



CARRERA DE POSGRADO

Especialización en Clínica Médica

Facultad de Ciencias Médicas – U.N.R.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICAS DE PACIENTES VIH/SIDA CON NEUMONÍA POR *PNEUMOCYSTIS JIROVECII* EN UN HOSPITAL DE SEGUNDO NIVEL DE COMPLEJIDAD DE LA CIUDAD DE ROSARIO

Alumna: Reyes Toro, Paola

Tutores: Jaimet, Celia¹

Lahitte, Matias²

1. Médica. Especialista en Clínica Médica. Especialista en Terapia Intensiva. Maestría en Gestión y Servicios de Salud. Staff del Servicio de Clínica Médica Hospital I. Carrasco

2. Médico. Especialista en Clínica Médica. Especialista en Infectología. Staff del Servicio de Infectología del Sanatorio Británico. Miembro de la Sociedad de Infectología de Rosario. Coordinador Sistema integrado de epidemiología - Secretaría de salud pública de Rosario.

Centro Formador: Hospital Intendente Carrasco – 2025

ÍNDICE

1. Introducción	3
2. Abreviaturas	5
3. Objetivos	6
4. Materiales y métodos	7
5. Variables	10
6. Definiciones	11
7. Métodos estadísticos	13
8. Resultados	14
9. Discusión	22
10. Conclusión	24
11. Bibliografía	25
12. Anexo	28

INTRODUCCIÓN

La neumonía por *Pneumocystis Jirovecii* (PJP) es una infección que puede afectar a un amplio grupo de individuos inmunocomprometidos.

El agente causal es un hongo atípico, unicelular, de baja virulencia, no cultivable in vitro ^{1,2}. Coloniza al hombre con cifras que rondan el 80% en la niñez, mientras que la prevalencia en adultos sanos se ha reportado cercana al 20% ³. Se cree que la colonización jugaría un rol como reservorio y posible fuente de transmisión del patógeno a huéspedes susceptibles.

Se transmite por vía inhalatoria, siendo luego fagocitado por los macrófagos alveolares, induciendo en individuos sanos, una respuesta inmune mediada por linfocitos T CD4 ^{3,4}. Es por este motivo que afecta a personas con déficit en la inmunidad celular en los cuales constituye una importante causa de morbilidad, entre los cuales se describen trasplantados hematopoyéticos y de órganos sólidos, pacientes que realizan terapias inmunomoduladoras, neoplasias activas y la población objeto del presente estudio: los pacientes con infección por el Virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)

En la era previa a la terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA), el 80% de los pacientes con VIH desarrollaban esta infección para la cual se reportaba una mortalidad del 20-40% ^{5,6}. Las cifras de pacientes infectados por PJP ha bajado en los últimos años debido al extendido uso de la terapia antirretroviral asociada a la utilización de la profilaxis específica ^{2,4}. Se ha descrito para la profilaxis con Trimetoprim Sulfametoxazol (TMS), una eficacia del 70% ⁷.

En este grupo, las cifras de mortalidad se ubican actualmente entre 10 y 20% durante la infección inicial y aumentan progresivamente con la necesidad de ventilación mecánica ⁸.

Esta patología presenta un curso subagudo caracterizado habitualmente por fiebre, tos seca y disnea de esfuerzo; pudiendo progresar hacia la insuficiencia respiratoria aguda de no mediar un tratamiento oportuno. En la analítica de laboratorio puede observarse la elevación de la enzima lactato deshidrogenasa (LDH) e hipoxemia. Puede presentar una amplia gama de patrones radiológicos, siendo el más frecuente la radiopacidad intersticial bilateral. Hasta un 10% de los casos se presenta con radiografía normal ⁹.

El diagnóstico definitivo se realiza a través del análisis de secreciones respiratorias (obtenidas mediante esputo espontáneo, inducido o lavado broncoalveolar) o de tejido pulmonar. Con técnicas especiales de tinción, como el azul de toluidina, se realiza la visualización directa de los quistes o formas tróficas del hongo con un 93% de sensibilidad ¹⁰. En la última década se comenzó a emplear, además, la técnica de detección de ADN por reacción de la polimerasa en cadena (PCR) ^{3,11}. Esta última demostró una sensibilidad del 100% y una especificidad del 79% ¹².

Los principales factores que se asocian a la ocurrencia de esta infección son: cifras de CD4 <200 cels/mm³, episodio previo de PJP, candidiasis oral,

neumonía bacteriana recurrente, carga viral elevada, desconocimiento del estado serológico previo y abandono o falla de la TARGA o la profilaxis ^{1,3,6,13}.

En la actualidad, existen 37,9 millones de personas en el mundo con diagnóstico de VIH. Desde el inicio de la epidemia del SIDA, se han reportado 32 millones de fallecimientos secundarios a enfermedades relacionadas con esta patología ¹⁴. En Argentina, se estima que la población con infección por VIH es de aproximadamente 139000 personas, de las cuales en un 36% se realizó un diagnóstico tardío ¹⁵.

La incidencia actual de PJP en pacientes con VIH, en Europa y Estados Unidos es de 0.3 – 0.4 casos por cada 100 personas por año ⁶.

La situación actual en América Latina difiere ya que se considera que aproximadamente un 62% de la población con VIH no recibe TARGA ¹⁴. En este contexto se reportó un amplio rango de infección por *Pneumocystis Jirovecii* desde el 12.5 al 49% ⁵.

La PJP continúa siendo la infección oportunista más frecuente en Argentina, en pacientes con infección por VIH con un recuento de CD4 < a 200 cels/mm³ ^{1,16}.

En la provincia de Santa Fé, se estima que existen aprox. 11300 personas infectadas con VIH, y basándose en análisis estadísticos nacionales, el sistema de salud público provincial brindaría atención a 7600 de los mismos ¹⁷.

En la ciudad de Rosario, se reportaron 92 casos de PJP durante el período que abarca desde enero 2010 a junio de 2018 ¹⁷. 20 de los cuales fueron documentados en un trabajo de investigación realizado en nuestra institución en un período que abarca desde 2009 a 2012 ¹⁸.

Motiva el presente trabajo, la escasa bibliografía acerca de la epidemiología regional. Asimismo, describir la presentación clínica en nuestra población en estudio, permitiría lograr una elevada sospecha diagnóstica. Y, por último, caracterizar la población VIH que concurre a la consulta en nuestro efector, podría permitir reconocer en qué momento del proceso salud- enfermedad-atención es preciso intervenir con la finalidad de mejorar la calidad de vida de nuestros pacientes.

ABREVIATURAS

- ADN: Ácido desoxirribonucleico
- BAL: Lavado broncoalveolar
- DBT: Diabetes
- EAB: estado ácido base
- EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
- HIC: Hospital Intendente Carrasco
- HTA: Hipertensión arterial
- IC: Insuficiencia cardíaca
- IRC: Insuficiencia renal crónica
- LDH: Lactato deshidrogenasa
- LPG: Linfadenopatía persistente generalizada
- OMS: Organización mundial de la salud
- PaO₂: Presión parcial arterial de oxígeno
- PCR: Reacción de la polimerasa en cadena
- PJP: Neumonía por *Pneumocystis Jirovecii*
- PJ: *Pneumocystis Jirovecii*
- SIDA: Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida
- TARGA: Terapia antirretroviral de gran actividad
- TBC: Tuberculosis
- TMS: Trimetoprim Sulfametoxazol
- UTI: Unidad de Terapia Intensiva
- VHB: Virus hepatitis B
- VHC: Virus hepatitis C
- VIH: Virus de la Inmunodeficiencia Humana

OBJETIVOS

Objetivo Primario

Describir las características clínico-epidemiológicas de pacientes con infección por VIH que cursaron internación con diagnóstico de Neumonía por *Pneumocystis Jirovecii*, a cargo de Clínica médica en un hospital de segundo nivel de complejidad en el período comprendido entre el 1 de Enero de 2012 y el 31 de Mayo de 2020.

Objetivos Secundarios

- Describir si los pacientes se encontraban realizando TARGA y profilaxis para esta patología
- Evaluar la posible asociación entre antecedentes y características analíticas de los pacientes con la evolución del cuadro clínico
- Establecer la estadía hospitalaria por esta patología
- Analizar la asociación entre las características clínico analíticas y radiológicas con la duración de la internación

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño metodológico: Estudio retrospectivo, descriptivo, analítico-observacional y de corte transversal.

Período: Se analizaron de forma consecutiva aquellos pacientes que requirieron ingreso a sala de internación del "Hospital Intendente Carrasco" (HIC) de la localidad de Rosario, en el período comprendido entre el 1º de Enero de 2012 y el 31 de Mayo de 2020.

Área de estudio: El estudio se realizó en las salas de internación del Hospital Intendente Carrasco, que integra el segundo nivel de complejidad dentro de la red de Salud Pública de la Municipalidad de Rosario. Localizado en Bv. Avellaneda 1402, es la institución de referencia regional de 23 Centros de Salud municipales ubicados en las zonas oeste, y algunos sectores de las zonas centro y noroeste de la ciudad de Rosario.

Posee una capacidad total de 60 camas de internación a cargo del Servicio de Clínica Médica, distribuidas en las salas I, II y III.

Cuenta con 6 habitaciones de aislamiento respiratorio: cuatro destinadas a pacientes con tuberculosis pulmonar confirmada y dos para casos sospechosos; el resto son habitaciones compartidas por dos o tres pacientes distribuidos por sexo.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes mayores de 14 años, de ambos sexos, que se internaron una o más veces
- Diagnóstico de infección por VIH
- Cuadro clínico compatible de PJP confirmada por PCR o tinción

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes en los que no se pudo arribar al diagnóstico de PJP por PCR, tinción o falta de recolección de la muestra de esputo.
- Pacientes con historia clínica incompleta o faltante

Recolección de datos

Se recolectaron los datos de los pacientes, a partir de la búsqueda en los registros de laboratorio de las determinaciones de "Esputo para *Pneumocystis Jirovecii*", evaluando solamente aquellas cuyo resultado fue "Detectable" y análisis de Historias Clínicas durante el período establecido, que fueron sistematizadas mediante una ficha de recolección de datos de Microsoft Excel. Se tuvieron en consideración aquellos pacientes que tuvieron al menos una internación con diagnóstico de PJP.

En el análisis se estudiaron las características clínico-epidemiológicas de los pacientes, entre ellas, edad, sexo, días de internación, comorbilidades, estadio clínico de la infección por VIH, factores que se mencionan en la bibliografía como asociados a mayor incidencia de infección por PJP (candidiasis oral, neumonía bacteriana recurrente, abandono o fallo de la TARGA, episodio previo de PJP, desconocimiento del estado serológico previo), co-infecciones, evolución y mortalidad hospitalaria. (Anexo I)

Respecto a la carga viral, hasta el año 2016, la autorización para su realización debía ser solicitada por el infectólogo al Ministerio de Salud por correo postal y posteriormente se enviaban las muestras a Santa Fé. Este circuito tenía una duración de 4 meses, lo que retrasaba la obtención de dicho dato durante el período de internación. Motivo por el cual contamos con escasos datos de carga viral previos a 2016. A partir de ese año, esta autorización se obtiene por internet, lográndose los resultados en una semana.

Las muestras respiratorias son derivadas y procesadas en el laboratorio del Hospital de Niños "Víctor J. Vilela" de nuestra ciudad. Aquellas obtenidas por esputo, requieren ser fluidificadas y disgregadas; dicho proceso se realiza con perlas de vidrio y solución fisiológica. No se centrifuga. Por su parte, la muestra de lavado broncoalveolar se centrifuga para lograr concentrar el material respiratorio.

Luego se realiza el frotis, se tiñe con Azul de Toluidina y se lee la preparación con microscopio de luz con objetivo de 100x. Se informa si hay o no visualización de quistes de *Pneumocystis Jirovecii*. El procesamiento de las muestras se realiza en campana de flujo laminar para evitar la contaminación.

Desde el año 2014 se realiza, además de la tinción, biología molecular por PCR en tiempo real para el procesamiento de las muestras respiratorias. Si se logra detección por cualquiera de los dos métodos se informa como "detectable". Cuando estas pruebas resultaron negativas debido a la amplia evidencia que lo avala (97% y 100% de sensibilidad respectivamente), se suspendió el tratamiento empírico instaurado y se descartó el diagnóstico de PJP.

La realización del estudio fue avalada por el Comité de Docencia e Investigación del HIC. Se resguardó, además, durante toda la redacción, la confidencialidad de los datos de los pacientes. En ningún caso fueron revelados los datos personales o información que pudiera permitir la identificación de los pacientes incluidos en este estudio.

La investigación cumplió las normas éticas internacionales establecidas por la Declaración de Helsinki, informe Belmont y pautas del Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas.

VARIABLES

- a) Edad: expresada en años
- b) Sexo: Femenino – Masculino
- c) Valor de Linfocitos T CD4: < 200 cels/mm³ – entre 200 y 500 mm³ – >500 mm³
- d) Clasificación de estadio VIH: A1 – A2 – A3 – B1 – B2 – B3 – C1 – C2 – C3
- e) Carga viral: < 50 copias/ml o > a 50 copias/ml
- f) Número de internación: primera – segunda – tercera
- g) Días de evolución de síntomas: <7 días – entre 7 y 15 – >15 días
- h) Días totales de internación
- i) Comorbilidades: DBT – HTA – IRC – VHB – VHC – IC – ASMA – Otros
- j) Coinfecciones: TBC - Diarrea infecciosa - VHB – Bacteriemia - CMV
- k) Hábitos: Tabaquismo activo – Etilismo – Consumo de drogas ilícitas endovenosas o inhalatorias
- l) Disnea: SI – NO
- m) Tos seca: SI – NO
- n) Fiebre: SI – NO
- o) Oxemia: PaO₂ < 70 mmHg o > 70 mmHg
- p) LDH: <460mUI/ml - >460 mUI/ml
- q) Radiografía de tórax: Normal – Patológico patrón intersticial – Patológico patrón heterogéneo – patológico patrón consolidación
- r) Candidiasis oral: SI – NO
- s) Neumonía bacteriana recurrente: SI – NO
- t) Episodio previo de PJP: SI – NO
- u) Desconocimiento del estado serológico previo: SI - NO
- v) Abandono o falla del TARGA: SI – NO
- w) Profilaxis: SI - NO
- x) Evolución: Alta – derivación – óbito

DEFINICIONES

- Caso confirmado de neumonía por *Pneumocystis Jirovecii*: Paciente con cuadro clínico respiratorio compatible e identificación del microorganismo *Pneumocystis Jirovecii* en muestras respiratorias (esputo espontáneo, inducido o lavado broncoalveolar) a través de tinción o PCR.
- Estadio clínico de infección por VIH al momento de la internación: se tomó como referencia el sistema de clasificación utilizada por el CDC de 1993 ¹⁹. (Ver anexo II).
- Valor de Linfocitos T CD4: se registró el valor absoluto y se lo clasificó en rangos, siguiendo la clasificación del CDC pero haciendo la distinción de menor de 200 células debido a que el riesgo de infección por *Pneumocystis Jirovecii* se incrementa significativamente por debajo de este valor. Expresado en cels/mm³ obtenido por medio de contador hematológico Sysmex XT-1800i.
- Carga Viral: número de copias de ARN de VIH en sangre por ml cuantificado mediante PCR en tiempo real. Expresado como valor absoluto. Haciendo distinción si la misma es < a 50 copias/ml ya que dicho valor es el que utilizamos en la práctica clínica para definir carga viral indetectable, además indicativo de éxito virológico del TARV.
- Número de internación: Si es la primer, segunda o tercera internación que cursa el mismo paciente, con diagnóstico de PJP.
- Esputo espontáneo: es el método habitualmente utilizado en nuestra institución, consiste en recolectar una muestra de esputo sin procedimientos previos como nebulizaciones con suero salino.
- Candidiasis oral: infección de la mucosa oral por hongos la familia de la *Cándida spp.* Definida en su forma pseudomembranosa (muguet) por la visualización de placas blanquecino amarillentas en paladar, que se desprenden al raspado. Descripta en la historia clínica por el médico tratante
- Comorbilidades: Se detallan las más frecuentes, agrupando las menos frecuentes en la categoría "Otros": Diabetes, Asma, Infección por Virus de Hepatitis B, Infección por Virus de Hepatitis C, Hipertensión Arterial, Insuficiencia renal crónica. Descripta en la historia clínica por el médico tratante como enfermedad preexistente al momento del ingreso hospitalario.
- Coinfecciones: Aquellas infecciones diagnosticadas durante la misma internación en la que realizó diagnóstico de PJP (CMV, TBC, VHB, Diarrea infecciosa, bacteriemia). Descriptas en la historia clínica por el médico tratante.

- Tabaquismo activo: definido como el paciente que expresa un consumo actual igual o mayor a 10 paquetes/año. Registrado a través del cálculo de paquetes/año en la historia clínica de la institución.
- Alcoholismo: definido como una ingesta etílica referida mayor a 60gr/día en hombres y 40 gr/día en mujeres, consumo denominado como perjudicial según la OMS. Registrado en la historia clínica de la institución a través del cálculo de gr/alcohol día.
- Consumo de drogas inhalatorias o endovenosas: consumo de drogas ilícitas, detallado así en la historia clínica.
- Fiebre: Definida como temperatura axilar mayor o igual a 37.8°C medida por termómetro digital.
- Oxemia: Definida como presión parcial de O₂ en sangre arterial (PaO₂) obtenida mediante la realización de un estado ácido base (EAB) por punción arterial. Haciendo distinción entre >70 mmHg o < 70 mmHg ya que tiene implicancia terapéutica, para asociar o no de corticoides sistémicos.
- Neumonía bacteriana recurrente: Ocurrencia de dos o más episodios de neumonía en un año, referidos por el paciente en la anamnesis o en historias clínicas previas.
- Profilaxis para PJP: Definida como el cumplimiento de la indicación de realizar TMS trisemanal a dosis de 160/800 mg, en paciente con diagnóstico de HIV y un recuento de CD4 menor a 200 cel/mm³, para la prevención de la infección por *Pneumocystis Jirovecii*. Según lo registrado en la historia clínica.
- Abandono de la terapia antirretroviral: se consideró cuando el paciente abandonó el tratamiento por 6 o más meses consecutivos. Según el registro en la historia clínica
- Falla de la terapia antirretroviral: valor de carga viral superior a 1.000 copias/ml luego de 24 semanas de TARGA.
- Días de internación: número de días que el paciente permaneció en la institución hasta el momento del alta, abandono voluntario de la internación, óbito o derivación a otro efector para internación en unidad de terapia intensiva (UTI). Divido de manera arbitraria a los fines estadísticos, en < 10 días o > 10 días.
- Episodio previo de PJP: Si el paciente presentó o no, un diagnóstico previo de PJP, recabado en la anamnesis por el médico de internación o en historias clínicas previas

MÉTODOS ESTADÍSTICOS

Para responder a los objetivos planteados, la información obtenida de las historias clínicas, fue codificada en una planilla de Microsoft Excel. Se realizó un análisis descriptivo de los datos a través de tablas y gráficos. Se analizaron todas las variables incluidas en el estudio. Las variables continuas se resumen con la media y desvío estándar (DE) si cumplen el supuesto de normalidad o con la mediana y los cuartiles 1 (Q1) y 3 (Q3) si no se cumple dicho supuesto. Las variables cualitativas se expresaron como frecuencias absolutas y frecuencias relativas porcentuales.

Para analizar la asociación entre dos variables categóricas se empleó el test Chi-cuadrado o test de Fisher. Para analizar el supuesto de normalidad de las variables continuas se aplicó el test de Shapiro-Wilk. El análisis de los datos se realizó a través de las facilidades gráficas que ofrece Microsoft Office a través de Excel, y los cálculos de estadísticas para los test de hipótesis, así como su significación, fueron realizados a través del programa BM SPSS Statistics (versión 18).

En todos los casos se consideraron estadísticamente significativas las diferencias cuyo valor de p asociado a la prueba de contraste sea $< 0,05$.

RESULTADOS

Con el objetivo de describir las características clínicas y la evolución de pacientes con infección por el VIH, internados con diagnóstico de PJP en un hospital de segundo nivel de la ciudad de Rosario, se recolectó la información correspondiente a 39 pacientes que requirieron ingreso a sala de internación del "Hospital Intendente Carrasco" (HIC) de la localidad de Rosario, en el período comprendido entre el 1 de Enero de 2012 y el 31 de Mayo de 2020 y que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión establecidos.

Tabla 1: Distribución de los pacientes según sexo

Sexo	Frecuencia	Porcentaje
Femenino	10	26%
Masculino	29	74%
Total	39	100%

Se realizó el análisis retrospectivo de 39 (treinta y nueve) historias clínicas de pacientes con diagnóstico de neumonía por P. Jirovecii.

Respecto del sexo, 29 pacientes (74%) de los que participaron eran de sexo Masculino y 10 (26) de sexo femenino.

En cuanto a la edad, la media fue de 42 años (DE: 10,4), la mediana de días de internación fue de 8 días [$Q_1=5$ - $Q_3=12$] días. En el 90% de los pacientes (35), fue la primera hospitalización por neumonía por PJ.

Tabla 2: Distribución de los pacientes según comorbilidades

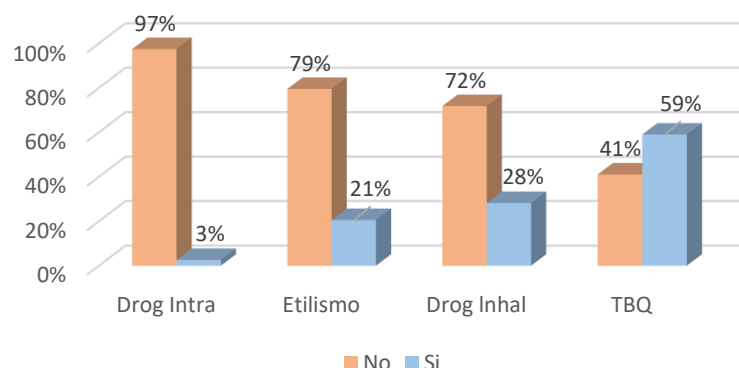
Comorbilidad (N=39)	N, %
HTA	1, 3%
ERC	1, 3%
Otros	1, 3%
DBT	2, 5%
Asma	2, 5%
VHB	3, 8%

HTA: Hipertensión Arterial. ERC: Enfermedad renal crónica. DBT: diabetes.

VHB: virus hepatitis B. Otros: Epilepsia, Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

Se estudiaron los pacientes según las comorbilidades que presentaban, distintas del VIH. Las comorbilidades más frecuentes en la población analizada fueron la infección crónica con HBV y la diabetes mellitus. El resto de las patologías analizadas se detallan en la tabla 2.

Gráfico 2: Distribución de los pacientes según hábitos tóxicos



Drogas intra: drogas intravenosas. TBQ: tabaquismo

También se estudiaron los distintos hábitos tóxicos que tenían las personas en estudio. En el gráfico 2 se puede ver que la mayoría de ellos 59% (23) eran tabaquistas activos, 28% (11) eran consumidores de drogas inhalatorias, 21% (8) etilistas, y sólo 3% (1 paciente) consumidor de drogas endovenosas.

Tabla 3: Factores predisponentes

	Si	No	Total
CD4<200	39 (100%)	0 (0%)	39 (100%)
Abandono trat	23 (92%)	2 (8%)	25 (100%)
Candidiasis oral	27 (69%)	12 (31%)	39 (100%)
Desconocimiento estado serolog	14 (36%)	25 (64%)	39 (100%)
Neumonía Bacteriana recurrente	4 (10%)	35 (90%)	39 (100%)
Episodio previo de PJP	4 (10%)	35 (90%)	39 (100%)

*Difiere del total por los 14 pacientes que desconocían su estado serológico al ingreso.

PJP: Neumonía por *Pneumocystis Jirovecii*

En la tabla 3 se presentan las entidades que fueron descriptas en la bibliografía como factores predisponentes para aumentar la incidencia de esta patología. Todos los pacientes del estudio tuvieron valores de CD4 menores a 200 cels/mm³. Del total de los pacientes, 92% (35) presentaba abandono del tratamiento antirretroviral al momento del ingreso hospitalario 69% (26)

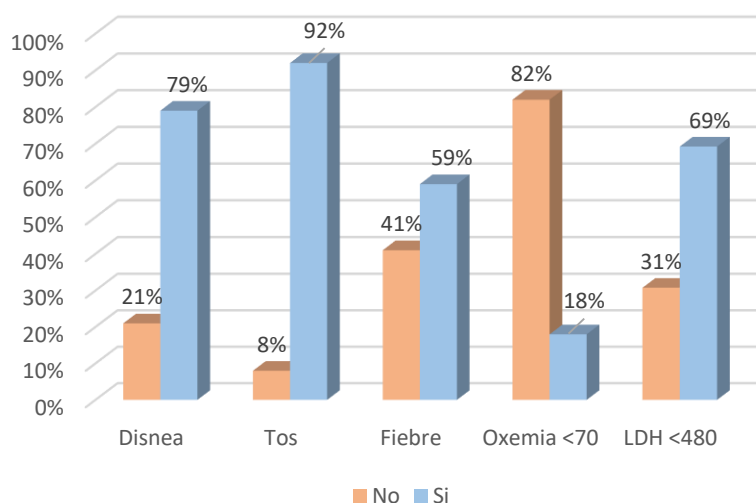
presentó Candidiasis Oral. El 36% (14) desconocía su estado serológico previo y el 10% (4) tuvo neumonía bacteriana recurrente y episodio previo de PJP.

**Tabla 4: Valoración del estado inmunológico:
Recuento de CD4 y Carga viral**

CD4		CV	
<=50	21 (54%)	<50.000	7 (44%)
51-200	18 (46%)	>50.000	9 (56%)
Total	39 (100%)	Total	16 (100%)

En base a los valores de laboratorio, para el análisis se decidió dividirlos de la siguiente manera, donde se observa que en base a CD4 la mayoría de los pacientes, 54% (21) cuenta con valores por debajo de 50 cels/mm³. No se encontraron pacientes con un recuento de CD4 que superara las 200 cel/mm³. En cuanto a CV, sólo se obtiene esta información para el 41% (16) de los pacientes, donde el 44% (7) cuenta con valores menores a 50.000 copias/ml. No se encontró en ningún paciente un recuento menor a 50 copias/ml (Tabla 4).

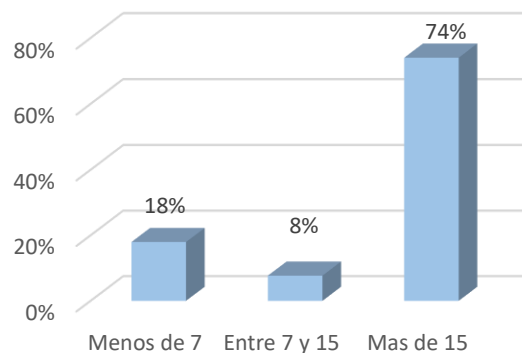
Gráfico 3: Síntomas y laboratorio al momento del ingreso a la internación



LDH: Lactato deshidrogenasa

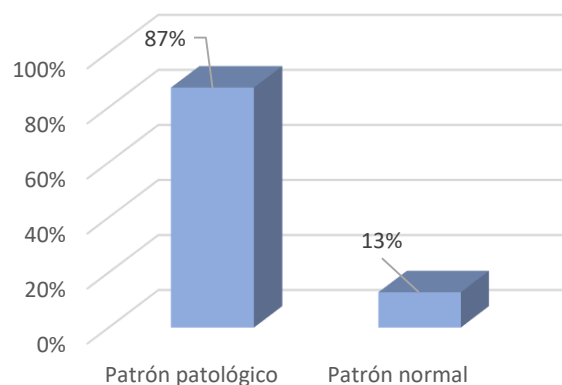
A continuación, se evalúan los síntomas que presentaban las personas en estudio (gráfico 3) al momento de la internación. Los más frecuentes fueron Tos 92% (36) y Disnea 79% (31). El 59% (5) de los pacientes presentó fiebre, el 69% (27) presentó valores de Lactato Deshidrogenasa mayor a 480 mUI/ml. El 82% (32) presentó una Oxemia menor a 70 mmHg.

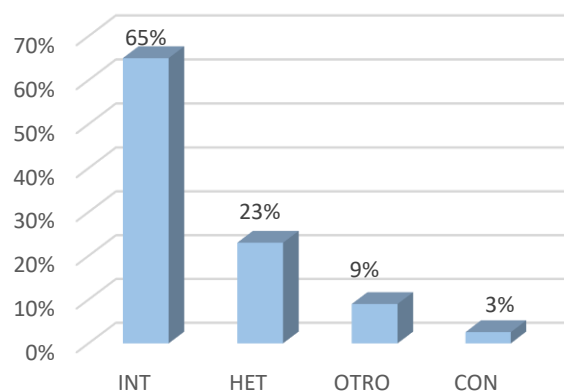
Gráfico 4: días de evolución desde el inicio de los síntomas



Respecto a los días de evolución del cuadro, 74% de los pacientes (29) presentaban un cuadro de más de 15 días de evolución de síntomas a su ingreso (Gráfico 4).

Gráfico 5: Patrón Radiografía de Tórax





INT: intersticial. HET: heterogéneo. CON: consolidación. Otro: cavitación, quistes.

Se realizaron radiografías de tórax a todos los pacientes. El 87% (34) de los pacientes presentó un patrón patológico y el resto 13% (5) presentó radiografía normal. De aquellas radiografías de tórax que presentaron alteraciones, 65% (22) se trató de patrón intersticial, 23% (8) de patrón heterogéneo, 9% (3) otras alteraciones (imagen de cavitación o quística) y sólo 1 paciente (3%) presentó un patrón de consolidación (gráfico 5).

Tabla 5: Profilaxis – TARGA

	Si	No	Total
Profilaxis	1 (3%)	38 (97%)	39 (100%)
TARGA	3 (8%)	36 (92%)	39 (100%)

TARGA: Terapia antirretroviral de gran actividad

En la tabla 5 se puede observar que, de los pacientes incluidos en este estudio, 97% (38) no se encontraba realizando profilaxis para PJP y 92% (36) no se encontraba realizando TARGA al momento del ingreso a la internación.

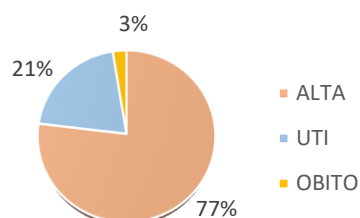
Tabla 6: Coinfecciones

	Si	No	Total
TBC	1 (3%)	38 (97%)	39 (100%)
CMV	2 (5%)	37 (95%)	39 (100%)
Diarrea	3 (8%)	36 (92%)	39 (100%)
Bacteriemia	4 (10%)	35 (90%)	39 (100%)
VHB	6 (15%)	33 (85%)	39 (100%)

TBC: Tuberculosis. CMV: Citomegalovirus. VHB: Virus hepatitis B

A continuación, se estudian las coinfecciones que se diagnosticaron durante la internación. En 1 paciente (3%) se diagnosticó Tuberculosis (TBC), en 2 pacientes (5%) se realizó diagnóstico de infección por Citomegalovirus (CMV) y en 6 (15%) de infección por Virus Hepatitis B

Gráfico 6: Evolución



La mayor parte de los pacientes 77% (33) fueron dados de alta. Uno de ellos falleció (3%) y los restantes 8 pacientes (21%) requirieron derivación a Unidad de Terapia Intensiva, todos ellos con diagnóstico de Insuficiencia respiratoria aguda.

Tabla 7: Relación entre factores de riesgo y evolución de PJP

Comparación	P-Value
Sin TARGA vs. Evolución	0,691
Candidiasis Oral vs. Evolución	0,693
Desc. Est. Serol.Previo vs. Evolución	0,854
Neum. Bact. Recurr. vs. Evolución	0,924
PJP Previo vs. Evolución	0,924
CD4 vs. Evolución	0,023
CV vs. Evolución	0,465
Radiog. Vs Evolución	0,572

P-Value: probabilidad observada obtenida a partir del test Chi-Cuadrado

Relación entre los factores de riesgo, variables de laboratorio y radiografía, con el desenlace del paciente.

Para realizar este análisis, se reclasifica la variable "Evolución" de la siguiente manera: Pacientes dados de alta – Pacientes no dados de alta (en esta categoría se incluyeron los óbitos y los derivados a unidad de terapia intensiva)

Se puede afirmar que existe relación entre el valor absoluto de CD4 y la evolución del cuadro clínico (P-value< 0,05).

Tabla 8: Relación entre días de internación y variables de laboratorio – días de internación y radiografía patológica

Comparación	P-Value
Días Internac. vs. CD4	0,691
Días Internac. vs. Oxemia	0,925
Días Internac. vs. LDH	0,418
Días Internac. vs. Radiografía Patológica	0,895

P-Value: probabilidad observada obtenida a partir del test Chi-Cuadrado

Se decidió estudiar, sólo en aquellos pacientes dados de alta, si existe relación entre las variables de laboratorio estudiadas (LDH> 480 mUI/ml, oxemia < 70 mmHg, CD4 <50 cel/mm³), presentar una radiografía patológica y la

estancia prolongada en internación. Para realizar este análisis, se reclasifica la variable "Días de internación" de la siguiente manera: ≤ 10 días – > 10 días.

Ninguna de las variables estudiadas (recuento de CD4, Oxemia, valores de LDH o radiografía patológica) demostró tener relación con los días de internación por esta patología. Se resume dicho análisis en la tabla 8.

DISCUSIÓN

La neumonía por *Pneumocystis Jirovecii* continúa siendo una de las infecciones oportunistas más frecuentes en pacientes con infección por VIH. El presente estudio tuvo como objetivo principal, describir las características clínico – epidemiológicas de pacientes con PJP en nuestra población de pacientes con infección por VIH.

La prevalencia de esta infección fue mayor en varones de mediana edad (media de 42 años) datos que se acercan a los reportados ampliamente en la bibliografía nacional e internacional ^{20, 21, 22, 23}.

En los resultados de este trabajo se pudo observar que el porcentaje de pacientes que se encontraba realizando TARGA era el equivalente al 8% de los pacientes del estudio (3), una cifra menor a la observada en otros trabajos como el metaanálisis de Wills N, et al.²⁴ con valores de 26%; aunque muy cercana a cifras mencionadas en el trabajo similar y anterior realizado en nuestra institución desde 2009 a 2012, donde ningún paciente de los incluidos en el estudio, se encontraba realizando TARGA ¹⁸. En cuanto a la profilaxis con TMS, en el presente trabajo se encontró un paciente que se encontraba realizando la misma, en contraste con el metaanálisis realizado en África, que incluyó 3723 pacientes con diagnóstico de PJP, donde se relevó que el 38% se encontraba realizando profilaxis.

De estos datos, podría derivarse que la escasa adherencia a los tratamientos, es también extrapolable a la falta de adherencia a la profilaxis en nuestra población.

En relación a la duración del cuadro clínico al momento de la consulta, se halló en el presente estudio que la mayoría presentó un cuadro mayor o igual a 15 días de evolución, similar a lo descrito en otros trabajos internacionales como el de Quiñones y Cerón et.al. respectivamente que reportan una media de duración de 14 días. ^{20, 25}. Dicho cuadro presentó como signo sintomatología más frecuente: disnea progresiva, tos seca y fiebre, coincidente con los trabajos evaluados. En lo que respecta a los valores de oxemia al ingreso hospitalario, se encontró un 82% de pacientes con valores menores a 70 mmHg, lo que concuerda con lo hallado en la bibliografía consultada ²⁶.

Al respecto de los hallazgos radiológicos, similar a lo descrito en una revisión sistemática de Wills et.al.²⁴ que evaluó las características en radiografía de tórax de pacientes con PJP, el patrón radiológico más frecuente fue el infiltrado intersticial en un 60% de los pacientes. El 13% de los infectados, presentó una radiografía sin alteraciones. Por otro lado en ambos trabajos, las cavidades, lesiones quísticas o derrame pleural fueron poco frecuentes de observar (8%). Estos hallazgos posiblemente traducen la fisiopatología de la infección por PJP en los pacientes con VIH, en la cual se produce inflamación en la unión intersticio-alveolar debido al trofismo de *Pneumocystis Jirovecii*, lo cual a su vez puede explicar por qué la afectación pleural es inusual ²⁴.

Como hallazgo de laboratorio el nivel de LDH mayor a 460 mUi/ml, se encontró elevado en un 70% de nuestros pacientes, coincidente con la bibliografía internacional. Esto permitiría pensar dicho valor como sugestivo de infección por PJ en pacientes con cuadro clínico compatible ²⁷.

Respecto del recuento de CD4, la totalidad de los pacientes presentó valores menores de 200 cel/mm³. De los cuales el 53% presentaba valores

inferiores a 50 cel/mm³. Cifras similares a las descritas en el trabajo anteriormente realizado en nuestra institución donde un 80% presentó cifras menores a 200 ¹⁸. En el presente estudio, se encontró una relación estadísticamente significativa entre el recuento de CD4 y la severidad del cuadro clínico, como fuera reportado en el estudio conducido por Epling et.al.²⁸

Al respecto de los hábitos tóxicos, nuestro trabajo encontró un elevado porcentaje de fumadores activos, al igual que lo descrito en trabajos previos ^{21, 22}. Donde además se describió como factor de riesgo asociado para colonización por PJ, posiblemente en relación al deterioro del clearance mucociliar y la inflamación de la vía aérea. Por otro lado, el alcoholismo y el uso de drogas inhalatorias no fue un parámetro evaluado en la bibliografía consultada.

Los resultados de esta investigación muestran una elevada proporción de pacientes con antecedentes como candidiasis oral o desconocimiento del estado serológico previo, que coincide con lo reportado en la bibliografía donde, además, se describen como factores predisponentes para el desarrollo de esta infección ²⁹.

La coinfección hallada con mayor frecuencia fue la infección por VHB (6 pacientes del estudio), en contraste con la bibliografía internacional que muestra a las coinfecciones respiratorias como las más frecuentemente encontradas, descritas hasta en el 25% de los pacientes con PJP ²⁴. En el estudio Epling et.al.²⁸, se encontró como la infección concurrente más frecuente, la producida por CMV. La alta frecuencia de la coinfección HIV-HBV podría explicarse por la histórica trayectoria del Hospital Carrasco como centro de referencia regional para el abordaje de patologías infecto-contagiosas.

En lo que respecta a la mortalidad asociada, se registró un fallecimiento por insuficiencia respiratoria. Sin embargo, existieron 8 pacientes que debieron ser derivados para cuidados críticos, resultando en un sesgo para la correcta interpretación de la mortalidad.

Como limitaciones, debemos considerar que se trata de un trabajo con un N de la muestra de pacientes bajo (39), lo cual no permitió obtener conclusiones estadísticamente significativas, por lo cual sería de importancia poder ampliar la muestra para obtener resultados extrapolables. Además, sólo fueron evaluadas las historias clínicas de los pacientes que cursaron internación en nuestro efector que corresponde a un segundo nivel de atención, lo cual determina que los pacientes de este estudio no se encontraban, en su mayoría, críticamente enfermos a su ingreso (Sesgo de selección). A su vez, por este mismo motivo, el método de imagen utilizado en la evaluación de la totalidad de los pacientes fue la radiografía de tórax, no contando en ningún caso con realización de tomografía de tórax.

Debe mencionarse también que, por tratarse de un trabajo retrospectivo, está expuesto a sesgos del observador, debido a que el investigador recolecta datos de una fuente indirecta (como es la historia clínica).

Por último mencionar, que los pacientes presentaron durante la internación algunas interurrencias no relacionadas con la evolución de la infección por PJP, lo cual dificulta la interpretación de variables como los días de internación y la mortalidad (sesgo de información)

CONCLUSIÓN

Los resultados del presente estudio coinciden en su mayoría con los reportados en la bibliografía internacional. Si bien en la era pre TARGA la mortalidad de esta infección ascendía a 37%, disminuyendo en la actualidad al 10% según reportes en la bibliografía, la neumonía por *Pneumocystis Jirovecii* continúa siendo la infección oportunista más frecuente en pacientes con VIH.

Se refuerza así, la importancia de la sospecha clínica ante un cuadro respiratorio subagudo, caracterizado por tos seca, disnea progresiva y fiebre, en un paciente con diagnóstico de infección por VIH y los mencionados factores de riesgo.

Se destaca a su vez, la importancia de conocer el recuento de CD4 al momento del diagnóstico de PJP, a los fines de predecir la evolución del cuadro clínico, ya que su relación demostró ser estadísticamente significativa.

A su vez, enfatiza la importancia de la realización de profilaxis en individuos con un recuento de CD4 menor a 200 cel o el hallazgo de candidiasis oral.

BIBLIOGRAFÍA

1. Oliva E, Sanchez M. Recomendaciones sobre el manejo de infecciones oportunistas en pacientes con infección por HIV [Internet]. Comisión de SIDA y ETS; 2016. Disponible en: <https://www.sadi.org.ar/guias-recomendaciones-y-consensos/item/392-recomendaciones-sobre-el-manejo-de-infecciones-oportunistas-en-pacientes-con-infeccion-por-hiv>
2. Calderón E, De Armas Y, Capó de Paz V. Pneumocystis Jirovecii: cien años de historia. Rev cubana med trop. 2011; 63(2):97-116
3. Mandell, Douglas J, Bennett JE. Enfermedades infecciosas: principios y prácticas. 8a ed. Madrid: Elsevier; 2015.
4. Sax P, Bartlett J, Mitty J. Clinical presentation and diagnosis of Pneumocystis pulmonary infection in HIV-infected patients [Internet]. Uptodate; 2018.
5. Calderón E, Armas Y, Panizo M, Wissmann G. Pneumocystis jirovecii pneumonia in Latin America: a public health problem? Expert Rev Anti Infect Ther. 2013;11(6):565-70.
6. Kaplan J, Benson C, Holmes K, Brooks J, Pau A, Masur H. 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):1-94.
7. NCPUN. Neumonía por Pneumocystis carinii en pacientes con SIDA [Internet]. Buenos Aires: Medicina Buenos Aires; 1999 [citado 2024 oct 20]. Disponible en:https://www.medicinabuenosaires.com/demo/revistas/vol59-99/2/v59_n2_187_194.pdf
8. Briel, M., Boscacci, R., Furrer, H., & Bucher, H. C. (2005). Adjunctive corticosteroids for *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with HIV infection: A meta-analysis of randomised controlled trials. *BMC Infectious Diseases*, 5, Article 101. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-5-101>
9. Boiselle, P. M., Tocino, I., Hooley, R. J., Pumerantz, A. S., Selwyn, P. A., Neklesa, V. P., & Lange, R. C. (1997). Chest radiograph interpretation of *Pneumocystis carinii* pneumonia, bacterial pneumonia, and pulmonary tuberculosis in HIV-positive patients: Accuracy, distinguishing features, and mimics. *Journal of Thoracic Imaging*, 12(1), 47–53. <https://doi.org/10.1097/00005382-199701000-00007>
10. Peggy O, Fuentes D. Métodos diagnósticos tintoriales para Pneumocystis jirovecii. Bol Microbiol. 2011;26:29-24.
11. Rodiño J, Rincón N, Aguilar J, Rueda Z, Herrera M, Vélez L. 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.
12. Panizo M, Alarcon V, Reviakina V. Evaluación de la técnica de PCR anidada para el diagnóstico de Pneumocystis jirovecii. Rev Soc Venez Microbiol. 2009;29(2):136-9.
13. Cortés-Télles A, Hernández F, Peña Miraba E. Neumonía por Pneumocystis jirovecii en pacientes con VIH. Neumol Cir Tórax. 2011;70(3):165-71.

14. ONUSIDA. Hoja informativa: últimas estadísticas sobre el estado de la epidemia del SIDA [Internet]. 2019. Disponible en: <https://www.unaids.org/es/resources/fact-sheet>
15. Contigiani, M. F., Sánchez López, J. M., Laurito, C. M., Vergara Parra, A. B., Lugo Argüello, N. N., & Cuenya, L. (2022). Conocimiento sobre VIH-sida en población general de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires y su vinculación con variables sociodemográficas. *Psocial*, 8(1). <https://www.redalyc.org/journal/6723/672371222009/html/>
16. Adaszko A, Aquila S, Ayma A, De Simone G, Enz P, Kaynar V. Boletín sobre el VIH, SIDA e ITS en la Argentina [Internet]. 2019. Disponible en: http://www.msal.gob.ar/images/stories/bes/graficos/0000001754cnt-boletin-epidemiologico-2019_vih-sida-its.pdf
17. Aronson H, Lavarello D, Befani J, Uboldi A, Chumpitaz A, Galván N. Boletín epidemiológico [Internet]. Comité Provincial de ETS y SIDA; 2019. Disponible en: <http://www.santafe.gob.ar/index.php/web/content/view/full/233739>
18. Piana L, Jaimet M. Neumonía por *Pneumocystis jirovecii* en pacientes con VIH/SIDA [Internet]. 2012. Disponible en: <http://www.clinica-unr.com.ar/Posgrado/graduados.php>
19. Centers for Disease Control and Prevention. (1992). 1993 Revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. Morbidity and Mortality Weekly Report, 41(RR-17), 1–19. <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00018871.htm>
20. Cerón I, Rabagliati R. Características clínicas, diagnósticas y pronósticas de pacientes con neumonía por *Pneumocystis jirovecii* en individuos infectados por el virus de inmunodeficiencia humana e individuos inmunocomprometidos por otras causas. *Rev Chil Infectol*. 2014;31(4):417-24.
21. Enomoto T, Azuma A, Kohno A, Kaneko K, Saito H, Kametaka M, et al. Differences in the clinical characteristics of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in immunocompromized patients with and without HIV infection. *Respirology* [Internet]. 2010;15(1):126–31. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1440-1843.2009.01660.x>
22. Morris A, Kingsley LA, Groner G, Lebedeva IP, Beard CB, Norris KA. Prevalence and clinical predictors of *Pneumocystis* colonization among HIV-infected men. *AIDS*. 2004 Mar 26;18(5):793-8.
23. Rey A, Losada C, Santillán J, Fiorentini F, Schiaffino M, Peroni HJ, et al. Comparación de infecciones por *Pneumocystis jirovecii* en pacientes con y sin diagnóstico de infección por VIH. *Rev Chilena Infectol* [Internet]. 2015;32(2):175-80. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4067/s0716-10182015000300006>
24. Wills NK, Lawrence DS, Botsile E, Tenforde MW, Jarvis JN. The prevalence of laboratory-confirmed *Pneumocystis jirovecii* in HIV-infected adults in Africa: a systematic review and meta-analysis. *Med Mycol* [Internet]. 2021;59(8):802-12. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/mmy/myab002>
25. Quiñonez JE. Neumonía por *Pneumocystis jirovecii*; perfil clínico y métodos diagnósticos en pacientes con el virus de insuficiencia humana

- como factor de riesgo, del Hospital José Daniel Rodríguez Maridueña de Guayaquil del periodo del 2017 [tesis]. Guayaquil: Universidad de Guayaquil, Facultad de Ciencias Médicas, Carrera de Medicina; 2018
26. Chen YH, Fang XY, Li YT, Liu YL, Hang YP, Xiao YP, Cao XW, Zhong QS, Hu LH. Characterization of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia at three tertiary comprehensive hospitals in southern China. *Braz J Microbiol.* 2020 Sep;51(3):1061-1069. doi: 10.1007/s42770-020-00277-2. Epub 2020 May 3.
 27. Soni A, Soni M, Choudhury A, et al. (1-3)-beta-D-glucan in association with lactate dehydrogenase as biomarkers of *Pneumocystis pneumonia* (PcP) in HIV-infected patients. *Clin Microbiol Infect.* 2014;20(4):359-65. doi: 10.1111/1469-0691.12320.
 28. Epling BP, Manion M, Sirajuddin A, Laidlaw E, Galindo F, Anderson M, et al. Long-term outcomes of patients with HIV and *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in the antiretroviral therapy era. *Open Forum Infect Dis* [Internet]. 2023
 29. Gottlieb MS, Schroff R, Schanker HM, Weisman JD, Fan PT, Wolf RA, Saxon A. *Pneumocystis carinii* pneumonia and mucosal candidiasis in previously healthy homosexual men: evidence of a new acquired cellular immunodeficiency. *N Engl J Med.* 1981 Dec 10;305(24):1425-31. doi: 10.1056/NEJM198112103052401.

ANEXO

ANEXO I

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

EDAD:

SEXO: FEMENINO – MASCULINO - OTRO

DIAS TOTALES DE INTERNACIÓN:

NÚMERO DE INTERNACIÓN POR PJP: PRIMERA – SEGUNDA - TERCERA

HÁBITOS: TABAQUISMO ACTIVO – ETILISMO – CONSUMO DROGAS ILICITAS INHALATORIAS O ENDOVENOSAS

COMORBILIDADES:

	SI	NO
Hipertensión arterial		
Diabetes		
Insuficiencia Renal Crónica		
Insuficiencia cardíaca		
Infección Virus Hepatitis B y C		
Asma		
Otros		

ESTADIO VIH

- CATEGORIA CLINICA CDC
- CD4: <200 cél/mm³ – 200-500 cél/mm³- >500 cél/mm³
- CARGA VIRAL: < 50.000 Copias/ml - > 50.000 copias/ml

FACTORES DE RIESGO PARA PJP

	SI	NO
CD4 < 200 cél/mm ³		
Candidiasis oral		
Episodio previo de PJP		
Neumonía bacteriana recurrente		
Desconocimiento de estado serológico		
Abandono o fallo de TARGA		

COINFECCIONES

	SI	<u>NO</u>
TBC		
Diarrea infecciosa		
CMV		
VHB		

Bacteriemia		
-------------	--	--

CLÍNICA – LABORATORIO

DISNEA: SI - NO

TOS SECA: SI - NO

FIEBRE: SI - NO

OXEMIA: PaO₂ <70 mmHg - PaO₂ >70 mmHg

LDH: <460 mUI/ml - > 460 mUI/ml

DÍAS DE EVOLUCIÓN DEL CUADRO: < 10 DÍAS - > 10 DÍAS

RX TÓRAX:

- PATOLÓGICA → PATRÓN INSTERTICIAL - HETEROGENEO - CONSOLIDACION
- NORMAL

PROFILAXIS PREVIA: SI - NO

TARGA PREVIO: SI - NO

EVOLUCIÓN: ALTA HOSPITALARIA – DERIVACIÓN – ÓBITO – ABANDONO VOLUNTARIO

ANEXO II

CLASIFICACION VIH – CDC 1994

Categorías según CD4	Categorías clínicas		
	A Asintomático, o LPG (*) o infección aguda	B Infección sintomática no A no C	C Condiciones indicadoras de SIDA
1) > 500 cel/mm ³	A1	B1	C1
2) 200 – 499 cel/mm ³	A2	B2	C2
3) < 200 cel/mm ³	A3	B3	C3

(*) LPG: Linfadenopatía persistente generalizada: adenopatías de 1 cm de diámetro o mayores en dos o más cadenas extrainguinales durante más de 3 meses.