

NEUMONIA POR *Pneumocystis jiroveci.*

Dra. Silvia Palacio Osorio.
Residente 1 año Pediatría.
USS- HPM.
Agosto- 2020.

HOJA DE RUTA.

1. DEFINICIÓN.
2. AGENTE ETIOLÓGICO.
3. EPIDEMIOLOGÍA.
4. FISIOPATOLOGÍA.
5. FACTORES DE RIESGO.
6. SIGNOS Y SÍNTOMAS.
7. EXÁMENES DE LABORATORIO.
8. ESTUDIOS IMAGENOLÓGICOS.
9. DIAGNÓSTICOS DIFERENCIALES.
10. ESTUDIOS COMPLEMENTARIOS.
11. TRATAMIENTO.
12. PRONOSTICO
13. CONCLUSIONES.
14. BIBLIOGRAFÍA.

1. DEFINICIÓN.

La neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (NPJ) es una infección fúngica, oportunista y patógena, afecta a pacientes que tienen una enfermedad muy grave que compromete su sistema inmunológico.

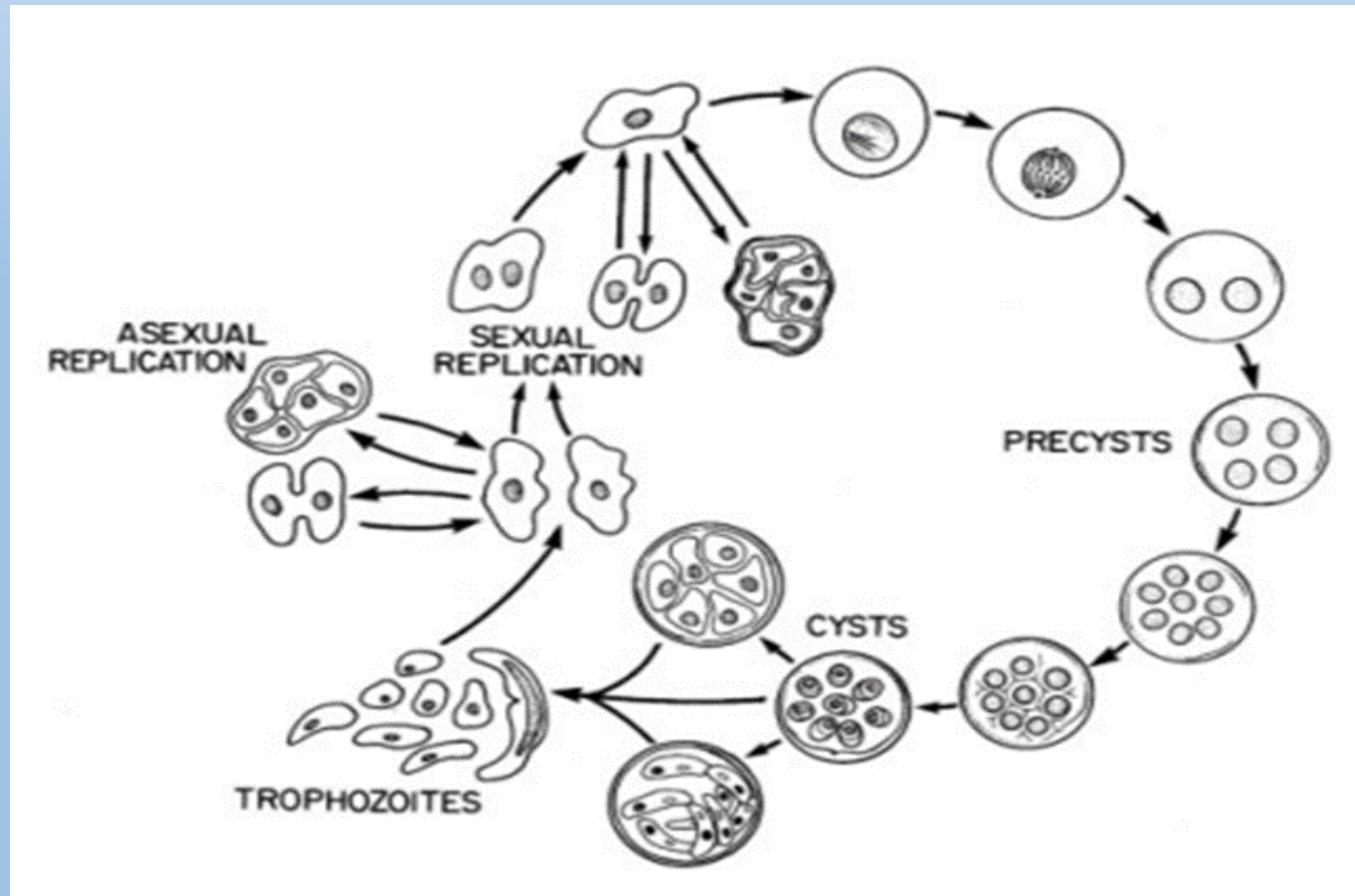
La exposición primaria a *P. jiroveci* produce aumento de los títulos de anticuerpos anti- *Pneumocystis* durante los primeros años de vida.

La colonización en bebés y niños pequeños puede estar asociada con la bronquiolitis y el síndrome de muerte súbita del lactante (SMSL), enfermedad pulmonar obstructiva crónica, fibrosis quística y otros síndromes pulmonares

2. AGENTE ETIOLÓGICO.

- Pneumocystis es un patógeno fúngico Ascomycota.
- Formas principales: El ascus (quiste) se tiñe positivamente con Gomori-Methenamine-Silver (GMS)
- Forma trófica se tiñe con la tinción de Wright-Giemsa.
- *Pneumocystis* es específico del huésped con *Pneumocystis jirovecii* que se encuentra en humanos, *Pneumocystis carinii* en ratas y *Pneumocystis murina* en ratones.
- Las principales glucoproteínas de superficie (MSG) son reconocidas por el huésped.

CICLO DE VIDA DEL *Pneumocystis jirovecii*.



3. EPIDEMIOLOGÍA.

La neumonía por *Pneumocystis* se informó comúnmente en niños desnutridos en Europa después de la Segunda Guerra Mundial.

Sub estimación de incidencia y prevalencia de neumonía en lactantes y niños.

La NPJ puede ser tan frecuente como el 6,8% de todas las neumonías en niños menores de cinco años en Mozambique, donde también hay una alta tasa de infección por VIH

3. EPIDEMIOLOGÍA.

En 2014 la carga de salud anual estimada de más de \$ 1B solo en los Estados Unidos.

La incidencia en trasplante de precursores hematopoyéticos (TPH) alogénico fue de 5 a 16% antes de la profilaxis. Esta cifra se redujo a 2,5% con la quimioprofilaxis.



Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



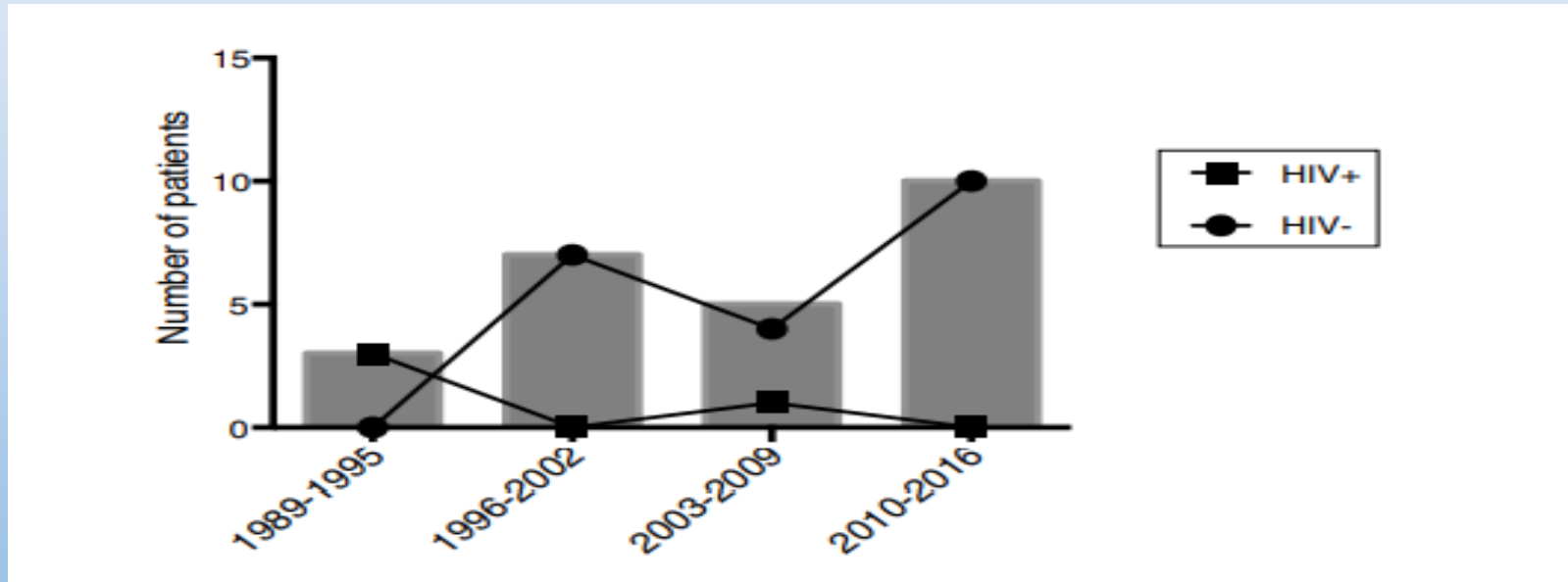
Original article

Pneumocystis jirovecii pneumonia in children. A retrospective study in a single center over three decades



Jorge García-Moreno^a, Susana Melendo-Pérez^a, María Teresa Martín-Gómez^b, Marie Antoinette Frick^a, Joan Balcells-Ramírez^c, Montserrat Pujol-Jover^c, Andrea Martín-Nalda^a, Natalia Mendoza-Palomar^a, Pere Soler-Palacín^{a,*}

- Estudio retrospectivo (enero 1989-diciembre 2016) de pacientes pediátricos (≤ 18 años) con NJP.
- Se identificaron : (0,9 casos/año).
- Edad mediana: 2,2 años.
- 64% de sexo masculino.
- Coinfección por citomegalovirus en el 26%.



- Las enfermedades subyacentes : las inmunodeficiencias primarias (36%) y el 16% estaban infectados por el VIH.
- Dieciocho ingresaron en Cuidados Intensivos Pediátricos (UCIP).
- La mortalidad global a los 30 días fue del 20% (31,25% en VIH- vs 0% VIH + ; OR: 0,33 95%CI 0,02-7,24 p = 0,55).

4. FISIOPATOLOGÍA

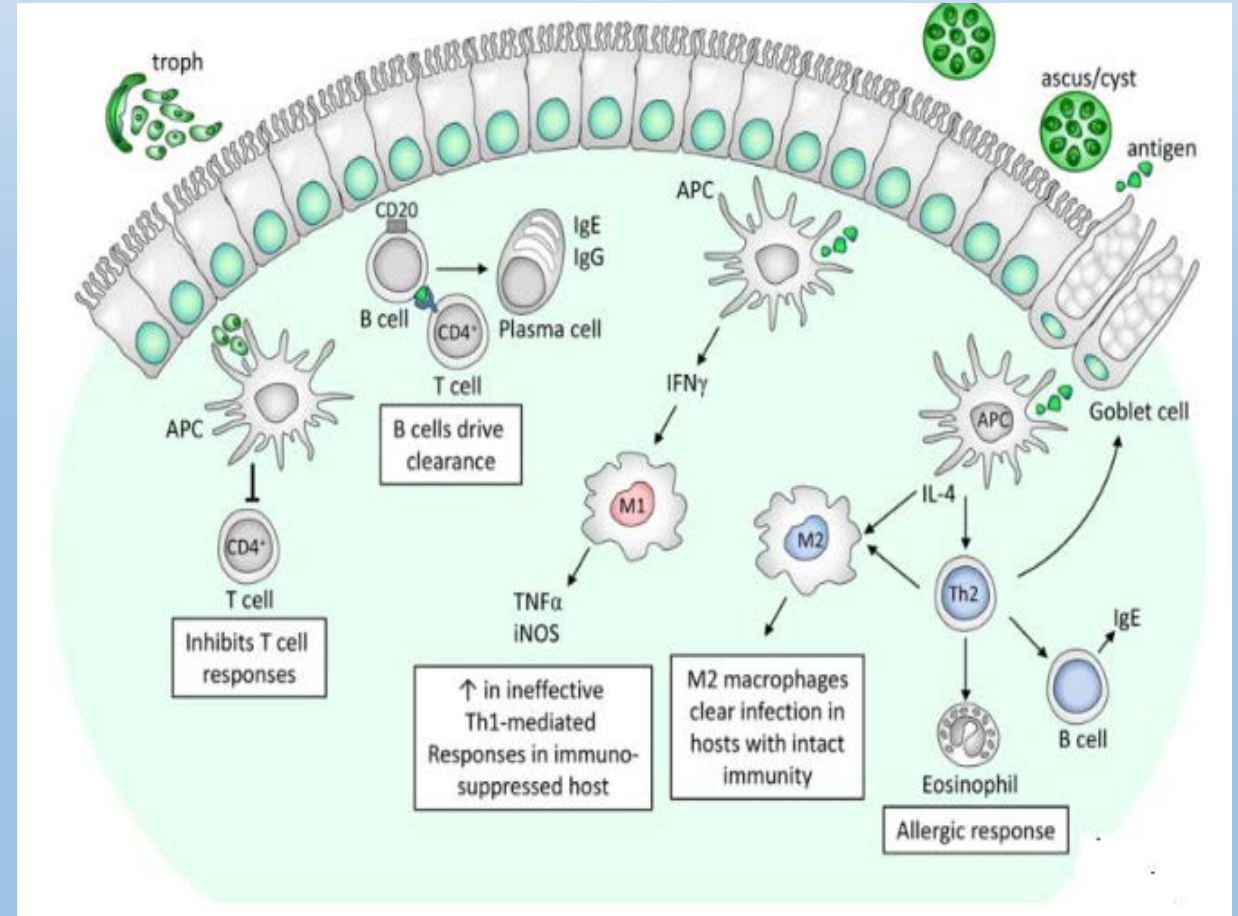
El modo de transmisión tiene dos hipótesis:

La reactivación de una infección latente cuando el huésped se convierte en un inmunocomprometido.

La adquisición reciente de la infección.

4. FISIOPATOLOGÍA

- **Adherencia al epitelio alveolar** ➡ Células tipo I
- **Huésped inmunocompetente:** ➡ Eliminan la infección en los pulmones con leve inflamación y poco daño pulmonar.
- **Huésped inmunocomprometido** ➡ Los T CD8 comienzan la respuesta inmune debido a la falta de células T CD4, causando una hiperrespuesta inflamatoria



4. FISIOPATOLOGÍA



5. FACTORES DE RIESGO.

Risk Factor	Comments
Immunosuppressive Therapy	
Corticosteroids	Corticosteroids are a common feature in up to 90% of non-HIV-infected patients (generally ≥ 15 mg/day for 6–12 weeks). ^{112,169}
Chemotherapy	PJP occurs in proportion to depth and duration of neutropenia– often asymptomatic until leukocytes return. ⁵ T cell effects of purine analogs, including fludarabine and cladribine, idelalisib with rituximab, and the antimetabolite cytarabine may be independent risk factors for PJP. ^{170,171}
Lymphocyte depleting antibodies	T-lymphocyte depletion for treatment of rejection or induction increase the risk of PJP for at least 1–6 months. ¹⁷² Alemtuzumab, with T- and B cell and innate immune cell depletion, carries the highest risk of the antibody therapies. ¹⁷³
Mycophenolate mofetil	A beneficial effect of mycophenolate mofetil against <i>Pneumocystis</i> has been postulated but definitive data is lacking. ^{174,175}
Calcineurin inhibitors	PJP risk is associated with the intensity of immunosuppression.
Sirolimus	Sirolimus is associated with interstitial pneumonitis that may be confused with, or coexist with, PJP or viral pneumonitis. ¹⁷⁶

5. FACTORES DE RIESGO.

Other Clinical Factors	
CMV disease	CMV is a risk factor for PJP. ^{121,162,177,178}
Allograft rejection	PJP risk is related to intensity of immunosuppression ³ as well as treatment for and number of episodes of acute rejection. ¹⁷⁸
GVHD	Patients > 6 months from HSCT have increased the risk of PJP, while maintained on immunosuppression for GVHD. ¹⁷⁹
Low CD4+ T cell counts	With HIV infection, the risk for PJP is directly linked to the fall of CD4 + T cell counts to <200 cells/mL, or < 20% of the total circulating lymphocytes. ¹⁸⁰ The association of lymphopenia and decreased CD4 + T cell counts and PJP is present in HSCT recipients, ¹⁸¹ solid tumor patients receiving chemotherapy, ¹⁸² and autoimmune disease and hematological malignancy patients. ¹⁸³ Low CD4+ T cell counts reflect multiple processes ^{121,162} (e.g., viral coinfection and drug effects).
Neutropenia	Prolonged neutropenia is a risk factor for PJP

Abbreviations: CMV, Cytomegalovirus; GVHD, Graft versus host disease; HIV, Human immunodeficiency virus; HSCT, Hematopoietic stem cell transplant; PJP, *Pneumocystis pneumonia*.

^arevised from¹⁸⁴.

6. SIGNOS Y SINTOMAS

- **Presentación Clínica:** Asintomática, limitada al tracto respiratorio superior o como neumonía invasiva.
- **Neumonía invasiva:** tos no productiva, dificultad para respirar, fiebre, hipoxemia, auscultación con sobreagregados. Los pacientes sero negativos al VIH presentan un inicio más rápido de los síntomas en comparación con las personas VIH positivas.

6. SIGNOS Y SÍNTOMAS.

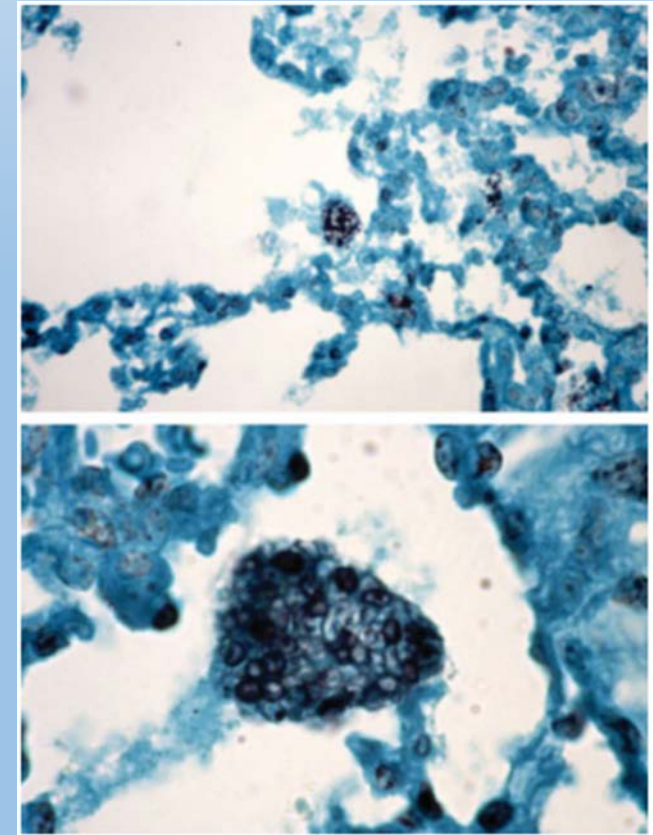
Sign or Symptom of PJP	Incidence
Fever	81–87%
Dyspnea	66–68%
Cough	71–81%
Chest pain	23–24%
Abnormal lung auscultation on exam	30–34%
Abnormal chest radiography	92–96%
Hypoxemia	78–91%

7. DIAGNOSTICOS DIFERENCIALES:

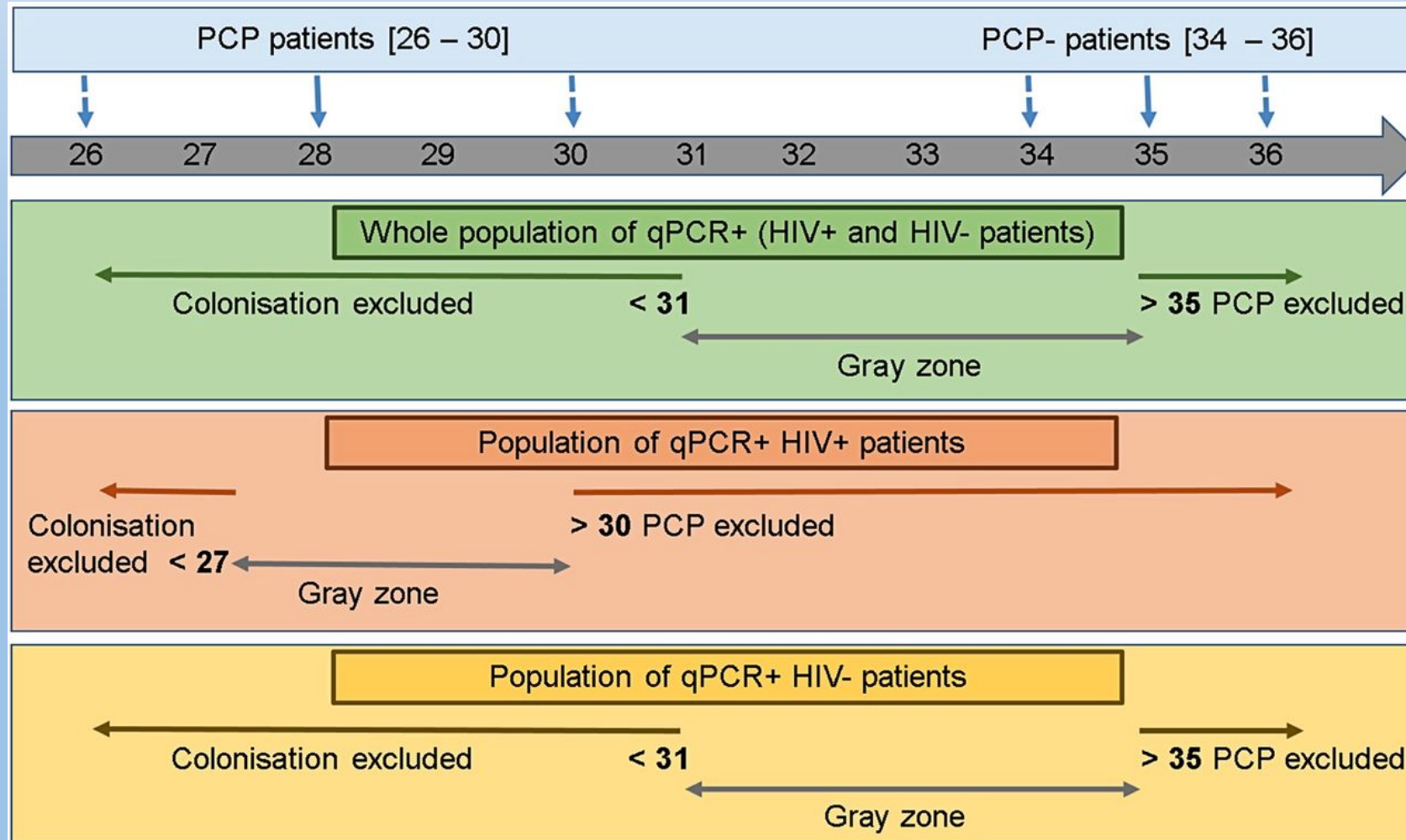
- SDRA
- Displasia Broncopulmonar
- Neumonía viral o bacteriana
- Tuberculosis
- Neumonía por Legionella
- Infecciones por micoplasma
- Neumonia por SARS COV -2

7. EXÁMENES DE LABORATORIO.

- Tinción muestras de esputo inducido (sensibilidad: 55-78%)
- Tinción positiva en lavado broncoalveolar (BALF).y la biopsia pulmonar se consideran como el gold estándar para el diagnóstico de NPJ.
- Inmunofluorescencia positiva directa de anticuerpos; sensibilidad 96% y especificidad 95%
- Detección en suero de (1-3)- β -D-Glucan (BG) sensibilidad del 90-100% y una especificidad del 88-96%.
- PCR convencional en BALF sensibilidad 98.3%y especificidad 91%.
- qPCR dirigido al gen HSP70 en *P. jirovecii* mostró una sensibilidad clínica del 98%y especificidad del 96%



Graphical representation of CT values (indicated on the gray bar at the top) according to the population studied with the associated exclusion diagnostics.



8. ESTUDIOS IMAGENOLÓGICOS.

Los hallazgos radiológicos son similares en pacientes con o sin VIH.

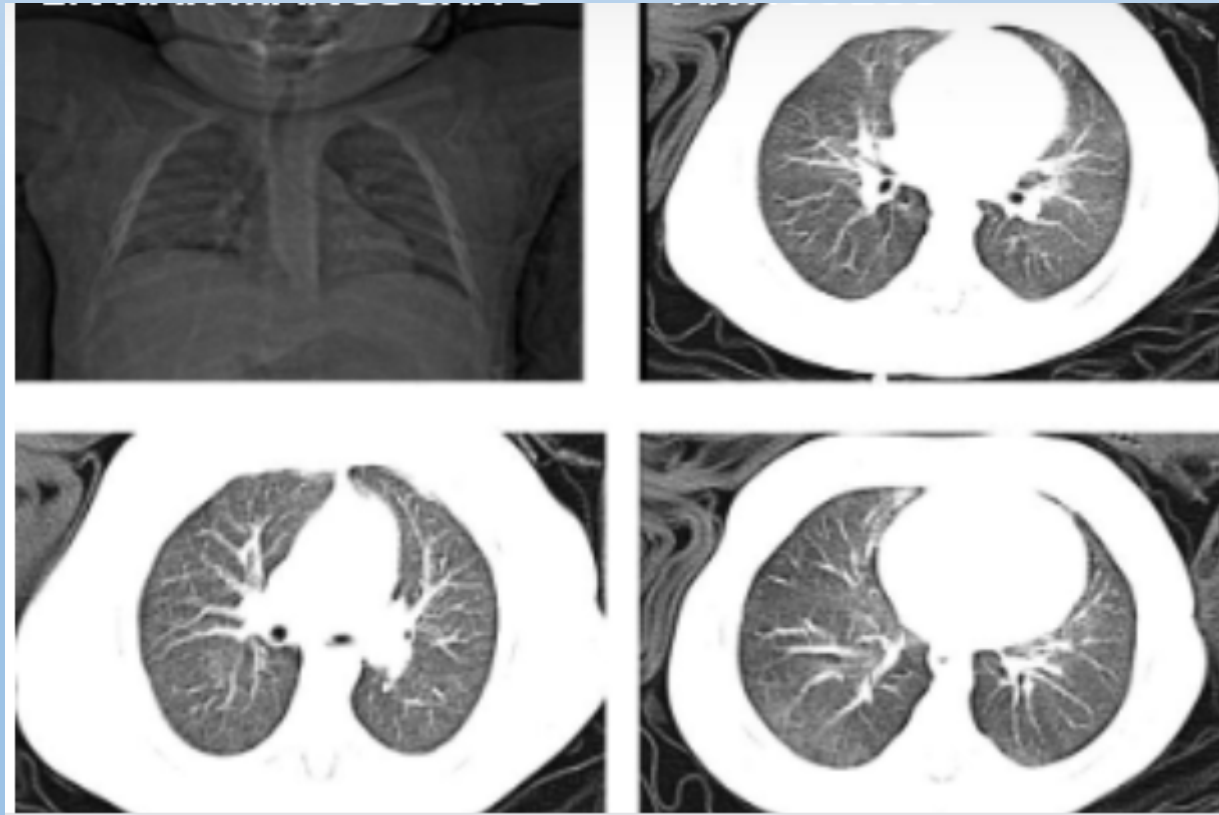
Infiltrado pulmonar intersticial bilateral u opacidad en vidrio esmerilado, reticular o nodular, infiltrados difusos intersticiales o perihiliares.

Las imágenes de RX o TAC de tórax pueden ser normales en al menos un 15% de los pacientes.

Complicaciones: neumotórax o neumomediastino.



8. ESTUDIOS IMAGENOLÓGICOS.



10. ESTUDIOS COMPLEMENTARIOS.

Gases arteriales:
PO₂ de menos
de 60 mmHg con
alcalosis
respiratoria.

La
deshidrogenasa
láctica sérica
(LDH): mayor o
igual 300UI/ml
en NPJ.

Cuadro
hemático y
conteos
sanguíneos
completos (CD4)

Enzimas de la
función
hepática,

Función renal

Glucosa sérica.

Electrolitos
séricos.

11. CLASIFICACION DE LA SEVERIDAD

Las formas leves o moderadas cursan con $pO_2 > 70$ mmHg o una diferencia alvéolo-arterial (a-a) $DO_2 < 35$ mmHg

Severas cursan con $pO_2 < 70$ mmHg y A-a $DO_2 > 35$ mmhg.

Indicativo de alteración del A-a pero no es un test específico.

12. TRATAMIENTO.

Paciente estable (con saturación >92% ó pO₂ >70mmHg o gradiente A-a <35 mmHg y capaz de ingerir medicación oral).

De elección

Trimetoprima/sulfametoxazol (TMP/SMX), 15 mg/kg TMP c 6-8 hs, VO (AI).

Alternativos

- Trimetoprima 15 mg/kg c 6-8 hs + dapsona 100 mg/día, VO (BI).
- Clindamicina 600 mg c/6 hs + Primaquina 15-30 mg/día, VO (BI).
- Atovaquane 750 mg c/12 hs, VO.

Paciente con compromiso respiratorio (saturación <92% o pO₂ < 70mmHg o Gradiente A-a > 35 mmHg)

De elección

TMP/SMX 15 mg/kg de TMP, VO. ó I.V. + prednisona 40 mg c/12 hs 5 días, seguido por 40 mg/día 5 días, seguido por 20 mg/día hasta finalizar el tratamiento, VO. ó I.V (AI).

Alternativos

- Pentamidina 4 mg/kg/día, I.V. + prednisona (AI) (igual que en pacientes con compromiso respiratorio, en el tratamiento de elección)
- Trimetrexato 45 mg/kg/día + leucovorina 20 mg/día + dapsona 100mg/día VO + prednisona (igual que en pacientes con compromiso respiratorio, en el tratamiento de elección) (BI)

12. PRONÓSTICO

- **Factores de riesgo para ingreso en UCIP:** menor edad, ausencia de infección por VIH, valores iniciales elevados de LDH y un período más corto entre el diagnóstico de NPJ y la enfermedad subyacente.
- **Factores de riesgo de mortalidad:** el grado de hipoxia, menor edad, NPJ previa, la LDH elevada en suero, el recuento bajo de CD4 + y la presencia de otras infecciones oportunistas, como el CMV.
- **Complicaciones:** Leucopenia, neumomediastino, neumotórax espontáneo
- **Tasa de mortalidad:** 10-20%, pero aumenta en pacientes sin infección por VIH, cuando hay un trastorno pulmonar subyacente y en pacientes que requieren ventilación mecánica llegando tasas de mortalidad superiores al 50%.
- **Tratamiento antibiótico fallido:** si no hay signos de mejoría clínica después de 4 a 8 días.

13. PROFILAXIS

Paciente con uso de glucocorticoides sistémicos mayores de 20 mg al día durante un mes o más.

Terapias supresoras de la médula ósea

terapias antineoplásicas.

Receptor de trasplante de células hematopoyéticas o de órganos sólidos.

Pacientes VIH + con recuento de CD4 inferior a 200 células/microL o CD4 + menor del 14 por ciento.

Pacientes VIH + con candidiasis orofaríngea y un CD4 + de 200-250 células/microL cuando no se puede iniciar el TAR o si no es posible monitorear el recuento de CD4 cada 3 meses.

13. PROFILAXIS

Recomendación N° 2: Profilaxis para neumonia por *P. jiroveci* en trasplante de órganos sólidos y precursores hematopoyéticos

- Se debe administrar a todos los receptores de TOS y TPH (A1)
- Terapia de elección: cotrimoxazol (A1)
 - Adultos: 80/400 mg/día de trimetoprim/sulfametoxazol, 3 veces/semana en días alternos (A1)
 - Niños: 5/20 mg/kg/día de trimetoprim/sulfametoxazol dividido en 2 dosis, tres días consecutivos cada semana (A2)
- Inicio de profilaxis: En TOS día 7-14 post-trasplante, en TPH, luego del implante (C3)
- Duración de la profilaxis: En TOS 6 meses, excepto en trasplante de pulmón e hígado, que se recomienda un año. En TPH, 6 meses post-implante, prolongar en pacientes que persistan con terapia inmunosupresora, EICH crónica, rechazo y LTCD4 < 200/mm³ (B2)
- Alternativa: En caso de reacción adversa grave a cotrimoxazol, se recomienda dapsona por sobre pentamidina aerosolizada (B2). Atavacuona ha mostrado buena tolerancia en pacientes con TPH autólogo (C2)

13. PROFILAXIS

Tabla 2.a. Dosis de diferentes regímenes para la profilaxis de neumonía por *P. jiroveci* en pacientes sometidos a trasplantes de órganos sólidos o precursores hematopoyéticos

Medicamento	Dosis pediátrica	Dosis para adultos
Cotrimoxazol	5/20 mg/kg/día de trimetoprim/ sulfametoxazol repartido en una o dos tomas diarias Frecuencia: 2 a 3 días consecutivos por semana	80/400 mg (dosis baja) o 160/800 mg/día (dosis alta) de trimetoprim/ sulfametoxazol Frecuencia: 3 veces por semana, en días alternos
Dapsona	2 mg /kg al día o 4 mg/kg una vez por semana (> 1 mes)	100 mg al día o 200 mg por semana
Pentamidina aerosolizada (> 6 años de edad)	300 mg mensualmente vía respiratoria inhalada	300 mg mensualmente vía respiratoria inhalada
Pentamidina intravenosa (≤ 6 años de edad)	4 mg/kg al mes	4 mg/kg al mes
Atovacuna	30 mg/kg una vez al día (máximo 1.500 mg al día)	1.500 mg al día

Gambra, M. P., & Bidart, T. (2012). Profilaxis de neumonía por *Pneumocystis jiroveci* en niños y adultos sometidos a trasplante de órganos sólidos y de precursores hematopoyéticos. *Revista chilena de infectología*, 29, 19-22. <https://doi.org/10.4067/s0716-10182012000500003>

13. CONCLUSIONES

- *Pneumocystis jiroveci* es un patógeno oportunista frecuente en niños con una función anormal de los linfocitos T, bien primaria o secundaria.
- la PCP tenía una alta mortalidad, pero en las últimas dos décadas, las tasas de mortalidad han
- Tiene un mal pronóstico pacientes sin infección por VIH, cuando hay un trastorno pulmonar subyacente y en pacientes que requieren ventilación mecánica.
- La Profilaxis con TMP SMX reduce la ocurrencia de *P. jiroveci* en 91% así como también la mortalidad asociada.
- La incidencia en pacientes con dosis altas/bajas de profilaxis fue 0%, por lo que se recomiendan dosis bajas, considerando su menor costo y una mayor tolerabilidad.

14. BIBLIOGRAFÍA.

- Aznarán, R., & Zamorano, A. (2018). *Neumonía Por Pneumocystis Jirovecii En Niño Inmunocompetente: Revisión De Un Caso*. https://www.neumologia-pediatrica.cl/wp-content/uploads/2018/10/7_neumonía.pdf
- Better, J., & Matt, U. (2020). *Neumonía por Pneumocystis : ¿inhibición del punto de control al rescate*. <https://www.atsjournals.org/doi/full/10.1165/rcmb.2020-0051ED>.
- Carreño Beltran, M. A., Solana, M. J., & Hernández-Sampelayo, T. (2006). *Pneumocystis jiroveci*. *Acta Pediatr Esp*, 64, 300-302. <https://www.actapediatrica.com/index.php/secciones/imagen-del-mes/708-pneumocystis-jiroveci#.XyexupZKjIU>
- Fauchier, T., Hasseine, L., Gari-Toussaint, M., Casanova, V., Marty, P. M., & Pomares, C. (2016). *Detection of Pneumocystis jirovecii by Quantitative PCR To Differentiate Colonization and Pneumonia in Immunocompromised HIV-Positive and HIV-Negative Patients*. *Journal of Clinical Microbiology*, 54(6), 1487-1495. <https://doi.org/10.1128/jcm.03174-15>
- Fishman, J. A. (2020). *Pneumocystis jiroveci*. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*, 41(01), 141-157. <https://doi.org/10.1055/s-0039-3399559>
- Galvis, A. E., & Batoczki, B. (2020, 15 abril). *Pneumocystis Jiroveci Infection in an Immunocompetent Infant*. <https://www.pubtexto.com/journals/journal-of-medical-and-clinical-studies/fulltext/pneumocystis-jiroveci-infection-in-an-immunocompetent-infant> <https://www.pubtexto.com/journals/journal-of-medical-and-clinical-studies/fulltext/pneumocystis-jiroveci-infection-in-an-immunocompetent-infant>
- Gamba, M. P., & Bidart, T. (2012). *Profilaxis de neumonía por Pneumocystis jiroveci en niños y adultos sometidos a trasplante de órganos sólidos y de precursores hematopoyéticos*. *Revista chilena de infectología*, 29, 19-22. <https://doi.org/10.4067/s0716-10182012000500003>
- García-Moreno, J., Melendo-Pérez, S., Martín-Gómez, M. T., Frick, M. A., Balcells-Ramírez, J., Pujol-Jover, M., Martín-Nalda, A., Mendoza-Palomar, N., & Soler-Palacín, P. (2020). *Pneumocystis jirovecii pneumonia in children. A retrospective study in a single center over three decades*. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 38(3), 111-118. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2019.05.005>
- Hoving, J. C., & Kolls, J. K. (2017). *New advances in understanding the host immune response to Pneumocystis*. *Current Opinion in Microbiology*, 40, 65-71. <https://doi.org/10.1016/j.mib.2017.10.019>
- Vedy, S., Ragot, C., Robet, Y., & Puyhardy, J.-M. (2009). *Pneumocystis jiroveci: mise à jour épidémiologique, physiopathologique et biologique*. *Annales de biologie clinique*, 67(4), 369-379. <https://doi.org/10.1684/abc.2009.0343>