meses, y en el 94% de los pacientes se utilizaba el tratamiento con glucocorticoides.

Glucocorticoides y enfermedades del tejido conectivo

La NPJ en pacientes con EIA es inusual en ausencia de tratamiento glucocorticoide⁵. El tratamiento prolongado con glucocorticoides tanto por vía oral como en bolos intravenosos⁶ ha sido considerado en la literatura como factor independiente de desarrollo de NPJ. En muchas series se administraron en el 90% de los casos y fueron el único inmunosupresor hasta en el 28% de los pacientes.

La media de duración del tratamiento previo al diagnóstico de NPJ es de 3 o 4 meses; el diagnóstico suele establecerse dentro del primer mes, a menos que se trate de una miopatía inflamatoria⁴.

Yale y Limper⁷, en un análisis retrospectivo de los episodios de NPJ ocurridos en la Clínica Mayo entre los años 1985 y 1991, encontraron 116 pacientes con evidencia de un episodio de NPJ y, entre ellos, un 25% presentaba EIA. A partir de este análisis se determinó un riesgo elevado de desarrollar NPJ en pacientes que habían recibido más de 16 mg/día de prednisona durante un período medio de 8 semanas.

En 2005, el Ministerio Japonés de Salud publicó una guía en la que se recomendaba la profilaxis de *Pneumocystis* en pacientes con alrededor de 50 años que recibían unas dosis de corticoides equivalentes a > 1,2 mg/kg/día o > 0,8 mg/kg/día junto con un inmunosupresor concomitante, o en pacientes con valores de linfocitos < 500/μl⁸.

Los linfocitos totales y los linfocitos T-CD4⁺ son factores importantes que deben tenerse en cuenta. Algunos investigadores conside-

ran que los pacientes con EIA que reciben tratamiento inmunosupresor y presentan concentraciones de linfocitos $< 600/\mu\text{l}$ o $\text{CD4}^+ < 300/\mu\text{l}$ podrían beneficiarse de la quimioprofilaxis de NPJ, ya que en la literatura se ha descrito su asociación⁹.

El cotrimoxazol (960 mg 3 veces/semana) junto con ácido fólico (15 mg/semana) es el tratamiento de elección para la quimioprofilaxis primaria, y diversos estudios apoyan su costo-efectividad frente al tratamiento de la infección establecida. Los argumentos en contra de su utilización para la profilaxis son escasos, ya que las reacciones adversas descritas, como el exantema, el prurito, la leucopenia y el incremento de las transaminasas, ocurren en menos del 20% de los pacientes¹².

Discusión

Tras realizar una revisión exhaustiva de la literatura, es difícil concluir de forma sistemática si se debe indicar la profilaxis contra NPJ en pacientes con EIA, debido a la falta de estudios concluyentes¹³.

Hay, sin embargo, una serie de factores determinantes que deben tenerse en cuenta antes de decidir si se debe iniciar la profilaxis. Entre ellos se encuentra el tratamiento prolongado con glucocorticoides, con una media de 2 a 4 meses según la serie y a una dosis media de 16 mg/día de prednisona o dosis equivalentes de glucocorticoides, la linfopenia antes o durante el tratamiento con valores de 600 ml a $1,5 \times 10^9/\text{l}$ y las concentraciones de linfocitos $\text{T-CD4}^+ < 300$ células/ μl .

Pero además es imprescindible tener en cuenta la EIA de base que presenta el paciente. Basándonos puramente en opiniones de expertos (grado de evidencia IV), parece recomendable realizar profilaxis de NPJ ante una granulomatosis de Wegener, una vasculitis sistémica o una miopatía inflamatoria, dado que en la literatura se demuestra una mayor asociación a NPJ y a que son enfermedades con gran actividad inflamatoria, en las que se administran dosis medias-altas de glucocorticoides y en las que frecuentemente se asocian otros inmunosupresores. En el caso del LES la recomendación es más dudosa, ya que la incidencia es menor y se han realizado pocos estudios con estos pacientes. A pesar de ello, hay que tener en cuenta que se trata de una EIA con gran actividad en la que frecuentemente se utilizan dosis medias altas de glucocorticoides y se asocian otros inmunosupresores. En el resto de EIA la indicación es mucho más controvertida si cabe, dada la baja incidencia puesta de manifiesto en la literatura y la falta de estudios concluyentes. Sin embargo, en el caso de la AR hay que tener en cuenta la aparición de nuevos casos tras el

inicio de tratamientos con antagonistas del factor de necrosis tumoral alfa ($\text{TNF}\alpha$)¹⁴ y de rituximab en pacientes con enfermedades hematológicas¹⁵.

En conclusión, puede decirse que es necesario realizar estudios prospectivos que aporten suficientes datos para validar la estrategia de la profilaxis, pero que en cualquier caso es importante tener la sospecha clínica precoz de esta complicación, por la alta mortalidad que supone.

Bibliografía

1. Thomas CF, Limper AH. Medical progress: Pneumocystis pneumonia. N Engl J Med. 2004;350:2487-98.
2. López Bernardo de Quirós JC, Gadea Gironés I. Infecciones por *Pneumocystis jirovecii*. En: Ausina Ruiz V, Moreno Guillén S, editores. Tratado SEIMC de enfermedades infecciosas y microbiología clínica. Buenos Aires y Madrid; Panamericana: 2005. p. 687-95.
3. Ward MM, Donald F. *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with connective tissue diseases. The role of hospital experience in diagnosis and mortality. Arthritis Rheum. 1999;42:780-9.
4. Godeau B, Coutant-Perronne V, Huong DLT, Guillevin L, Magadur G, de Bandt M, et al. *Pneumocystis carinii* pneumonia in the course of connective tissue disease: report of 34 cases. J Rheumatol. 1994;21:246-51.
5. Sowden E, Carmichael AJ. Autoimmune inflammatory disorders, system corticosteroids and strategy for prevention. BMC Infectious Diseases. 2004;4:42.
6. Li J, Huang XM, Fang WG, Zeng XJ. *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with connective tissue disease. Clin Rheumatol. 2006;12:114-7.
7. Yale SH, Limper AH. *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients without acquired immunodeficiency syndrome: associated illnesses and prior corticosteroid therapy. Mayo Clin Proc. 1996;71:5-13.
8. Hashimoto H. Prophylaxis of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in autoimmune disease. Clinical guideline. Tokyo: Japanese Ministry of Health, Labour and Welfare Study Group on complication and treatment of immune disease; 2005. p. 14-9.
9. Mansharamani NG, Balachandran D, Vernovsky I, Garland R, Koziel H. Peripheral blood CD4^+ T-lymphocyte counts during *Pneumocystis carinii* pneumonia in immunocompromised patients without HIV infection. Chest. 2000;118:712-20.
10. Cheng JB, Armstrong D, Schwartz JS, Albert D. Cost-effectiveness of prophylaxis against *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with Wegener's granulomatosis undergoing immunosuppressive therapy. Arthritis Rheum. 2000;43:1841-8.
11. Lemaire CM, Browning JC, Hsu S. Medical Pearl: *Pneumocystis* pneumonia prophylaxis for patients on chronic systemic corticosteroids. J Am Acad Dermatol. 2006;55:124-5.
12. Meuli K, Chapman P, O'Donnell J, Frampton C, Stamp L. Audit of *Pneumocystis* pneumonia in patients seen by the Christchurch Hospital rheumatology service over a 5-year period. Intern Med J. 2007;27:687-92.
13. Sepkowitz KA. *Pneumocystis carinii* pneumonia without acquired immunodeficiency syndrome: who should receive prophylaxis? Mayo Clin Proc. 1996;71:319-23.
14. Tai TL, O'Rourke KP, McWeeny M, Burke CM, Sheehan K, Barry M. *Pneumocystis carinii* pneumonia following a second infusion of infliximab. Rheumatology (Oxford). 2002;41:951-2.
15. Kostad A, Holte H, Fossa A, Lauritzsen GF, Gaustad P, Torfoss D. *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in B-cell lymphoma patients treated with the rituximab-CHOEP-14 regimen. Hematologica. 2007;92:139-40.