

Neumonía por *Pneumocystis carinii* en pacientes no trasplantados, sometidos a tratamiento prolongado con esteroides. Importancia de la profilaxis con cotrimoxazol

P. Rodríguez, I. Lorenzo, L. Inchaústigui y M. L. Rodríguez

Servicio de Nefrología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.

Señor director:

La neumonía por *Pneumocystis carinii* (NPC) constituye una grave infección oportunista, que aparece, con relativa frecuencia, en pacientes inmunodeprimidos¹. Ha sido ampliamente descrita su asociación al síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA); sin embargo, existen otras patologías distintas al SIDA, que también pueden favorecerla²⁻⁵. En la mayor parte de estos casos, se trata de pacientes sometidos a tratamiento esteroideo. Por otro lado, es también conocida la eficacia y seguridad del trimetoprim-sulfametoxazol (T-Sx) o cotrimoxazol, en la profilaxis primaria de la NPC^{6,7}.

En los últimos meses, hemos diagnosticado dos casos de NPC, en pacientes no trasplantados, que por presentar distintas enfermedades inmunológicas, seguían tratamiento esteroideo. Ninguno de ellos había recibido profilaxis con T-Sx. La gravedad de esta infección, con elevada morbi-mortalidad, y lo que es más importante, la facilidad con que podrían haberse prevenido mediante una adecuada quimio-profilaxis, justifica esta carta:

Caso 1: Varón de 52 años, diagnosticado dos meses antes de LES y desde entonces en tratamiento con prednisona (1 mg/kg durante el primer mes y, posteriormente, pauta progresiva de descenso). Acude a urgencias refiriendo fiebre elevada, tos, expectoración blanquecina y disnea de mínimos esfuerzos. En la analítica presentaba hipoxemia, hipocapnia, leucocitosis, linfopenia y elevación de la enzima lactato deshidrogenasa (LDH). La radiografía de tórax mostraba

un infiltrado intersticial bilateral. Los hemocultivos y las baciloscopias de esputo fueron negativos. Se realizó lavado broncoalveolar (LBA) que demostró la existencia de *Pneumocystis carinii*. Dos días después del tratamiento con T-Sx quedó asintomático.

Caso 2: Paciente de 70 años, diagnosticado seis meses antes de púrpura de Schönlein-Henoch. Debutó con insuficiencia renal aguda oligoanúrica y síndrome nefrótico, siendo tratado con metilprednisolona (tres dosis de 500 mg) y posteriormente con prednisona oral (1,5 mg/kg durante un mes). Tras iniciarse pauta descendente del tratamiento esteroideo, presentó deterioro de la función renal. Se aumentó nuevamente la dosis y se asoció ciclofosfamida oral. Diez semanas después acude a urgencias refiriendo fiebre elevada y disnea de reposo. La radiografía de tórax mostró un infiltrado intersticial bilateral. En las horas siguientes presentó severa insuficiencia respiratoria. Trasladado a la unidad de cuidados intensivos, se inició tratamiento empírico con antibióticos de amplio espectro, T-Sx y tuberculostáticos. Los hemocultivos y el cultivo del catéter telescópado resultaron negativos. El LBA fue positivo para citomegalovirus (CMV). Se realizó biopsia pulmonar transbronquial, en donde se evidenciaron quistes de *Pneumocystis*. A pesar del tratamiento con pentamidina y ganciclovir, sufrió un rápido deterioro hemodinámico y severo distrés respiratorio que le llevó a la muerte.

El *Pneumocystis carinii* es un germen oportunista recientemente ubicado en el grupo de los hongos⁸, cuyo hábitat natural es el pulmón. Determina la aparición de una neumonía en pacientes con defecto inmunitario, fundamentalmente de la inmunidad celular. Cada vez es mayor el número de casos descritos en pacientes inmunodeprimidos por causas distintas al SIDA: neoplasias, enfermedades inflamatorias⁵ y trasplantados, en quienes, habitualmente, aparece precedida de infecciones por otros gérmenes oportu-

Correspondencia: Dra. P. Rodríguez Benítez.
Servicio de Nefrología.
HGU Gregorio Marañón.
c/ Dr. Esquerdo, 46.
28007 Madrid.

nistas, fundamentalmente CMV⁴. Con frecuencia, está asociada al uso de tratamientos inmunosupresores, siendo los esteroides, seguidos de los citotóxicos, los más frecuentemente implicados^{2,3}. Analizando distintas series de NPC en pacientes inmunodeprimidos, sin SIDA, parece ser el tratamiento sistémico y prolongado con esteroides el principal factor asociado con su desarrollo. En la serie de Steven y cols.², que incluye a 116 pacientes sin SIDA, diagnosticados de NPC, más del 90% habían recibido tratamiento esteroideo en el mes previo al diagnóstico. Resultados similares se presentan en otras series^{3,5}. Existe gran variabilidad respecto a la dosis y duración del tratamiento esteroideo. En la serie referida², la dosis media era de 30 mg de prednisona/día y la duración media del tratamiento doce semanas (un 25% de los pacientes recibían dosis inferiores a 16 mg/día, con una duración media de tratamiento inferior a ocho semanas). Los factores involucrados en la asociación NPC-tratamiento esteroideo, son el empleo de dosis altas y continuadas de esteroides, el uso en forma de pulsos y la reducción brusca del tratamiento. A diferencia de lo que ocurre en pacientes con SIDA^{9,10}, en los pacientes sin SIDA, el tratamiento esteroideo constituye el principal factor precipitante y la retirada brusca del mismo condiciona el empeoramiento de los síntomas respiratorios y de la hipoxemia.

El mecanismo por el que los corticoides promueven la aparición de esta neumonía es, probablemente, la disminución en el número relativo de linfocitos CD4, tanto en sangre como a nivel pulmonar^{11,12}. No está claro si también produce alteraciones en los macrófagos pulmonares.

Como ocurrió en nuestro segundo caso, con frecuencia se asocia a otras infecciones oportunistas, 35-38%, según las series consultadas^{2,3}, siendo el CMV, seguido de la candida, los más frecuentemente implicados.

Su mortalidad es alta, oscilando entre el 35-40% en los casos no SIDA^{2,10}. Los factores asociados a una mayor mortalidad son la existencia de una infección pulmonar concomitante y la insuficiencia respiratoria severa, con necesidad de ventilación mecánica. En la serie de M. Sandra y cols.³, a diferencia de otras series, también aparecía el uso de agentes citotóxicos, ciclofosfamida, como factor asociado. La supervivencia era mayor en pacientes trasplantados y en aquellos tratados con dosis bajas de esteroides, en el momento del diagnóstico. No encontró relación, estadísticamente significativa, con la duración del tratamiento esteroideo.

Entre los fármacos utilizados en la quimioprofilaxis del *Pneumocystis*, destaca el T-Sx como el más eficaz^{6,7}, siendo la dosis más frecuentemente empleada 160 y 800 mg de trimetoprim y sulfametoxa-

zol, respectivamente, tres veces por semana. Como segunda opción, puede emplearse dapsona o pentamidina en aerosol. La profilaxis ha sido ampliamente utilizada y demostrada su eficacia en pacientes con SIDA, leucemia y en trasplantados, pero no existen estudios acerca de otros pacientes inmunodeprimidos y con alto riesgo de NPC. Queremos hacer resaltar el hecho de que no ha sido descrito ningún caso de NPC en pacientes que hubieran recibido una adecuada quimioprofilaxis. Como conclusión y de acuerdo con otros autores^{2,3}, preconizamos el uso de quimioprofilaxis con T-Sx en todos los pacientes inmunosuprimidos por causa distinta al SIDA, en tratamiento sistémico y prolongado con esteroides, administrado a dosis altas, en pulsos o cuando se asocian otros tratamientos favorecedores para el desarrollo de NPC, como la ciclofosfamida.

BIBLIOGRAFIA

1. Bartlett MS, Smith JW: Pneumocystis carinii: an opportunist in immunocompromised patients. *Clin Microbiol Rev* 4: 137-149, 1991.
2. Steven H, Andrew H, Limper MD: Pneumocystis carinii pneumonia in patients without acquired immunodeficiency syndrome: associated illnesses and prior corticosteroid therapy. *Mayo Clin Proc* 71: 5-13, 1996.
3. Sandra M y cols.: Pneumocystis carinii pneumonia in patients without AIDS, 1980 through 1993. An analysis of 78 cases. *Arch Intern Med* 155: 2436-2441, 1995.
4. Moreno A, Vilardell J: Infecciones oportunistas en pacientes con trasplante renal. *Nefrología* 16: 291-301, 1996.
5. Godeau B y cols.: Pneumocystis carinii pneumonia in the course of connective tissue disease: report of 34 cases. *The Journal of Rheumatology* 21: 246-251, 1994.
6. Hughes WT, Rivera GK, Schell MJ, Thornton D, Lott L: Successful intermittent chemoprophylaxis for Pneumocystis carinii pneumonitis. *N Engl J Med* 316: 1627-1632, 1987.
7. Harris RE, McCallister JA, Allen SA, Barton AS, Baehner RL: Prevention of Pneumocystis pneumonia: use of continuous sulfamethoxazole-trimethoprim therapy. *AJDC* 134: 35-38, 1980.
8. Cushion MT y cols.: Cellular and molecular biology of Pneumocystis carinii pneumonia. *Int Rev Cytol* 131: 59, 1999.
9. Kovacs JA, Hiemenz JW, Macher AM y cols.: Pneumocystis carinii pneumonia: a comparison between patients with the acquired immunodeficiency syndrome and patients with other immunodeficiencies. *Ann Intern Med* 100: 663-671, 1984.
10. Gagnon S, Boota AM, Fischl MA, Baier H, Kirksey OW, La Voie L: Corticosteroids as adjunctive therapy for severe Pneumocystis carinii pneumonia in the acquired immunodeficiency syndrome: a double-blind, placebo-controlled trial. *N Engl J Med* 323: 1444-1450, 1990.
11. Walzer PD, LaBine M, Redington TJ, Cushion MT: Lymphocyte changes during chronic administration of and withdrawal from corticosteroids: relation to Pneumocystis carinii pneumonia. *J Immunol* 133: 2502-2508, 1984.
12. Shellito J, Suzara VV, Blumenfeld W, Beck JM, Steger HJ, Ermak TH: A new model of Pneumocystis carinii infection in mice selectively depleted of helper T lymphocytes. *J Clin Invest* 85: 1686-1693, 1990.