

# Neumonía por *Pneumocystis jirovecii* posterior a COVID-19 en un paciente sin infección por VIH

## Pneumonia by *Pneumocystis jirovecii* after COVID-19 in non-HIV patient

María Amparo Vicente<sup>1</sup> y Elena Morte<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Medicina Interna. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza.

<sup>2</sup>Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza.

Conflictos de intereses: no existen

Financiamiento: no existe

Recibido (segunda versión): 11 de abril 2022 / Aceptado: 17 de mayo 2022

### Resumen

La neumonía oportunista por *Pneumocystis jirovecii* en pacientes con una infección respiratoria grave por SARS-CoV-2 es una entidad recién reconocida, asociada a la terapia con corticoesteroides junto a otros factores de riesgo predisponentes. Supone un reto diagnóstico y, tras el tratamiento, el pronóstico es favorable. Presentamos el caso de un varón con neumonía grave por SARS-CoV-2 que recibió tratamiento corticoidal, desarrollando posteriormente una neumonía por *P. jirovecii*.

**Palabras clave:** *Pneumocystis jirovecii*; SARS-CoV-2; COVID-19; corticoesteroides.

### Abstract

Infection by *Pneumocystis jirovecii* in patients with severe respiratory infection caused by SARS-CoV-2 is a situation that we must take into account today. Corticotherapy along with other risk factors predisposes to it. It is a diagnostic challenge and, after treatment, the prognosis is favorable. We report the case of a male with severe pneumonia due to SARS-CoV-2 who received corticosteroid treatment, later developing pneumonia due to *P. jirovecii*.

**Keywords:** *Pneumocystis jirovecii*; SARS-CoV-2; COVID-19; corticosteroids.

### Introducción

La neumonía por *Pneumocystis jirovecii* es una infección oportunista típica de pacientes inmunocomprometidos, principalmente en individuos con infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) con bajo recuento de linfocitos CD4. Sin embargo, el uso de fármacos anti-retrovirales y la profilaxis antimicrobiana frente a dicho microorganismo han disminuido drásticamente la incidencia de esta infección en los pacientes con SIDA, desde tasas de 70-80%, antes de implantarse estas medidas, a menos de un caso por 100 personas-año. Por el contrario, en la actualidad, se ha observado un incremento en la incidencia en pacientes inmunocomprometidos sin VIH, suponiendo una incidencia estimada entre 45-50 casos por 100.000 pacientes/año<sup>1,2</sup>. El uso extendido de corticoesteroides sería uno de los principales factores de riesgo para el desarrollo de esta infección. Durante

la pandemia de COVID-19, la exposición a corticoesteroides, junto con otros factores de riesgo en pacientes con infección respiratoria grave por SARS-CoV-2, hace que la infección por *P. jirovecii* deba ser considerada. Su diagnóstico supone un reto, debido a la similitud en la presentación entre estas dos entidades. Presentamos un caso clínico que ilustra el solapamiento clínico, imagenológico y analítico entre ambas infecciones.

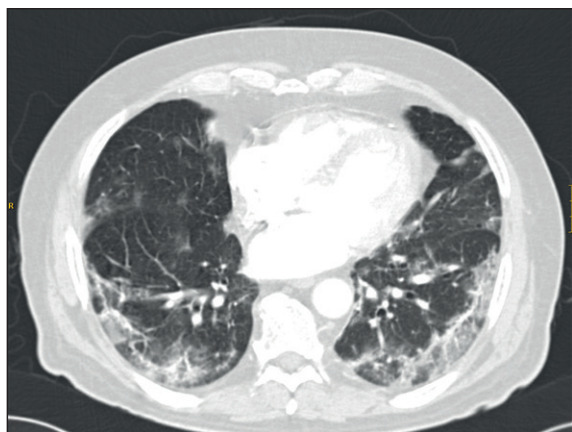
### Caso clínico

Varón de 71 años con antecedentes de hipertensión arterial, cardiopatía isquémica y distrofia de conos. No refería consumo de tabaco, alcohol ni otros tóxicos. Era independiente para las actividades de la vida diaria y vivía con su esposa en domicilio.

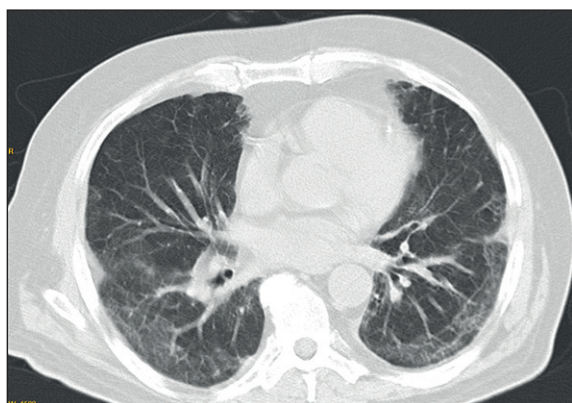
### Correspondencia a:

María Amparo Vicente A.  
a.vicentealtabas@gmail.com

**Figura 1.** Corte axial de la tomografía computarizada pulmonar, objetivando una extensa afectación intersticial del parénquima pulmonar por COVID-19.



**Figura 2.** Corte axial de la tomografía computarizada pulmonar, se observa infiltrado intersticial por *Pneumocystis jirovecii*.



En marzo de 2020, el paciente acudió al hospital por presentar fiebre alta, junto con tos, rinorrea y leve sensación disneica. No se asociaba a cefalea, síntomas gastrointestinales, digestivos ni urinarios. En la exploración física destacaba una leve taquipnea, con saturación de oxígeno de 94% con oxigenoterapia a bajo flujo; y crépitos en ambas bases pulmonares a la auscultación. En los exámenes de laboratorio presentaba una elevación de los reactantes de fase aguda, de la enzima lactato deshidrogenasa (LDH) y linfopenia. En la radiografía de tórax se apreciaba un mínimo infiltrado intersticial periférico bilateral pulmonar. Se solicitó una RPC para SARS-CoV-2 que resultó positiva, por lo que ante el diagnóstico de una neumonía por COVID-19 se decidió su ingreso hospitalario. Se inició tratamiento con hidroxiclороquina por cinco días, junto con lopinavir/ritonavir por 10 días y ceftriaxona por cinco días, según los protocolos vigentes en ese entonces. Además, recibió heparina subcutánea en dosis profilácticas. Al séptimo día de inicio de los síntomas, el paciente presentó un claro deterioro clínico respiratorio, con disnea de mínimos esfuerzos y aumento

de los requerimientos de oxigenoterapia; junto con un aumento del infiltrado radiológico. Fue en ese momento cuando se asoció terapia con corticoesteroides a dosis altas (dexametasona iv 20 mg al día, durante cinco días, disminuyendo a 10 mg iv diarios, por otros cinco días) y antibióterapia de amplio espectro con piperacilina/tazobactam 4/0,5 g, cuatro veces al día, para cubrir una posible sobreinfección respiratoria nosocomial. Se realizó una angio-TC pulmonar, que descartó un tromboembolismo pulmonar, y objetivó un intenso compromiso intersticial pulmonar (Figura 1). El paciente permaneció grave, con un empeoramiento clínico y analítico tras la finalización de los corticoesteroides, por lo que se decidió indicar prednisona a dosis de 0,5 mg/kg/día, con una pauta de dosis descendentes, por un total de 15 días. Finalmente, la evolución fue favorable, decidiéndose alta a domicilio con aporte de oxígeno y terapia corticoidal en descenso.

Sin embargo, cinco días después de finalizar la administración de corticoesteroides, el paciente comenzó nuevamente con fiebre y aumento de su disnea basal, hasta hacerse de mínimos esfuerzos. A la exploración física destacaban escasos crépitos en la base pulmonar izquierda. En los análisis de laboratorio, se objetivó una nueva elevación de los reactantes de fase aguda y en la TC de tórax se observaron opacidades en vidrio deslustrado difusas, bilaterales, de predominio periférico (Figura 2), por lo que se decidió su internación para estudio y tratamiento. Se procesó una RPC para SARS-CoV-2 en hisopado nasofaríngeo que fue negativa, y una serología IgG por técnica ELISA, que resultó positiva. Además se realizaron serologías para descartar neumonía atípica (*Mycoplasma*, *Chlamydia*, *Legionella*, *Coxiella burnetii* mediante técnica ELISA), negativas y cultivos de sangre y orina, también negativos. Se efectuó un estudio para descartar autoinmunidad y serología para VIH, que fueron negativos.

Se efectuó una fibrobroncoscopia, con RPC SARS-CoV-2 en el lavado broncoalveolar (LBA) con resultado negativo. Se ampliaron los estudios microbiológicos para detección de virus y patógenos oportunistas (*P. jirovecii*, citomegalovirus, virus *herpes simplex*, varicela zoster, influenza, parainfluenza y virus respiratorio sincicial), utilizándose un panel molecular respiratorio comercial, siendo positiva únicamente la RPC de *P. jirovecii* con 3.180.000 copias/ml, (*kit* comercial) considerándose infección por dicho microorganismo. El cultivo de hongos y galactomanano sérico fueron negativos. Se inició tratamiento con corticoesteroides (prednisona 40 mg al día en pauta de dosis descendente) y cotrimoxazol (1600 mg de sulfametoxazol, cada 8 horas) durante 15 días. Evolucionó favorablemente, con mejoría clínica, analítica y radiológica evidente, siendo dado de alta. Posteriormente fue reevaluado en consultas ambulatorias constatando la resolución del cuadro.

## Discusión

*Pneumocystis jirovecii* es un hongo atípico, extracelular, ubicuo, unicelular, no cultivable y con marcado estenoxenismo. La neumonía producida por este microorganismo es una infección oportunista en individuos inmunocomprometidos, que cada vez es más frecuente en pacientes sin VIH, debido al incremento del uso de fármacos inmunosupresores, principalmente corticoesteroides. Otros factores de riesgo incluyen receptores de trasplantes, neoplasias hematológicas, quimioterapia, enfermedades inflamatorias crónicas, inmunodeficiencias primarias, fundamentalmente defectos en la inmunidad celular T y malnutrición severa<sup>2</sup>.

El uso extendido y prolongado de la terapia corticoidal en la actualidad, convierte a estos agentes en uno de los principales factores de riesgo para esta infección. El mecanismo propuesto por el que los corticoesteroides predisponen al desarrollo de neumonía por *P. jirovecii* es la supresión de la inmunidad celular y alteraciones en el surfactante pulmonar. No obstante, la sola exposición a glucocorticoides en ausencia de cualquier otra forma de alteración de la inmunidad, como por ejemplo, la propia infección por SARS-CoV-2<sup>3</sup>, no sería suficiente para causar un mayor riesgo de desarrollar neumonía por dicho microorganismo<sup>4</sup>.

Además de la corticoterapia, la estancia prolongada en unidades de cuidados intensivos, la ventilación mecánica, el uso de antimicrobianos de amplio espectro y de fármacos inmunosupresores son otros factores de riesgo para la sobreinfección o reactivación de dicho patógeno en pacientes con infección por SARS-CoV-2<sup>5</sup>.

La neumonía por *P. jirovecii* se desarrolla fundamentalmente en pacientes graves y se asocia a un peor pronóstico. Su incidencia es baja y posiblemente subdiagnosticada<sup>6</sup>. Gentile y cols. describen una serie de casos similares al presentado, donde ponen de manifiesto estas características<sup>7</sup>.

Actualmente el diagnóstico de sobreinfección por *P. jirovecii* supone un desafío diagnóstico, debido a

la superposición de las manifestaciones clínicas (insuficiencia respiratoria aguda, con tos seca y fiebre), radiológicas (infiltrado intersticial bilateral) y analíticas (LDH elevada, linfopenia) de ambas entidades<sup>8</sup>. Para ello es fundamental una técnica adecuada de toma de una muestra respiratoria, obtenida a través de esputo inducido o lavado broncoalveolar. Su detección se realiza a través de biología molecular (RPC), cualitativa o cuantitativa, aunque se desconoce el valor umbral de esta última, para discernir entre colonización e infección. Varios autores han tratado de definir este punto a través de diferentes técnicas, pese a lo cual no se ha llegado a establecer un valor de referencia universal<sup>9,10</sup>. Ante una alta sospecha, también se podría determinar  $\beta$ -D-glucano en suero, el que se eleva con una alta sensibilidad y valor predictivo negativo<sup>11</sup>. Sin embargo, su desempeño ha sido mejor evaluado en pacientes con VIH, por lo que su sensibilidad podría ser menor en personas inmunocompetentes<sup>7</sup>. En aquellas situaciones en las que no puede obtenerse una muestra respiratoria, y el cuadro sea compatible, el tratamiento debería ser iniciado.

La terapia de elección sigue siendo cotrimoxazol<sup>12</sup>. En cuanto a la profilaxis<sup>13</sup>, con el mismo fármaco, se recomienda en pacientes que utilizan prednisona a dosis mayores a 20 mg diarios o equivalentes durante más de un mes y que además presenten alguna otra causa de inmunocompromiso, como neoplasias hematológicas o tratamiento inmunosupresor asociado.

Como conclusión, la sobreinfección por algunos microorganismos (como *P. jirovecii*, citomegalovirus y *Aspergillus* spp., entre otros) en pacientes infectados con SARS-CoV-2 es un problema actual, probablemente subdiagnosticado, y que aumenta la morbi-mortalidad. En relación al caso presentado, debe tenerse una alta sospecha de una infección por *P. jirovecii* en pacientes con neumonía grave por COVID-19, que tengan una evolución tórpida o estacionaria, y que además presenten otros factores de riesgos como terapia con corticoesteroides u otros fármacos inmunosupresores, o enfermedades onco-hematológicas de base.

## Referencias bibliográficas

1. Roux A, Canet E, Valade S, Gangneux-Robert F, Hamane S, Lafabrie A, et al. *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with or without AIDS, France. *Emerg Infect Dis*. 2014; 20: 1490. doi: 10.3201/eid2009.131668.
2. Wazir J F, Ansari N A. *Pneumocystis carinii* infection. Update and review. *Arch Pathol Lab Med* 2004; 128: 1023-7. doi: 10.5858/2004-128-1023-PCI.
3. Wiersinga W J, Rhodes A, Cheng A, Peacock S J, Prescott H C. Pathophysiology, transmission, diagnosis, and treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA*. 2020; 324: 782-93. doi: 10.1001/jama.2020.12839.
4. Sy M L, Chin T W, Nussbaum E. *Pneumocystis carinii* pneumonia associated with inhaled corticosteroids in an immunocompetent child with asthma. *J Pediatr* 1995; 127: 1000. doi: 10.1016/s0022-3476(95)70049-8.
5. Giraldo J C, Bernal M C, Guatibonza A M, González AC, Fernández J. *Pneumocystis jirovecii* y SARS-CoV-2; COVID-19. *NOVA*. 2020; 18: 79-84. doi: 10.22490/24629448.4190.
6. Alanio A, Dellièrre S, Voicu S, Bretagne S, Mégarbane B. The presence of *Pneumocystis jirovecii* in critically ill patients with COVID-19. *J Infect* 2021; 82: 84-123. doi: 10.1016/j.jinf.2020.10.034.
7. Gentile I, Viceconte G, Lanzardo A, Zotta I, Zappulo E, Pinchera B, et al. *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in non-HIV patients recovering from COVID-19: A single-center experience. *Int J Environ Res Public Health* 2021; 18: 11399 doi: 10.3390/ijerph182111399.
8. Choy C Y, Wong C S. It's not all about

- COVID-19: pneumocystis pneumonia in the era of a respiratory outbreak. *J Int AIDS Soc* 2020; 23: e25533. doi: 10.1002/jia2.25533.
9. Unnewehr M, Friederichs H, Bartsch P, Schaaf B. High diagnostic value of a new real-time *Pneumocystis* PCR from bronchoalveolar lavage in a real-life clinical setting. *Respiration* 2016; 92: 144-9. doi: 10.1159/000448626.
  10. Fauchier T, Hasseine L, Gari-Toussaint M, Casanova V, Marty P M, Pomares C. Detection of *Pneumocystis jirovecii* by quantitative PCR to differentiate colonization and pneumonia in immunocompromised HIV-positive and HIV-negative Patients. *J Clin Microbiol* 2016; 54: 1487-95. doi: 10.1128/JCM.03174-15.
  11. Karageorgopoulos D E, Qu J M, Korbila I P, Zhu Y G, Vasileiou V A, Falagas M E. Accuracy of  $\beta$ -D-glucan for the diagnosis of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia: a meta-analysis. *Clin Microbiol Infect* 2013; 19: 39. doi: 10.1111/j.1469-0691.2011.03760.x.
  12. Limper A H, Knox K S, Sarosi G A, Ampel N M, Bennett J E, Catanzaro A, et al. An official American Thoracic Society statement: Treatment of fungal infections in adult pulmonary and critical care patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183: 96-128. doi: 10.1164/rccm.2008-740ST.
  13. Stern A, Green H, Paul M, Vidal L, Leibovici L, and Cochrane Gynaecological, Neuro-oncology and Orphan Cancer Group. Prophylaxis for *Pneumocystis* pneumonia (PCP) in non-HIV immunocompromised patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 2014(10): CD005590. doi: 10.1002/14651858.CD005590.pub3.