



Facultad de **Medicina**

GRADO EN MEDICINA

TRABAJO FIN DE GRADO

Pneumocystis jirovecii: mortalidad y factores de riesgo asociados

Pneumocystis jirovecii: mortality and associated risk factors

Autor: Moisés Bermúdez Aja

Director: Dr. Javier Pardo Lledias

Santander, Junio de 2024

ÍNDICE

ÍNDICE DE ABREVIATURAS.....	2
I. RESUMEN	3
II. ABSTRACT.....	4
III. INTRODUCCIÓN.....	5
1. Definición	5
2. Patogenia y factores predisponentes.....	5
3. Historia Epidemiología.	7
<i>Pneumocystis</i> en España:	7
4. Clínica.....	8
5. Diagnóstico.	9
Patrón radiológico:	10
Análisis microbiológicos:	10
Análisis de laboratorio:.....	12
6. Tratamiento y profilaxis.....	12
Tratamiento del episodio agudo de PJP:.....	13
Tratamiento profiláctico en pacientes VIH:	14
Tratamiento profiláctico en pacientes no VIH:	14
7. Factores pronósticos y mortalidad.....	15
IV. OBJETIVOS.....	17
V. METODOLOGÍA	18
VI. RESULTADOS	20
1. Características generales de la cohorte Valdecilla con PJP.	20
2. Evolución y factores de riesgo asociados a mortalidad en la cohorte Valdecilla.	26
3. Comparación entre la población VIH y No VIH en la cohorte Valdecilla.....	28
V. DISCUSIÓN	31
VI. CONCLUSIONES.....	36
VII. BIBLIOGRAFÍA	37
VIII. AGRADECIMIENTOS.....	40

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

- **PJ:** *Pneumocystis jirovecii*
- **PJP:** *Pneumocystis jirovecii* pneumonia
- **VIH:** Virus de la inmunodeficiencia humana
- **BAL:** Lavado broncoalveolar
- **BAS:** Aspirado broncoalveolar
- **TNF- α :** Factor de necrosis tumoral- α
- **IDCG:** Inmunodeficiencia combinada grave
- **CMV:** Citomegalovirus
- **MTX:** Metotrexato
- **MMF:** Micofenolato mofetilo
- **SIDA:** Síndrome inmunodeficiencia adquirida
- **TMP-SMX:** Trimetoprim- Sulfametoxazol
- **TARGA:** Tratamiento antirretroviral de gran actividad
- **DE:** Desviación estándar
- **OR:** Odds ratio
- **IC:** Intervalo de confianza
- **TAC/TC:** Tomografía computarizada
- **TCAR:** Tomografía computarizada de alta resolución
- **PCR:** Reacción en cadena de la polimerasa
- **LDH:** Lactato deshidrogenasa
- **PCR:** Proteína C reactiva
- **GPA:** Granulomatosis con poliangitis
- **HUMV:** Hospital universitario Marqués de Valdecilla
- **EPOC:** Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
- **CV:** Carga viral
- **ERC:** Enfermedad renal crónica
- **UCI:** Unidad de cuidados intensivos
- **TFG:** Trabajo fin de grado
- **TTO:** Tratamiento
- **DX:** Diagnóstico

I. RESUMEN

Introducción: La infección por *Pneumocystis jirovecii* es una enfermedad oportunista que afecta predominantemente a individuos con inmunosupresión. Tradicionalmente los pacientes afectados por este hongo eran aquellos con infección por VIH; sin embargo, en la actualidad, han aumentado los casos de PJP en pacientes con otros tipos de inmunosupresión.

Objetivos: Evaluar las características epidemiológicas y clínicas actuales de la neumonía por *P. jirovecii*. Estimar la mortalidad de la infección, así como los factores de riesgo asociados. Y determinar las diferencias en el perfil epidemiológico, clínico, radiológico y pronóstico de la PJP entre pacientes VIH y no VIH.

Metodología: Estudio observacional retrospectivo de los pacientes mayores de 18 años, que ingresaron en el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla entre el 1 de agosto de 2011 y el 31 de julio de 2022, codificados CIE-136.3 "Pneumocistosis".

Resultados: 52 de 123 pacientes codificados cumplían criterios diagnósticos, con una incidencia 1,5 casos/100.000 habitantes-año: 22 (42,3%) VIH positivos, mientras que 30 (57,7%) eran no VIH.

Se encontraron diferencias entre los pacientes con y sin VIH: la edad media fue mayor en el grupo no VIH ($p=0,004$), siendo con mayor frecuencia mujeres (OR 5,54; $p=0,012$) y presentando con mayor frecuencia una radiografía atípica (OR 5,10; $p=0,008$).

La tasa letalidad resultó del 23% y la atribuible a PJ 9,6%. Entre los factores de riesgo de mortalidad encontrados, presentar una enfermedad inmunomediada (OR 5,87; $p=0,015$) y como factor protector el haber recibido profilaxis primaria (OR 0,05; $p=0,050$).

Conclusiones: Existe un cambio epidemiológico asociado a la infección por PJ, siendo más frecuente en pacientes no VIH. El sexo mujer, la edad más avanzada y la presentación de radiografía de tórax atípica se asociaron a la infección por PJ en no VIH. La letalidad fue nula en VIH positivos, mientras que en no VIH continúa siendo alta, hallándose como factores asociados a mortalidad, presentar una enfermedad inmunomediada y la profilaxis primaria, este último como factor protector.

Palabras clave: *Pneumocystis jirovecii*, neumonía, VIH, mortalidad, inmunodepresión.

II. ABSTRACT

Introduction: *Pneumocystis jirovecii* infection is an opportunistic disease that affects immunosuppressed individuals. Traditionally, patients affected by this pathogen were those with HIV infection; however, cases of PJP have now increased in patients with other types of immunosuppression.

Objectives: To assess the current epidemiological and clinical features of *P. jirovecii* pneumonia. To estimate the mortality of the infection, as well as associated risk factors. And to determine the differences in the epidemiological, clinical, radiological and prognostic profile of PJP between HIV and non-HIV patients.

Methodology: Retrospective observational study of patients over 18 years of age admitted to the Hospital Universitario Marqués de Valdecilla between 1 August 2011 and 31 July 2022, coded ICD-136.3 'Pneumocystosis'.

Results: 52 of 123 patients coded met diagnostic criteria, with an incidence of 1.5 cases/100,000 person-years: 22 (42.3%) were HIV-positive, while 30 (57.7%) were non-HIV.

Differences were found between HIV and non-HIV patients: mean age was higher in the non-HIV group ($p=0.004$), being more often female (OR 5.54; $p=0.012$) and presenting more often an atypical radiography (OR 5.10; $p=0.008$).

The fatality rate was 23% and lethality attributable to PJ was 9.6%. Among the mortality risk factors, presenting an immune-mediated disease (OR 5.87; $p=0.015$) and as a protective factor having received primary prophylaxis against PJ (OR 0.05; $p=0.050$).

Conclusions: There is an epidemiological shift associated with PJ infection, being more frequent PJP cases in non-HIV patients. Female sex, older age and atypical chest X-ray presentation were associated with PJ infection in non-HIV. Case fatality was zero in HIV-positive patients, while in non-HIV it remained high, with immuno-mediated disease and primary prophylaxis as factors associated with mortality, the last one as a protective factor.

Key words: *Pneumocystis jirovecii*, pneumonia, HIV, mortality, immunosuppression.

III. INTRODUCCIÓN

1. Definición.

Pneumocystis jirovecii es un hongo ascomiceto, patógeno oportunista extracelular, que produce neumonía en pacientes inmunodeprimidos (1).

Inicialmente *P. jirovecii* fue considerado un protozoo relacionado con el *Trypanosoma cruzi*, por su morfología, su resistencia a antifúngicos, así como su respuesta al tratamiento con pentamidina. Sin embargo, en la década de los 80 gracias a técnicas de secuenciación se demostró que era una levadura y se rebautizó como *P. jirovecii* en honor al parasitólogo sueco Otto Jirovec, quien describió los primeros casos en humanos (2).

Los *Pneumocystis* son hongos atípicos, ya que no crecen en medios de cultivos fúngicos, responden a agentes antiparasitarios y su pared celular contiene colesterol en vez de ergosterol lo que los hace resistentes a azoles y polienos (2).

En cuanto a la transmisión y el origen de la infección por *P. jirovecii*, es un tema debatido. Inicialmente, la hipótesis principal era la reactivación de una infección previa como resultado de la inmunosupresión. Esta teoría se basaba en evidencias serológicas en población pediátrica y en un estudio que encontró ADN del hongo en muestras de BAL (líquido de lavado broncoalveolar) hasta en 1 de cada 5 personas sanas (2).

Sin embargo, esta teoría se ha desechado debido nuevas evidencias, como la descripción de casos de reinfección con genotipos distintos después de una erradicación completa en brotes hospitalarios, o la existencia de variabilidad geográfica del genotipo. Estudios han demostrado que el genotipo presente en un episodio de infección corresponde con el lugar de residencia y no con el lugar de nacimiento. Todo esto sugiere que el principal mecanismo de infección es la transmisión persona a persona o por aerosoles (3).

2. Patogenia y factores predisponentes.

La entrada de *Pneumocystis* en el organismo se produce por inhalación de gotas de pequeño tamaño que son capaces de llegar a los alveolos donde se depositan, adhiriéndose principalmente al neumocito tipo I. Esta adhesión provoca cambios tanto en el microorganismo como en el huésped (4).

La principal defensa del huésped contra *Pneumocystis* la realizan los macrófagos alveolares que fagocitan y eliminan los microorganismos liberando mediadores inflamatorios tales como el factor de necrosis tumoral α (TNF- α) y sustancias oxidantes, aunque los macrófagos por si solos, sin la acción de linfocitos CD4, no pueden controlar la infección (4).

El microorganismo produce una lesión que causa un aumento de la permeabilidad alveolocapilar y alteraciones del surfactante como disminución de los fosfolípidos, estos cambios acaban provocando hipoxemia con aumento del gradiente alveolo-arterial de

oxígeno, alcalosis respiratoria y disminución de la difusión alveolar, así como disminución de la distensibilidad y la capacidad pulmonar total (5).

A la vez se produce una respuesta inflamatoria del hospedador contra la lesión provocada por *Pneumocystis* por la que aumentan los niveles de interleuquina-8 y el recuento de neutrófilos. Todas estas alteraciones pueden acabar provocando un cuadro compatible con el Síndrome de Distrés Respiratorio del Adulto (SDRA) (4).

En individuos sanos, la infección es controlada por el sistema inmunitario, pero en aquellos con alteraciones de la inmunidad, especialmente con recuentos bajos de células T CD4, el microorganismo puede replicarse sin control, dando lugar al desarrollo de neumonía por *P. jirovecii* (6).

Los defectos en la inmunidad humoral son factores predisponentes, ya que los anticuerpos actúan como opsoninas en el proceso de eliminación del microorganismo. Respecto a la insuficiencia de inmunidad celular siempre se ha considerado el principal factor predisponente para el desarrollo de pneumocistosis, siendo fundamental el funcionamiento de los linfocitos T CD4. También parece importante la correcta interacción de los linfocitos T con los de tipo B, además condiciones como la desnutrición proteica o un sistema inmune inmaduro también son relevantes para el desarrollo de enfermedad (5).

Tradicionalmente los huéspedes susceptibles se han clasificado en cuatro principales categorías (2):

- Defectos congénitos en la inmunidad de células T o B como IDCG (Inmunodeficiencia Combinada Grave) o síndrome de hiper-IgM.
- Defectos inducidos por terapias inmunosupresoras o quimioterapia, especialmente corticoesteroides.
- Defectos adquiridos por la infección por VIH, en la que *Pneumocystis* aparece como patógeno oportunista.
- Defectos adquiridos por malnutrición proteica en neonatos y lactantes.

Además, otros factores como preexistencia de patología pulmonar, la infección respiratoria previa o la coinfección con citomegalovirus pueden aumentar el riesgo de desarrollar neumonía por *Pneumocystis* (2).

A pesar de las diferencias entre estas cuatro categorías, debido a la baja incidencia de defectos congénitos de la inmunidad y de malnutrición infantil y para simplificar el estudio, se clasifican los enfermos de PJP en dos grupos fundamentales: pacientes VIH y pacientes no VIH.

En los pacientes infectados con VIH la depleción de linfocitos CD4 es el principal factor determinante para el desarrollo de pneumocistosis. Además, la propia infección por *Pneumocystis* estimula la replicación del VIH en el pulmón lo que puede acelerar la pérdida de CD4. Se produce un descenso de la respuesta Th1 con disminución de los niveles de citocinas como el interferón- α (INF- α). Además, el VIH también produce una

alteración en la función de los linfocitos NK y en la fagocitosis de *Pneumocystis* por los macrófagos alveolares. Todos estos efectos del VIH y por tanto el riesgo de desarrollar PJP aumenta notablemente cuando el recuento de CD4 baja de 200 cel./mm³, por lo que esté es el momento indicado para comenzar con la profilaxis primaria (5).

En cuanto a los pacientes sin VIH en estudios retrospectivos, como el llevado a cabo por el equipo noruego de S. Grønseth en el St. Olav's University Hospital (7), se han identificado condiciones predisponentes significativas para el desarrollo de neumonía por *P. jirovecii*. Entre estas condiciones destacan los tumores hematológicos, los trasplantes de órgano sólido, enfermedades inflamatorias y tumores sólidos. Si bien es cierto, que el factor común en la mayoría de estos pacientes es que reciben tratamiento con corticoesteroides, a una dosis media de 20-40mg/día de prednisona durante un promedio de 8-12 semanas, variando las dosis en función de la bibliografía (8), así como otros inmunosupresores como la Ciclofosfamida, el MTX, el MMF o anticuerpos monoclonales.

Tras un trasplante, los momentos de mayor riesgo de desarrollo de PJP son, los primeros 6 meses y en los periodos de mayor inmunosupresión como en los casos de rechazo agudo; sin embargo, esto parece estar cambiando a la vez que se producen cambios en los esquemas de profilaxis del paciente trasplantado (2).

3. Historia Epidemiología.

Pneumocystis jirovecii comenzó a tener relevancia clínica durante la Segunda Guerra Mundial, por entonces causaba brotes de neumonía en lactantes y niños en orfanatos de Europa (2). No fue hasta la década de los 80 con la llegada de la epidemia del VIH, que la infección por *Pneumocystis* se generalizó e incrementó su incidencia rápidamente, convirtiéndose en la principal enfermedad definitoria del SIDA, con una mortalidad hasta del 40% en aquel momento (9).

En las siguientes décadas se consiguió un importante descenso de la incidencia de PJP en países desarrollados gracias al descubrimiento de la profilaxis con Trimetoprim-Sulfametoxazol (TMP-SMX) y al diagnóstico y tratamiento precoz del VIH con la terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA). A principios de los 2000 los estudios reportaban una incidencia de PJP en pacientes con infección por VIH por debajo de 1 caso/100 personas-año (9).

Sin embargo, aunque la neumonía por *Pneumocystis* sigue siendo la principal enfermedad definitoria de SIDA en España, en los últimos años se ha notado un aumento en la asociación de la infección por este hongo con pacientes que presentan diferentes formas de inmunosupresión que no están relacionadas con el VIH (1).

Pneumocystis en España:

Respecto a la epidemiología actual en España, un estudio reciente realizado en Cantabria con datos entre 1997 y 2020 analizó 25.289 pacientes diagnosticados de *Pneumocystis* en España lo que resultó en una incidencia total de 2,36 casos por cada 100.000

personas-año, presentando País Vasco y Asturias la incidencia más alta y Castilla La Mancha la incidencia más baja; Cantabria tenía una incidencia de 2,28. La infección fue más frecuente en hombres y la media de edad fueron 45 años (1).

En este periodo el 72,3% de los pacientes con *Pneumocystis* tenían infección por VIH, mientras que el 27,7% no estaban coinfectados. Dentro de los no VIH los principales factores predisponentes son las neoplasias hematológicas (29,7%) como la leucemia linfoblástica y las neoplasias No-hematológicas (21,4%) principalmente broncopulmonares, seguidos de trastornos autoinmunes (14,9%) principalmente artritis reumatoide y pacientes con trasplante de órgano o tejido (8,7%). Estos últimos se han triplicado en las últimas décadas, seguramente debido al alto número de trasplantes que se realizan en España (1).

Pero en los últimos años se ha observado un cambio en la tendencia de la incidencia de PJP, la incidencia en pacientes con VIH continúa en descenso, sin embargo, se observa un aumento progresivo de la incidencia en pacientes inmunodeprimidos sin infección por VIH, especialmente en pacientes con neoplasias de órgano sólido (1). Esto se puede explicar por la aparición y generalización de nuevas inmunoterapias más potentes usadas en neoplasias, trasplantes y enfermedades reumatológicas, lo que conlleva un aumento de supervivencia y calidad de vida, pero también de la inmunosupresión que favorece el desarrollo de infecciones por patógenos oportunistas.

Por tanto, las características de los pacientes con PJP están cambiando, lo que puede resultar un desafío para el correcto diagnóstico, tratamiento y profilaxis de un grupo muy amplio y diverso de pacientes.

4. Clínica.

Las manifestaciones clínicas de la infección por *Pneumocystis* tradicionalmente se han descrito según la presentación en pacientes con VIH, con la tríada clásica que incluye (9):

- Disnea de esfuerzo progresiva o subaguda.
- Tos seca, no productiva.
- Fiebre o febrícula.

Además, es muy habitual la presencia de síndrome general con astenia, anorexia y pérdida de peso. De forma menos frecuente también se puede presentar con dolor torácico, expectoración o hemoptisis (2).

A la exploración física los pacientes suelen mostrar taquicardia y taquipnea, la auscultación suele ser anodina, aunque pueden presentarse crepitantes en algunos pacientes. En casos más graves pueden presentar tiraje intercostal, cianosis y disminución del nivel de conciencia (5).

Clásicamente en pacientes con VIH la presentación suele ser sutil al inicio y de instauración gradual habitualmente entre 2 y 5 semanas, aunque la evolución se puede modificar por diversos factores como la existencia de patología pulmonar previa, o por

la coinfección con CMV o micobacterias (10). También el uso de otras profilaxis distintas a TMP-SMX como la pentamidina en aerosol pueden retrasar o alterar la presentación clínica típica en pacientes VIH positivos (2). A pesar de que la presentación suele ser gradual, el deterioro clínico puede aparecer rápidamente (9).

Sin embargo, en los últimos años y con el cambio en el tipo de pacientes con neumocistosis, la presentación clínica descrita en los estudios también ha evolucionado, apareciendo diferencias en los pacientes con *P. jirovecii* del grupo sin VIH.

En los pacientes sin VIH, aunque los principales síntomas son comunes a los del grupo con VIH estos se presentan de una forma distinta. Normalmente tiene una instauración más aguda (alrededor de 5 días), la progresión es más rápida y presentan con menor frecuencia tos y disnea (9) a pesar de que la afectación pulmonar suele ser más severa con mayor hipoxemia y probabilidad de fallo respiratorio. También cabe destacar que un porcentaje nada desdeñable de este grupo de pacientes puede permanecer asintomático (2). Estas diferencias entre los dos grupos se reflejan también en un estudio del grupo francés de R. Lécuyer y I. Nahéma publicado en 2024 que mostró una marcada diferencia en la progresión de los síntomas de neumocistosis, siendo el tiempo medio desde el comienzo de los síntomas hasta la hospitalización de 9,8 ($\pm 20,7$) días en los pacientes sin VIH frente a los 29,2 días ($\pm 41,1$) de media en pacientes con VIH (8). Lo que refleja la mayor rapidez de instauración y progresión de los síntomas en los pacientes sin VIH que conlleva una búsqueda de atención sanitaria más temprana.

Hay que tener en cuenta que las diferencias encontradas en el grupo sin VIH pueden tener muchas variaciones en función del paciente, ya que en este grupo se engloban pacientes con tratamientos y patologías previas muy diversas y que presentan grados de inmunosupresión variables, mientras que el grupo con VIH es más homogéneo respecto a las características clínicas y terapéuticas (9).

Aunque es poco frecuente, también existe afectación extrapulmonar en la pneumocistosis. Clásicamente se ha descrito en pacientes con VIH avanzado que no reciben profilaxis o sólo reciban pentamidina en aerosol, y las localizaciones más frecuentes son ganglios, bazo, hígado, medula ósea, tiroides o suprarrenales, pudiendo producir masa tiroidea, pancitopenias o lesiones y calcificaciones en hígado y bazo (5).

5. Diagnóstico.

El diagnóstico de *P. jirovecii* y de la neumonía por *Pneumocystis* tiene varios pilares: La sospecha clínica, la radiología, los análisis clínicos y la microbiología que nos da el diagnóstico definitivo.

Las manifestaciones clínicas de la infección por *Pneumocystis* son muy inespecíficas y para confirmar el diagnóstico se requiere demostrar la presencia del hongo por técnicas microbiológicas (1).

Sin embargo, la sospecha clínica es esencial para poder iniciar un tratamiento empírico precoz (9). Por lo que se debe sospechar PJP en todo paciente con clínica respiratoria y fiebre que presenten algún tipo de inmunosupresión ya sea natural o inducida.

Patrón radiológico:

La radiografía simple de tórax es la primera prueba que realizar ante una clínica compatible. No existe un patrón específico de PJP y los hallazgos van a depender de la patología subyacente, el grado de inmunosupresión, la presencia de coinfecciones y el tiempo de evolución de la infección (11).

Pero lo más frecuente es lo que se conoce como patrón típico, que consiste en un patrón con infiltrados intersticiales bilaterales de comienzo perihiliar que se va extendiendo (2). Además, hay otras presentaciones menos frecuentes, englobadas en lo que se conoce como patrón atípico, como son la presentación en forma de nódulos, consolidación lobar, derrame pleural o lesiones quísticas que pueden ser grandes, con riesgo de romperse y provocar un neumotórax espontáneo. También se suele incluir dentro del patrón atípico las radiografías sin alteraciones (12).

La siguiente prueba de imagen habitualmente realizada es la tomografía computarizada (TC), la imagen por TC muestra habitualmente una imagen característica de opacidades en vidrio deslustrado bilaterales con distribución central que pueden evolucionar a un patrón difuso (9).

En las primeras etapas de la enfermedad puede presentarse una radiografía simple normal, mientras que mediante un TC o un TC de alta resolución (TCAR), si está disponible, se pueden observar opacidades en vidrio deslustrado precoces (4). Por este motivo se recomienda la realización de un TC en los casos con radiografía simple no informativa y sospecha clínica elevada, especialmente en pacientes no VIH (13).

Este patrón típico es el tradicionalmente descrito en pacientes VIH positivos. En los pacientes sin VIH las alteraciones radiológicas son muy parecidas, aunque la radiografía simple inicial es normal con más frecuencia debido a que estos presentan una instauración más rápida de los síntomas y puede no haber pasado el tiempo suficiente para desarrollar lesiones visibles (14).

También hay algunos patrones más relacionados con ciertas situaciones como, por ejemplo, los pacientes en tratamiento profiláctico con pentamidina nebulizada tienen típicamente afectación de los vértices pulmonares. Y los pacientes con quimioterapia y neutropenia suelen presentar radiografías normales, mientras que los que reciben inmunoterapia como inhibidores de check-point tienen placas más floridas (2).

Análisis microbiológicos:

Para realizar en diagnóstico definitivo es necesario demostrar la presencia del hongo en secreciones respiratorias o en muestras de tejido pulmonar (2). Los quistes de *Pneumocystis* permanecen en muestras respiratorias durante días incluso mientras se está recibiendo tratamiento específico, este es uno de los motivos principales para no retrasar el tratamiento empírico hasta obtener las muestras respiratorias (9).

Las principales muestras para detección de *Pneumocystis* son de menos a más invasiva (2):

- Esputo expectorado: es poco rentable, pero nada invasivo.
- Esputo inducido: es la alternativa menos invasiva al BAL, pero con menor rendimiento, entre 50% y 90% (5).
- Lavado bronco-alveolar: método de elección, tiene una rentabilidad superior al 90% y permite descartar coinfecciones como CMV o tuberculosis (15).
- Biopsia transbronquial: Aumenta la sensibilidad del BAL, pero también los riesgos. Permite la detección de copatología pulmonar.
- Biopsia abierta: es el Gold Standard, pero presenta riesgos importantes por lo que normalmente no es necesaria.

Los pacientes no VIH habitualmente tienen una menor carga fúngica lo que hace que la detección en esputo inducido o BAL pueda estar limitada, por lo que es más habitual tener que utilizar técnicas más invasivas para llegar al diagnóstico, típicamente BAL junto con biopsias transbronquiales (2).

No existe medio de cultivo in vitro para *Pneumocystis*, por lo que el diagnóstico se basa en la detección ya sea por microscopio o técnicas moleculares.

Dentro de las técnicas microscópicas, históricamente el método utilizado era la tinción con metenamina de plata, que tiñe la pared de los quistes, o Giemsa, Wright's y Diff-Quik que tiñen el hongo en todas las etapas del desarrollo (2). Aunque más tarde se desarrollaron las técnicas de inmunofluorescencia directa e indirecta que son las técnicas microscópicas más sensibles (9).

Respecto a las técnicas moleculares, la generalización del uso de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) aumentó la sensibilidad de las técnicas tradicionales y probablemente haya servido para detectar muchos casos que antes quedaban sin filiar, especialmente en pacientes sin VIH (9).

Sin embargo, debido a la alta sensibilidad de las técnicas moleculares resulta complicado discriminar entre infección y colonización o contaminación, presentando una mayor tasa de falsos positivos. Este problema se resuelve en parte con el uso de la PCR cuantitativa en tiempo real, que consigue aumentar la especificidad de la prueba al diferenciar los casos de infección de las colonizaciones sin actividad (15).

La universalización de las técnicas moleculares se planteó como una posible causa del aumento de la incidencia de *Pneumocystis* en nuestro medio en los últimos años, sin embargo, la incidencia aumenta en el grupo no VIH mientras continúa descendiendo en el grupo con VIH lo que no orienta hacia el aumento de sensibilidad de las técnicas como la causa del aumento de incidencia (1).

Análisis de laboratorio:

No existen indicadores específicos de la infección por *Pneumocystis*. Muchos pacientes desarrollan insuficiencia respiratoria con alcalosis respiratoria ($pO_2 < 60 \text{ mmHg}$) y un aumento del gradiente alveolo-arterial de oxígeno (2). La enzima lactato deshidrogenasa suele estar elevada, reflejando daño tisular subyacente, aunque esta elevación de LDH hay que interpretarla en el contexto del paciente ya que puede encontrarse elevada en muchas enfermedades por ejemplo hematológicas (16).

Tanto la LDH como el gradiente alveolo-arterial se utilizan como indicadores de la efectividad del tratamiento, al reducirse sus niveles tras este. También se miden indicadores como la hemoglobina, los recuentos de linfocitos, la albúmina (17) y reactantes de fase aguda, aunque su especificidad es baja, algunos se utilizan como indicadores de gravedad (5).

Se han estudiado en las últimas décadas marcadores séricos para facilitar el diagnóstico de PJP, el desarrollo de nuevos métodos gana especial importancia en pacientes no VIH debido a la menor rentabilidad de otras técnicas diagnósticas (18).

Un análisis importante es la detección del (1,3)- β -D-Glucano, un componente de la pared celular del hongo, que se puede detectar en suero. Su utilidad clínica está en su alto valor predictivo negativo, por lo que es útil para descartar la infección en caso de dar negativo. El problema es que es una prueba con baja especificidad, al estar presente este componente en otros hongos patógenos, por lo que se necesita realizar otras pruebas como una broncoscopia con BAL para confirmar un resultado positivo (9).

Otro marcador sérico con posible utilidad diagnóstica es el antígeno KL-6 (Krebs von den Lungen-6). Se trata de una glucoproteína mucinosa que se expresa en los neumocitos tipo 2 y en células epiteliales bronquiales, y que se eleva en las neumonitis intersticiales. Al ser una molécula expresada por el huésped, se piensa que la elevación puede relacionarse más con patología pulmonar intersticial y daño parenquimatoso que con la presencia concreta de *Pneumocystis* en el organismo (16).

6. Tratamiento y profilaxis.

Dado el mal pronóstico de la infección por *Pneumocystis*, está indicado el tratamiento de todos los pacientes con alta sospecha de PJP incluso previo a la toma de muestras para confirmación microbiológica.

El tratamiento de primera línea para PJP tanto en el episodio agudo como en prevención se basa en trimetoprim-sulfametoxazol. Solamente en casos de intolerancia al TMP-SMX o resistencias (muy infrecuentes), están indicados otros fármacos de segunda línea como pentamidina, atovacuona, clindamicina más primaquina o dapsona (2).

El mecanismo de acción del TMP-SMX es la inhibición de la síntesis de ácido fólico, se trata un fármaco con alta disponibilidad oral y parenteral y con buena tolerancia en

general. Es de elección tanto en adultos como en niños y se debe ajustar la dosis a la función renal (5).

Los efectos adversos más frecuentes son alteraciones digestivas, desde náuseas hasta hepatitis y pancreatitis, y erupciones cutáneas que pueden ser graves como el síndrome de Stevens-Johnson o la necrólisis epidérmica tóxica. Característicamente las reacciones adversas se presentan con mayor frecuencia en pacientes VIH positivo y son dosis-dependientes (5). Otra reacción adversa grave es la aplasia medular, esta es el motivo por el que se recomienda utilizar pentamidina en pacientes en tratamiento con metotrexato para evitar el riesgo acumulativo de mielotoxicidad (8).

La pentamidina es el fármaco de segunda línea en infecciones moderadas-severas, aunque tiene graves efectos adversos como pancreatitis, alteraciones en la glucemia, aplasia medular o fallo renal (2).

Tratamiento del episodio agudo de PJP:

Para el tratamiento del episodio se utiliza por vía oral o intravenosa según la gravedad a dosis de 15-20 mg/kg/día de Trimetoprim y 75-100 mg/kg/día de Sulfametoxazol cada 6-8 horas durante 14 a 21 días (9). Tradicionalmente se ha indicado pauta de 14 días en pacientes sin VIH y mantener durante 21 días en los coinfectados con VIH. Esto se debe a la mayor carga de enfermedad que suelen tener los pacientes con VIH debido a su depleción de CD4 (5).

La respuesta al tratamiento suele ser diferente en función de la coinfección con VIH. Los pacientes no VIH suelen tener una presentación más rápida y florida y presentar mejoría habitualmente a los 4 días del tratamiento, mientras que en los pacientes con VIH la mejoría suele ser más lenta y tardan más tiempo en eliminar el microorganismo. Por lo tanto, en pacientes sin VIH a los 4-8 días sin mejoría nos debemos plantear la falta de respuesta, mientras que en los VIH se debe esperar al menos 8 días para cambiar de fármaco (5).

En los pacientes VIH puede producirse un deterioro clínico en los primeros días del inicio del tratamiento, se piensa que se debe a la reacción inflamatoria que se produce como consecuencia de la destrucción de los microorganismos en el pulmón. Este es el motivo para indicar el tratamiento coadyuvante con corticoides (9).

El tratamiento corticoideo en los pacientes con VIH ha demostrado una disminución de la mortalidad significativa y debe administrarse temprano, idealmente en las primeras 72 horas tras tratamiento antibiótico, cuando haya hipoxemia con $\text{PaO}_2 < 70$ mmHg. Sin embargo, no ha mostrado efectividad en pacientes sin VIH e incluso algunos estudios han concluido que se puede relacionar con un aumento de la mortalidad (19).

En ocasiones se realiza el diagnóstico de VIH a raíz de la aparición de PJP, en estos pacientes se debe instaurar TARGA lo antes posible, ya que se ha demostrado que actualmente las posibilidades de la aparición de síndrome inflamatorio de reconstitución inmune (SIRI) son bajas (9).

Actualmente, muchos pacientes tienen tratamiento inmunosupresor en el momento del diagnóstico, en general, siempre que sea posible se debe reducir o parar los tratamientos inmunosupresores, pero esta decisión debe individualizarse en función de las características del paciente y del fármaco. La mayoría de las guías aconsejan retirar el metotrexato en los pacientes que reciban TMP-SMX por la posibilidad de aumentar la aparición de efectos adversos, principalmente la aplasia medular (9).

Tratamiento profiláctico en pacientes VIH:

El fármaco de elección para profilaxis es TMP-SMX, como alternativas volvemos a encontrar la dapsona, la pentamidina en este caso nebulizada, y la atovuona. Sin embargo, TMP-SMX tiene una ventaja importante además de su eficacia y tolerabilidad, y es que a la vez sirve de prevención para otras infecciones oportunistas principalmente por *Toxoplasma gondii*, además de cubrir también otras infecciones bacterianas como neumonías comunitarias o infecciones urinarias (2).

En pacientes VIH positivos hay múltiples guías y recomendaciones específicas que indican que la profilaxis debe ajustarse a las cifras de linfocitos CD4 (9). La profilaxis está indicada en todos los adultos que presenten cifras de $CD4 < 200 \text{ cel./mm}^3$, pacientes con fiebre inexplicable de más de dos semanas de evolución o con afectación tipo candidiasis orofaríngea y pacientes recuperados de un episodio previo de PJP en forma de prevención secundaria (20). El tratamiento consiste en 160 mg de TMP y 800 mg de SMX en una única toma diaria, aunque también es efectiva la pauta en tres tomas semanales o con dosis de 80 mg TMP y 400 mg SMX diaria, estas pautas son igual de eficaces y tienen mejor tolerancia (2).

Respecto a la duración del tratamiento profiláctico, en pacientes que no reciban tratamiento antirretroviral debe mantenerse de por vida. En los pacientes que responden a TARGA se puede retirar el tratamiento tanto en prevención primaria como secundaria, si el recuento de linfocitos CD4 se mantiene por encima de 200 cel./mm^3 durante al menos 3 meses (21). Aun así, siempre hay que individualizar, y tener en cuenta otras posibles inmunodeficiencias o situaciones especiales como pacientes que hayan presentado PJP con recuentos de CD4 mayores de 200 cel./mm^3 , en los que se debe mantener la profilaxis de forma indefinida (5).

Tratamiento profiláctico en pacientes no VIH:

A diferencia de todo lo previo con respecto a los pacientes con VIH, para el resto de patologías predisponentes para *Pneumocystis* no hay un consenso tan amplio y no está tan claro en qué pacientes y en qué momento se debe comenzar con tratamiento profiláctico.

En los pacientes trasplantados es en los que más consenso hay. En receptores de progenitores hematopoyéticos se debe comenzar en el momento del injerto y mantener al menos durante los siguientes 6 meses. En los receptores de órgano sólido el mayor riesgo se da en los primeros 6 meses y el tratamiento debe mantenerse por lo general 6-12 meses postrasplante. En trasplante pulmonar, cardíaco o intestinal y en pacientes con PJP previa con frecuencia se indica tratamiento indefinido. En ambos casos, se debe

reinstaurar la profilaxis en momentos de inmunosupresión agresiva como en casos de rechazo del injerto o infección por CMV (6).

En los pacientes con neoplasias hematológicas, está indicada la profilaxis primaria en casos de Leucemia Linfoblástica Aguda, receptores de trasplante de progenitores y los que reciban ciertos fármacos con acción inmunosupresora como Ciclofosfamida, Alemtuzumab (anti-CD52), Temozolomida, Fludarabina o ciclos prolongados de corticoides. Es importante destacar que en pacientes con terapia corticoidea se recomienda pautar profilaxis contra *Pneumocystis* con pautas >20 mg/día de prednisona durante al menos 4 semanas (6).

Para pacientes con enfermedades reumatológicas e inmunodeficiencias primarias no existen guías ni indicaciones para profilaxis. En los pacientes reumatológicos solo está clara la indicación para pacientes tratados con corticoides en las dosis mencionadas previamente, y para pacientes con vasculitis ANCA-positivas, concretamente la Granulomatosis con Poliangieitis (GPA) en el momento de la inducción terapéutica que se suele realizar con corticoides, ciclofosfamida y rituximab (6).

La duración del tratamiento profiláctico en pacientes sin VIH no está para nada definida, al contrario de lo que vimos en el grupo VIH. La decisión de hasta cuándo prolongar el tratamiento se toma en base a factores individuales como la progresión de la enfermedad subyacente o la intensidad del tratamiento (9).

7. Factores pronósticos y mortalidad.

Habitualmente, los pacientes con neumonía por *Pneumocystis* sin tratamiento fallecen a causa de una insuficiencia respiratoria progresiva (4).

La mortalidad aún con tratamiento adecuado continúa siendo alta, y es mayor en los pacientes sin VIH que en los coinfectados con VIH. Pero el pronóstico depende de muchos factores además de la presencia de VIH, como son la edad y las comorbilidades (22).

Varas. P et. al. (1) demostraron que la tasa de letalidad global fue del 16,7%. Además, observaron una mortalidad mayor en el grupo sin VIH, del 26%, frente a un 13% en el grupo con VIH.

Se han descrito múltiples factores pronósticos independientes de la presencia, o no, de VIH, como la edad, la presencia de patología pulmonar previa, una diferencia alveolo-arterial de oxígeno elevada, la hipoalbuminemia, o la necesidad de ventilación mecánica (23).

Otro marcador útil es la LDH, se produce una elevación que se debe a su liberación tras la muerte celular por la lesión pulmonar causada por *Pneumocystis*. La LDH elevada es un factor de riesgo de mortalidad y además puede usarse para valorar el estado del paciente durante el tratamiento (24).

Pronóstico en no VIH:

Respecto al grupo no VIH se han descrito recientemente factores pronósticos específicos y grupos con mayor riesgo de mortalidad. Por ejemplo, la aparición de neumotórax, la coinfección por CMV, el tiempo desde la aparición de los síntomas hasta el inicio del tratamiento (23), las enfermedades inmunomediadas y la terapia prolongada con corticoides y la presencia de tumores sólidos (8).

R. Lecuyer et. al. (8), estudiaron los factores pronósticos y mortalidad en pacientes sin VIH. Se observó que la mayor tasa de mortalidad en pacientes sin VIH se produjo en el grupo con enfermedades inflamatorias inmunomediadas. El principal responsable de esto sería el tratamiento corticoideo prolongado, que se cree que induce una disregulación de la respuesta inmune alveolar que favorece el crecimiento de PJ.

La presencia de tumores sólidos también aumenta la probabilidad de un desenlace adverso. Esto puede deberse a la intensa inmunosupresión que favorece la propagación del germen. Además, el éxito de los nuevos tratamientos antineoplásicos que prolongan la supervivencia de los pacientes, a su vez, provocan que, al vivir más tiempo, aparezcan comorbilidades y complicaciones más tardías y graves de los tratamientos, que aumentan la mortalidad en estos pacientes (24).

En este estudio observaron que los pacientes con enfermedades inmunomediadas presentan peor estado en el momento del diagnóstico con cuadros más severos. Al contrario, los pacientes con tumores sólidos a pesar de presentar sintomatología menos grave al diagnóstico tienen una alta tasa de mortalidad, pero más tardía, lo que hace pensar que la infección por *Pneumocystis* no es tanto la causa del fallecimiento si no un indicador de gravedad de su enfermedad de base (8).

Por lo tanto, habitualmente en el grupo de pacientes sin VIH, la presentación de la enfermedad es más aguda y la progresión más rápida y de mayor gravedad, presentando una mayor mortalidad (9). Esta mayor mortalidad en el grupo no VIH puede tener distintas explicaciones: el retraso diagnóstico debido a la menor concienciación de la prevalencia y la forma de presentación atípica tanto clínica como radiológica de PJP; el menor porcentaje de pacientes que recibe profilaxis, ya que no hay claras indicaciones de cuándo empezarla y el mayor número de comorbilidades de estos pacientes (1).

IV. OBJETIVOS

1. Evaluar las características epidemiológicas y clínicas actuales de la neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (PJP).
2. Estimar la mortalidad actual de esta infección y los factores de riesgo implicados analizando si la profilaxis primaria contra PJ puede disminuirla.
3. Determinar las diferencias existentes en el perfil epidemiológico, clínico, radiológico y pronóstico entre la infección PJP en pacientes VIH y no VIH.

V. METODOLOGÍA

Se realizó un estudio observacional retrospectivo de todos los pacientes que ingresaron en el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla con diagnóstico de pneumocistosis entre el 1 de agosto de 2011 y el 31 de julio de 2022. Se obtuvieron del sistema de registro de casos hospitalizados codificados mediante el Conjunto Mínimo Basal de Datos (CMBD) el número de historia de los pacientes clasificados con código CIE 136.3 que corresponde a “Pneumocistosis”. Se excluyeron los casos en menores de 18 años.

Consideramos como diagnóstico de infección por *Pneumocystis jirovecii* la existencia de sintomatología respiratoria y la confirmación microbiológica por detección PJ en muestras de esputo convencional, esputo inducido, lavado broncoalveolar (BAL), aspirado bronquial (BAS) o biopsia pulmonar. Se consideraron positivas las muestras con tinciones convencionales con plata de metanamina, inmunofluorescencia directa o mediante las técnicas de detección de ácidos nucleicos como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR).

También incluimos para este TFG como diagnóstico probable de PJP, los pacientes que presentasen todos los siguientes:

- Factores de riesgo epidemiológico conocidos para PJP.
- Un cuadro clínico de infección respiratoria característico.
- Tomografía computarizada con infiltrado pulmonar en vidrio deslustrado bilateral.
- Buena respuesta clínica al tratamiento con cotrimoxazol o pentamidina endovenosa.
- Muestras microbiológicas inadecuadas (por ejemplo, ausencia del lavado broncoalveolar) o pruebas incompletas (ausencia de realización de ácidos nucleicos).
- Otros diagnósticos más probables estaban razonablemente excluidos.

Entre los pacientes seleccionados se extrajeron de las historias clínicas informatizadas datos demográficos, factores de riesgo, comorbilidades, datos clínicos y diagnósticos, tratamientos administrados y evolución médica.

Se estimó la incidencia acumulada de casos de PJ en el periodo de estudio, dividiendo el número de nuevos casos o de recurrencias por el total de periodos libre de enfermedad de personas-año por 100.000 habitantes. El denominador estaba formado de número de habitantes en la zona de atención médica del área de salud Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (área I) que según estima la consejería de Cantabria es de 300.000 habitantes.

Para realizar los estudios estadísticos se empleó el software SPSS 25 (Statistical Package for the Social Sciences).

Los resultados se expresan para variables categóricas como número y porcentaje, y para las variables cuantitativas continuas como media y desviación estándar (DE).

Para valorar la asociación entre variables categóricas se utilizó Chi-square test y el test de Fisher cuando no se daban las condiciones de aplicación Chi-square test. Como medida de intensidad de asociación se utilizó la Odds ratio (OR) y los intervalos de confianza para el 95%. Adicionalmente utilizamos modelos de análisis multivariante para excluir factores de confusión.

Por su parte para estudiar la asociación entre variables cuantitativas continuas se empleó el test T de Student para datos independientes.

Para evaluar la supervivencia de los pacientes se utilizaron las curvas de Kaplan Meier estimando mediante el estadístico log-Rank test.

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de Investigación Médica de Cantabria (CEIMC) con el código interno: 2023.431. Teniendo en cuenta el carácter retrospectivo observacional no se contempló la solicitud de consentimientos informados, conocido por el CEIMC antes de su aprobación. Todos los datos fueron anonimizados y sólo los directores del proyecto y TFG conocían los datos.

VI. RESULTADOS

1. Características generales de la cohorte Valdecilla con PJP.

Desde el 1 de agosto de 2011 hasta el 31 de julio de 2022, 123 pacientes con código CIE-136.3 de Pneumocistosis fueron registrados en el HUMV. El flujograma de pacientes incluidos en el trabajo se muestra en la **Figura 1**.

Un total de 52 pacientes cumplían criterios de infección pulmonar por *Pneumocystis jirovecii*. La incidencia acumulada de casos de PJP en nuestra área en el periodo de estudio fue de 1,5 casos /100.000 habitantes-año.

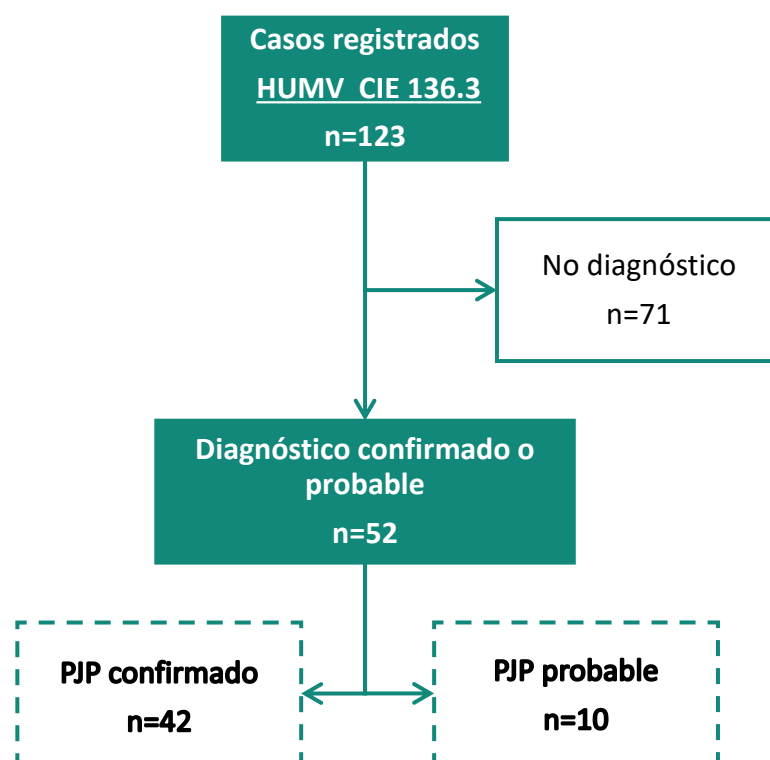


Figura 1. Flujograma de los pacientes del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla con el diagnóstico de infección pulmonar por *Pneumocystis jirovecii*.

A continuación, se presentan los resultados obtenidos en el estudio:

Características generales:

Las principales características clínicas y comorbilidades que presentaban los pacientes con neumonía por PJ en el momento del diagnóstico se exponen en la **Tabla 1**.

Del conjunto de los pacientes analizados el 67,3% (35) eran varones, con una edad media de 56,6 años ($\pm 13,7$), siendo 37 (71,2%) pacientes menores de 65 años. Veinte (38,4%) sujetos tenían antecedentes de tabaquismo y 11 (21%) eran fumadores activos.

Tabla 1. Características generales y comorbilidades

Variables generales	Resultados n (%)
Sexo varón	35 (67,3)
Edad media ($\pm$ DE) años	56,67 $\pm$ 13,75
Edad <65 años	37 (71,2)
Tabaquismo	31 (59,7)
- Fumadores activos	11 (21,1)
- Exfumadores	20 (38,4)
Comorbilidad	34 (65,4)
- Hipertensión arterial	15 (28,8)
- Tuberculosis previa	12 (23,1)
- Hepatopatía	12 (23,1)
- Cirrosis	5 (9,6)
- EPOC	10 (19,2)
- Enfermedad renal crónica	9 (17,3)
- Diabetes Mellitus	3 (5,8)
VIH	22 (42,3)
- Nuevo Diagnóstico	10 (45,4)
- VIH conocido	12 (54,5)
- Sin TARGA	18 (81,8)
- CV media ($\pm$ DE) copias ($\log^{10}$ /ml)	5x10 ⁵ ($\pm$ 1x10 ⁶)
- CV indetectable	2 (9,0)
- CD4+ media ($\pm$ DE) cel./mm ³	105,19 ($\pm$ 187,4)
No VIH	30 (57,7)
- Enfermedad inmunomediada	5 (9,6)
- Tumor Activo	16 (30,8)
- Neoplasia hematológica	13 (25,0)
- Linfoma No-Hodgkin	3 (5,7)

- Leucemia Mieloide	3 (5,7)
- Neoplasia de órgano sólido	4 (7,6)
- Trasplante	13 (25,0)
- Hematológico	7 (13,4)
- Hígado	3 (5,7)
- Riñón	2 (3,8)
- Pulmón	1 (1,9)
Tratamiento previo	
- Quimioterápico	14 (26,9)
- Corticoides sistémicos	9 (17,3)
- Corticoides inhalados	5 (9,6)
- Fármacos biológicos	4 (7,6)
- Tacrolimus	7 (13,4)
- Micofenolato	6 (11,5)
Inmunosupresión clásica	48 (92,3)
Coinfección	28 (53,8)
- Bacteriana	18 (34,6)
- Vírica	19 (36,5)
- CMV	15 (28,8)
- Fúngica	5 (9,6)
- Parasitaria	1 (1,9)
Profilaxis primaria	30 (57,6)
- TMP-SMX	27 (90,0)
- Pentamidina	3 (10,0)

Comorbilidades y estado inmunitario:

En cuanto a las comorbilidades, 34 (65,4%) pacientes asociaban alguna comorbilidad, siendo las más frecuentes la hipertensión arterial 15 (28,8%), hepatopatía 12 (23,1%)

teniendo 5 pacientes cirrosis (9,6%), EPOC 10 (19,2%) y enfermedad renal crónica 9 (17,3%) pacientes.

Respecto al estado inmunitario de los pacientes en el momento de presentación de la enfermedad, el 92,3% (48/52) asociaba algún tipo de inmunodepresión: sólo 4 pacientes no presentaban alteraciones clásicas de la inmunidad.

La enfermedad causante de inmunodeficiencia más frecuentemente detectada fue la infección por VIH, aunque globalmente la PJP en la población sin VIH fue más frecuente que en VIH positivos [30 casos, (57,7%) vs 22 casos (42,3%), respectivamente].

Entre los pacientes con infección por VIH, en 10 de ellos (45,4%) la PJP fue el motivo del diagnóstico de la infección VIH y a raíz de la aparición de neumocistosis, se diagnosticó caso SIDA. La carga viral media al diagnóstico fue de 5×10^5 ($\pm 1,0 \times 10^6$) copias/ml, con unos niveles medios de linfocitos CD4+ de 105,19 ($\pm 187,4$) células/mm³. Además 20 (91%) tenían carga viral positiva y más de la mitad (81,8%) ni siquiera recibían tratamiento antirretroviral. Resulta relevante destacar que tan sólo se produjo la infección en 2 (9,0%) pacientes con carga viral indetectable.

Entre el grupo de pacientes sin VIH las causas de inmunodepresión fueron: las neoplasias activas, seguido de trasplantes y finalmente otras enfermedades inmunomediadas.

En cuanto al origen neoplásico, 16 (30,8%) pacientes presentaban neoplasia activa y 14 (26,9%) recibían algún quimioterápico. Entre las neoplasias detectadas las más frecuentes fueron de estirpe hematológica 13 (25%), siendo las más frecuentes el Linfoma No-Hodgkin (3), la leucemia mieloide (3) y el linfoma linfoplasmocítico (2) entre otros. Mientras que 4 (7,6%) tenían una neoplasia de órgano sólido como pulmón (1), próstata (1), colon (1) o esófago (1).

Otra de las causas asociadas a PJP fueron los trasplantes. Así, 13 (25%) de los pacientes habían sido sometidos a un trasplante siendo los trasplantes de progenitores hematopoyéticos los más frecuentes (7), seguidos de los de hígado (3), riñón (2) y pulmón (1).

El grupo menos numeroso fue el de las enfermedades inmunomediadas, 5 (9,6%) pacientes presentaban alguna enfermedad inmunomediada en el momento del diagnóstico: artritis reumatoide (1), granulomatosis con poliangitis (1), enfermedad de Behçet (1), sarcoidosis (1) y síndrome de DRESS (1).

Por último, se encontraron 4 pacientes que no presentaban ningún tipo alteración clásica de la inmunidad, sin poderse clasificar en ninguno de los grupos previamente mencionados. Se trata de pacientes con otras patologías crónicas como EPOC, cirrosis hepática o ERC que presentaban en el momento del diagnóstico de PJP otras infecciones en fase aguda por las que se encontraban ingresados, por *Stenotrophomonas maltophilia* (2), *Pseudomonas aeruginosa* (1) y *Klebsiella pneumoniae* BLEE (1).

Fármacos inmunosupresores:

Además de las condiciones inmunosupresoras citadas anteriormente, un importante factor predisponente para PJP es el compromiso del sistema inmunitario inducido por fármacos.

Debido a la presencia de neoplasia activa, 14 (26,9%) pacientes recibían algún tipo de tratamiento quimioterápico.

Por otra parte, ya sea por haber recibido un trasplante, por presentar una enfermedad inmunomediada o por otras comorbilidades, muchos pacientes se encontraban en tratamiento con distintas combinaciones de fármacos inmunosupresores. Los fármacos inmunosupresores más frecuentemente encontrados fueron entre otros: corticoides sistémicos 9 (17,3%) pacientes e inhalados 5 (9,6%), 7 (13,4%) pacientes recibían inhibidores de la calcineurina como tacrolimus, 6 (11,5%) MMF y 4 (7,6%) se encontraba en tratamiento biológico con tocilizumab (2), rituximab (1) y basiliximab (1).

Fracaso de profilaxis primaria:

Un aspecto a reseñar de la cohorte de pacientes con PJP fue que 30 (57,6%) de los enfermos que se diagnosticaron de PJP estaban recibiendo tratamiento profiláctico contra *Pneumocystis*, principalmente con TMP-SMX (27) seguido de Pentamidina (3).

Se encontraron con mayor frecuencia enfermos con pauta de profilaxis primaria en el grupo de VIH positivos frente al grupo sin VIH [16 (72,7) vs 14 (46,6); OR 3,04 IC95 (0,93-9,92); $p=0,06$].

Otras coinfecciones:

En cuanto a la presencia de otras infecciones asociadas a neumocistosis, más de la mitad de los pacientes 28 (53,8%) presentaban alguna infección simultánea: 18 (34,6%) asociaban una infección bacteriana siendo las más frecuentes *E. coli* (3), *Klebsiella spp* (3), *Pseudomonas aeruginosa* (3) y *Salmonella spp* (2). Además 19 (36,5%) presentaban una coinfección vírica siendo las más frecuentes por CMV con 15 (28,8%) casos. Finalmente, en cinco enfermos (9,6%) se detectaron infecciones fúngicas por *Cándida spp* o *Aspergillus spp* y en un paciente (1,9%) infección parasitaria por *Cryptosporidium spp*.

Presentación clínica:

Se analizaron los principales signos y síntomas que presentaron los pacientes. En el 100% (52) de los pacientes se identificó alguna manifestación clínica.

Entre las manifestaciones más frecuentemente detectadas, el aumento de temperatura estuvo presente en 39 (75%) casos, siendo $>37,8^{\circ}$ en 30 de ellos. Otros síntomas frecuentes fueron la tos, presente en 36 (69,2%) pacientes y la disnea, afectando a 34 (65,4%) de los enfermos. Con menor frecuencia se presentaron otras manifestaciones como expectoración (19), pérdida de peso (12), dolor torácico (5) o hemoptisis (3).

Patrón radiológico:

El patrón definido como típico, que incluye las radiografías con infiltrados bilaterales en vidrio deslustrado bilateral y difuso, estaba presente en 29 (55,7%) de los pacientes estudiados. En el resto, 23 (44,3%), se presentó un patrón radiológico atípico que incluía 17 (32,6%) con radiografía considerada inicialmente normal, 5 (9,6%) con infiltrados unilaterales y 1 (1,9%) con derrame pleural.

Además, se completó mediante tomografía computarizada (TC) en 39 (75,0%) de los pacientes (datos no analizados).

Estudios analíticos:

La media de leucocitos en sangre periférica fue 6180,77 ($\pm 3364,6$) / μ L, siendo la de neutrófilos 4619,6/ μ L (DE 3040,8) y la de linfocitos totales 857,12/ μ L ($\pm 539,7$).

En el análisis bioquímico se estudiaron los niveles de la proteína C reactiva (PCR), LDH y albúmina sérica. Los niveles medios de la PCR fueron de 8,54 mg/dl ($\pm 5,56$), el valor medio de LDH fue 335,89 U/l ($\pm 147,21$) y el nivel medio de albumina de 3,32 g/dl ($\pm 0,49$). Se encontraron 17 pacientes (32,7%) con niveles de LDH elevados (> 350 U/L, limite considerado en el laboratorio).

Diagnóstico:

Se confirmó el diagnóstico de PJP en 42 (80,7%) de los pacientes incluidos en la cohorte, mientras que en 10 (19,2%) se realizó un diagnóstico de probable infección, en base a criterios clínicos, radiológicos y de respuesta al tratamiento.

Las muestras respiratorias utilizadas para confirmar el diagnóstico con técnicas microbiológicas fueron obtenidas mediante BAL en 32 (61,5%) pacientes, esputo en 8 (15,3%), y biopsia transbronquial en 2 (3,8%).

Las pruebas microbiológicas que condujeron a un diagnóstico microbiológico más frecuentemente fueron las moleculares con 28 (53,8%) positivos, mientras que las tinciones sobre muestras de líquidos biológicos o biopsia fueron positivas en 14 (26,9%).

Tratamiento de la PJP:

El total de los pacientes estudiados recibió tratamiento frente a PJP. Entre los pacientes estudiados 48 (92,3%) fueron tratados con trimetoprim-sulfametoxazol, 11 (21,1%) con pentamidina, ya fuese como primera línea o como segunda ante la aparición de reacciones adversas del trimetoprim-sulfametoxazol. Por último, un (1,9%) paciente fue tratado con atovacuona y otro (1,9%) paciente con primaquina y clindamicina.

El tratamiento contra *Pneumocystis* se prolongó una media de 21,29 ($\pm 4,11$) días, la pauta de tratamiento más corta fue de 13 días y la más larga se prolongó hasta los 32 días. Se produjeron reacciones adversas en 8 (15,3%) de los tratados, todas ellas recibiendo TMP-SMX.

En cuanto a la terapia adyuvante con corticoesteroides, se instauró en 16 (30,7%) de los enfermos. La mayoría, 13 pacientes, recibieron terapia con prednisona, y 3 (5,7%) con metilprednisolona. Sin encontrarse diferencias en el uso de corticoides entre pacientes con y sin VIH [7 (31,8) vs 9 (30,0); OR 1,08 IC95 (0,33-3,57), $p=0,888$].

Tras el episodio de PJP se pautó tratamiento profiláctico secundario en 37 (71,2%) pacientes. En 36 de ellos se realizó profilaxis con TMP-SMX y un solo paciente recibió pentamidina nebulizada. La profilaxis secundaria se instauró con mayor frecuencia en pacientes con VIH, sin encontrarse diferencias significativas [17 (77,7) vs 20 (66,6); OR 1,70, IC95 (0,48-5,95), $p=0,406$].

2. Evolución y factores de riesgo asociados a mortalidad en la cohorte Valdecilla.

La complicación más frecuente fue la insuficiencia respiratoria. Así, del total de pacientes estudiados, 43 (82,6%) pacientes necesitaron la administración de oxígeno durante el ingreso: siendo 34 (65,3%) por gafas nasales o ventimask. Nueve (17,3%) pacientes precisaron algún tipo de ventilación: invasiva en 5 (9,6%) casos, 2 (3,8%) no invasiva y otros 2 (3,8%) oxígeno por gafas nasales de alto flujo como techo terapéutico alcanzado.

Durante su estancia hospitalaria hubo 13 (25,0%) pacientes que precisaron ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos debido a la mala evolución de la infección.

Finalmente, en el seguimiento hospitalario se produjo el fallecimiento de 12 (23,0%) de los pacientes estudiados, siendo en 5 (9,6%) atribuible a la propia neumonía por PJ y en el resto a sus comorbilidades y enfermedades predisponentes.

Se realizó un análisis de los factores predictores de mortalidad atribuible a PJP (**Tabla 2**).

Entre los factores de riesgo de mortalidad estudiados, la infección PJP en no VIH vs VIH [5 (16,6) vs 0 (0,0); OR 9,70 IC95 (0,005-1,96); $p=0,131$], el presentar hipoxemia vs no presentarla [5 (12,5) vs 0 (0,0); OR 3,87 IC95 (0,19-75,19); $p=0,370$], el recibir profilaxis primaria para infección por PJ vs no recibirla [0 (0,0) vs 5 (22,7); OR 0,05 IC95 (0,002-1,00); $p=0,050$] y el presentar una enfermedad inmunomediada vs no presentarla [2 (40,0) vs 3 (6,3); OR 5,87 IC95 (1,15-82,9); $p=0,015$] resultaron factores predictores de mortalidad, aunque sólo los dos últimos demostraron significación estadística.

Se analizaron además los niveles de algunas determinaciones bioquímicas y hematimétricas. No existieron diferencias en los supervivientes y los fallecidos en los valores de LDH y linfocitos. La albúmina media en pacientes que finalmente fallecieron resultó de 2,92 mg/dl ($\pm 0,26$), mientras que los pacientes con desenlace favorable asociaron unos valores medios de 3,37 mg/dl de albúmina ($\pm 0,49$), aunque no llegó a resultar estadísticamente significativo ($p=0,087$).

Tabla 2. Tasa de letalidad atribuida a PJP en pacientes hospitalizados. Análisis bivariante.

Factor estudiado	Exitus en	Exitus en	OR (IC 95%)	P
	Expuestos n (%)	No-Expuestos n (%)		
Sexo Varón	2(5,7)	3(17,6)	0,28 (0,04-1,88)	0,171
Edad >65 años	2 (13,3)	3 (8,1)	1,74 (0,26-11,65)	0,563
Antecedente tabáquico	3 (9,6)	2 (9,5)	1,01 (0,15-6,68)	0,985
Comorbilidad	4 (11,7)	1 (5,5)	2,26 (0,23-21,9)	0,470
Infección VIH	0 (0,0)	5 (16,6)	0,103 (0,005-1,96)	0,131
Tumor activo	2 (12,5)	3 (8,3)	1,57 (0,23-10,45)	0,640
- Tumor hematológico	1 (7,6)	4 (10,2)	0,72 (0,07-7,18)	0,786
- Tumor sólido	1 (25,0)	4 (8,3)	3,66 (0,30-43,95)	0,277
Trasplante	2(15,3)	3(7,6)	2,18 (0,32-14,76)	0,415
Enf. inmunomediada	2 (40,0)	3 (6,3)	5,87 (1,15-82,90)	0,015*
Inmunosupresión	5 (10,4)	0 (0,0)	1,13 (0,05-24,11)	0,933
Glucocorticoides sistémicos	1 (11,1)	4 (9,3)	1,21 (0,11-12,39)	0,867
Profilaxis primaria	0 (0,0)	5 (22,7)	0,05 (0,002-1,00)	0,050*
Coinfección global	2(7,14)	3 (12,5)	0,538 (0,082-3,52)	0,514
- Bacteriana	1 (5,5)	4(11,7)	0,44 (0,046-4,27)	0,470
- Vírica	2 (10,5)	3 (9,0)	1,17 (0,17-7,75)	0,866
- CMV	2 (13,3)	3 (8,0)	1,74 (0,26-11,65)	0,563
- Coinfección Fúngica	0 (0,0)	5 (10,6)	0,702 (0,03-14,51)	0,819
Rx Típica	4 (13,7)	1 (4,3)	3,52 (0,36-33,9)	0,251
Rx Atípica	1 (4,3)	4 (13,7)	0.28 (0,02-2,73)	0,251
Método Dx definitivo				
- Tinción	2 (16,6)	3(7,5)	2,46 (0,36-16,83)	0,356
- PCR	3 (10,7)	2 (8,3)	1,32 (0,20-8,63)	0,772

- Clínico-Rx	0 (0,0)	5 (11,9)	0,32 (0,01-6,35)	0,458
Disnea	5 (14,7)	0 (0,0)	6,89 (0,36-132,1)	0,199
Fiebre >37,8º	2 (6,6)	3 (13,6)	0,45 (0,068-2,96)	0,408
Tª Elevada	3 (8,3)	2 (12,5)	0,45 (0,067-3,10)	0,424
Tos	4 (11,1)	1 (6,2)	1,87 (0,19-18,24)	0,583
Expectoración	0/19 (0,0)	5/33 (15,1)	0,132 (0,006-2,54)	0,180
Hemoptisis	1/3 (33,3)	4/49 (8,1)	5,625 (0,41-76,4)	0,151
Astenia	3/33 (9,0)	2/19 (10,5)	0,850 (0,12-5,6)	0,866
Pérdida de peso	2/12 (16,6)	3/40 (7,5)	2,467 (0,36-16,83)	0,345
Dolor torácico	1/5 (20,0)	4/47 (8,5)	2,68 (0,23-30,19)	0,407
Hipoxemia	5/40 (12,5)	0/12 (0,0)	3,87 (0,19-75,19)	0,370
Tto. TMP-SMX	5/48 (10,4)	0/4 (0,0)	1,137 (0,05-24,11)	0,933
Tto. Pentamidina	1/11 (9,0)	4/41 (9,7)	0,925 (0,092-9,226)	0,947
Tto. Corticoideo ady.	3/16 (18,7)	2/36 (5,5)	3,92 (0,58-26,22)	0,136
Oxigenoterapia	5/43 (11,6)	0/9 (0,0)	2,71 (0,13-53,48)	0,511
Intolerancias	1/8 (12,5)	4/44 (9,0)	1,42 (0,138-14,73)	0,764

3. Comparación entre la población VIH y No VIH en la cohorte Valdecilla.

Otro de los objetivos de este TFG fue determinar las diferencias en el perfil epidemiológico, clínico y radiológico y la supervivencia global entre los pacientes VIH y no VIH con *Pneumocystis*. El estudio de las diferencias se muestra en la **Tabla 3**.

La edad media de los pacientes con PJ y VIH fue menor que la presentada por los sujetos no VIH [50,4 ($\pm 12,9$) vs 61,2 ($\pm 12,6$); $p=0,004$], y con mayor frecuencia eran varones [19 (86,3) vs 16 (53,0); OR 5,54 IC95 (1,3-22,7); $p=0,012$] con menos comorbilidades asociadas [9 (40,0) vs 25 (83,0); OR 0,138 IC95 (0,03-0,49); $p=0,001$]. Entre los pacientes VIH positivos se detectó un mayor porcentaje con coinfecciones [16 (72,2) vs 12(40,0); OR 4,0 IC95 (1,2-13,1); $p=0,019$].

Respecto a la presentación clínica, en enfermos con VIH se dio astenia con mayor frecuencia [20 (90,9) vs 13 (43,3); OR 13,07 IC95 (2,5-66,2); $p=0,001$], igualmente la presencia de tos resultó significativamente más frecuente en pacientes VIH positivos [20 (90,9) vs 16 (53,3); OR 8,75 IC95 (1,73-44,25); $p=0,004$].

En cuanto a los infiltrados pulmonares en la radiografía de tórax, el patrón definido como típico fue más común entre pacientes con VIH [17 (77,2) vs 12 (40,0); OR 5,10 IC95 (1,48-17,55); p=0,008]. Por el contrario, en el grupo sin VIH lo más frecuente fue un patrón radiológico atípico. El diagnóstico definitivo mediante confirmación microbiológica se realizó con menor frecuencia en los pacientes VIH en comparación con los no VIH [14 (63,6) vs 28 (93,3); OR 0,12 IC95 (0,02-0,66); p=0,015].

La letalidad de la infección por *Pneumocystis* en los pacientes VIH fue inferior que en los enfermos no VIH [0 (0) vs 5 (16,6); OR 0,103 IC95 (0,005-1,96); p=0,131], siendo nula la mortalidad en enfermos con VIH.

Se realizó un análisis de regresión múltiple encontrando que el sexo mujer, la edad más avanzada y la presentación de radiografía de tórax atípica eran factores independientes asociados con la infección por *Pneumocystis jirovecii* en individuos sin VIH.

Tabla 3. Principales diferencias epidemiológicas, clínicas, radiológicas y de diagnóstico entre PI en VIH y no VIH. Estudio bivariable.

Variable	VIH n (%)	No VIH n (%)	OR (IC 95%)	P
Sexo Varón	19(86,3)	16 (53,0)	5,54 (1,3-22,7)	0,012
Edad <65 años	20 (90,0)	17 (56,0)	7,63 (1,5-38,4)	0,007
Comorbilidad	9 (40,0)	25 (83,0)	0,138 (0,03-0,49)	0,001
Coinfección total	16 (72,2)	12 (40,0)	4,00 (1,2-13,1)	0,019
- Bacteriana	11 (50)	7 (23,3)	3,28 (1,0-10,8)	0,046
Astenia	20 (90,9)	13 (43,3)	13,07 (2,5-66,2)	0,001
Tos	20 (90,9)	16 (53,3)	8,75 (1,73-44,25)	0,004
Rx Típica	17 (77,2)	12 (40,0)	5,10 (1,5-17,5)	0,008
Dx. microbiológico	14 (63,6)	28 (93,3)	0,12 (0,02-0,66)	0,015
Tto. Pentamidina	8 (36,3)	3 (10,0)	5,14 (1,1-22,4)	0,029

Por último, se realizó un análisis de supervivencia a 48 semanas, detectando una supervivencia del 100% en pacientes con VIH, frente al resto de sujetos sin VIH. (**Figura 2**), Log Rank 2,81; $p=0,094$, aunque no se alcanzó significación estadística.

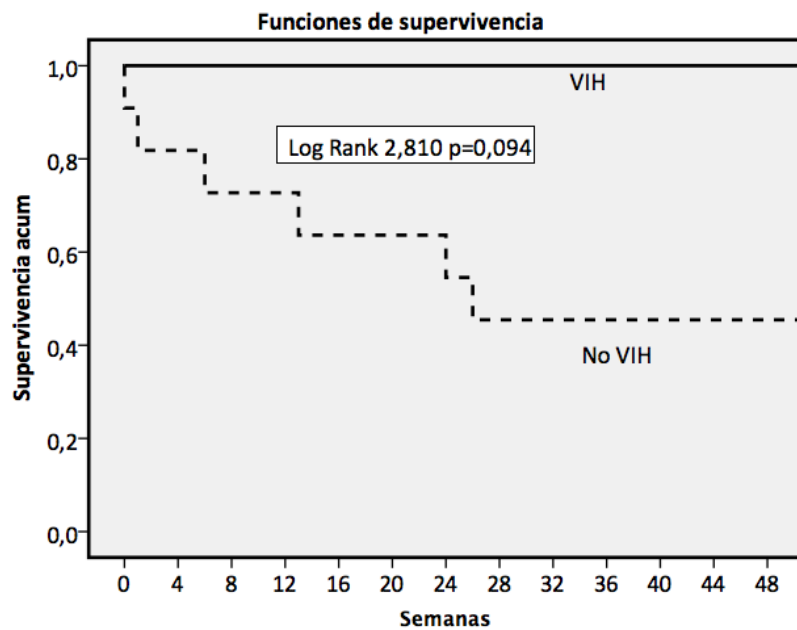


Figura 2. Función de supervivencia de los pacientes con infección por PJP en función del grupo epidemiológico VIH vs no VIH a 48 semanas.

V. DISCUSIÓN

Con el advenimiento de la pandemia por el VIH a finales del siglo XX, la infección por *Pneumocystis jirovecii*, que había sido hasta entonces una infección propia de pacientes trasplantados y pacientes con alteraciones graves de la inmunidad celular, se convirtió en la primera causa de infección definitiva de SIDA en España y en otros países, y junto a ello en la causa más frecuente de mortalidad en esta población.

El inicio del TARGA, la profilaxis primaria y secundaria para PJ, las terapias PREP y las más recientes campañas auspiciadas por ONUSIDA como la 90/90/90, han supuesto un retroceso en las cifras de infección por PJ en población VIH en España y en otros países con renta alta. Por el contrario, la mayor longevidad de la población, las terapias neoplásicas en población cada vez más mayor, el incremento en los trasplantes y el uso de nuevos fármacos inmunomoduladores biológicos para múltiples enfermedades puede haber contribuido en el cambio epidemiológico de la infección por PJ, pudiendo describirse en los últimos años una reemergencia de esta enfermedad, tanto en grupos clásicos de riesgo como en otros nuevos (1).

En este sentido, en el momento actual se plantean algunas hipótesis que no están bien resueltas acerca de cómo puede variar en los diferentes grupos la forma de presentación de PJ, el tipo de infiltrado pulmonar, las complicaciones clínicas, el rendimiento de las pruebas diagnósticas y la mortalidad entre otros.

Por este motivo, este trabajo intenta resolver algunas dudas acerca de la situación epidemiológica de la infección, evaluación de los diferentes perfiles epidemiológicos y clínicos, así como en la mortalidad, utilizando los datos de un único hospital (Hospital Universitario Marqués de Valdecilla).

Para hacer este trabajo seleccionamos a los pacientes que ingresaron en el HUMV entre agosto de 2011 y julio de 2022 que fueron registrados con un diagnóstico al alta o fallecimiento con el código CIE-136.3 "Pneumocistosis". Entre los pacientes seleccionados menos de la mitad cumplían criterios microbiológicos, clínicos o radiológicos de infección por PJ. Así la incidencia estimada de esta infección fúngica se encuentra en el orden de una infección muy rara, alrededor de 1,5 casos/100.000 habitantes-año. Esta cifra resulta algo inferior a la encontrada por Varas. P et. al. que situaron la incidencia de PJP en Cantabria en 2,28 casos/100.000 habitantes-año en el periodo entre 1997 y 2020 (1). Esta menor incidencia en la cohorte HUMV puede deberse a que en el trabajo de Varas. P se seleccionaron todos los pacientes con diagnóstico registrado con código CIE-136.3 mientras que en nuestra cohorte fueron excluidos los pacientes codificados que no cumplieron criterios de infección por PJ.

La infección por PJ se dio con mayor frecuencia en varones, relativamente jóvenes (la mayoría menor de 65 años).

Respecto al estado inmunitario de los enfermos, la infección por VIH continúa siendo globalmente la principal enfermedad causante de inmunosupresión en los pacientes que desarrollan PJP, sin embargo, al clasificar los enfermos en función de la presencia de VIH, los casos de PJP en el grupo de pacientes sin VIH ya han superado a los casos en el grupo

con VIH. Esto ya fue observado a nivel nacional por Varas. P et. al.(1) que describieron como desde 2018, en España, los casos de PJP en individuos sin VIH superan a los casos asociados a VIH.

Actualmente, en el grupo con VIH, la PJP afecta principalmente a pacientes que no han sido diagnosticados de VIH, que no reciben profilaxis contra PJP y enfermos que no reciben o no responden al TARGA. Es importante destacar que en la cohorte HUMV solamente se presentó PJP en 2 pacientes con carga viral indetectable, lo que demuestra que el control de la replicación del VIH con el TARGA resulta esencial para prevenir la aparición de PJP (6).

Por su parte los pacientes sin VIH presentaban diversas condiciones inmunosupresoras predisponentes para PJP, por orden de frecuencia: pacientes con neoplasia tanto de órgano sólido como de origen hematológico, pacientes sometidos a trasplantes de progenitores hematopoyéticos o de órgano sólido y por último pacientes con enfermedades inmunomediadas. El factor común de todas estas patologías es que los enfermos reciben fármacos con acción inmunosupresora, principalmente quimioterápicos, corticoides sistémicos, fármacos biológicos y otros como inhibidores de la calcineurina.

Los datos a nivel nacional estudiados por Varas. P et. al.(1) mostraban que cerca de tres cuartas partes del total de pacientes pertenecía al grupo VIH, cifras muy superiores a las detectadas en este TFG en el que menos de la mitad de los casos se asociaban a VIH. Esto probablemente se deba a que el periodo de estudio a nivel nacional abarca desde 1997 cuando la prevalencia de VIH era muy superior a la actual. Respecto a las patologías encuadradas en el grupo no VIH, en nuestra cohorte se encontró una mayor tasa de trasplantados en comparación con lo encontrado en el estudio nacional citado previamente (1), probablemente consecuencia del elevado número de trasplantes realizados en el HUMV y el notable aumento de estas intervenciones en la última década.

Un dato relevante es que más de la mitad de los pacientes se encontraban recibiendo tratamiento profiláctico primario en el momento del diagnóstico. Como ya se ha descrito en numerosas publicaciones, el porcentaje de pacientes con profilaxis primaria es superior en el grupo con VIH, dadas las claras indicaciones para la instauración de profilaxis en este grupo de pacientes (6).

En cuanto a las manifestaciones radiográficas, la mayor parte de los enfermos asociaba una radiografía simple de tórax con un patrón típico con infiltrado intersticial bilateral, no obstante, existe un número significativo de pacientes con radiografía normal al diagnóstico, clasificándose como patrón radiológico atípico, en los que se resulta necesario realizar un estudio TC para encontrar los infiltrados típicos en vidrio deslustrado. Esto puede resultar una dificultad añadida para el diagnóstico, lo que hace especialmente relevante la sospecha clínica en función del tipo de paciente y sus características inmunológicas, para indicar la búsqueda exhaustiva del hongo en pacientes con alta sospecha (25).

Respecto a los métodos diagnósticos en la mayor parte de los pacientes se confirmó el diagnóstico mediante técnicas microbiológicas, la más frecuente la PCR, con gran

diferencia respecto a la segunda técnica que fue la tinción con metenamina de plata. Estas técnicas se realizaron sobre muestras respiratorias obtenidas principalmente por BAL, seguidas de lejos por las muestras de esputo inducido, confirmándose así la mayor sensibilidad en las muestras obtenidas mediante técnicas invasivas frente al esputo ya descrita en revisiones sobre el diagnóstico de PJ como la llevada a cabo por White. P et. al. en 2017 (26).

Hubiese sido deseable analizar la utilidad de marcadores séricos en combinación con los métodos diagnósticos tradicionales, sin embargo, estos marcadores no se encontraban en el catálogo de peticiones analíticas del HUMV en el periodo del estudio, habiéndose incluido el análisis de β -glucano este mismo año.

Todos los pacientes recibieron tratamiento específico contra *Pneumocystis*, prácticamente todos recibieron TMP-SMX, aunque algunos recibieron pentamidina u otros fármacos, debido en la mayoría de los casos a reacciones adversas de TMP-SMX.

La duración del tratamiento fue de 21 días de media, acorde con lo indicado en la mayoría de las guías para enfermos con VIH, sin embargo, en nuestra cohorte no se encontraron diferencias en la duración del tratamiento entre enfermos con y sin VIH, en contra de lo indicado en la mayoría de las guías terapéuticas, como la redactada por la ECIL (European Conference on Infections in Leukaemia) para pacientes hematológicos (27), en la que se recomienda una pauta de 14 días para enfermos sin VIH, debido a la menor carga fúngica que suelen asociar.

Además, algunos pacientes recibieron terapia adyuvante con corticoides. Esta pauta está indicada en general en pacientes VIH positivos, ya que como se demostró en un metaanálisis realizado en 2015 por Ewald. H et. al. (28) la corticoterapia adyuvante se asocia con un descenso de la incidencia de fallo respiratorio y de la mortalidad, mientras que no se ha demostrado esta asociación en enfermos no VIH (6). Sin embargo, en la cohorte HUMV no se encontraron diferencias en el uso de corticoides entre los grupos con y sin VIH en contra de lo recomendado en las guías.

Otro de los objetivos de este trabajo es evaluar la evolución y las complicaciones encontradas, incluida la mortalidad. La insuficiencia respiratoria fue la principal complicación, la mayoría de los enfermos necesitó de la administración de oxígeno y algunos pacientes terminaron ingresando en cuidados intensivos donde un pequeño grupo requirió ventilación mecánica. La proporción de pacientes con ingreso en cuidados intensivos en nuestra cohorte fue hasta de un cuarto, algo inferior a lo encontrado en otras series como en la desarrollada por Roux. A et. al. (29) que demostró una proporción de ingresos en UCI del 50% en enfermos sin VIH y del 35% en VIH positivos.

La mortalidad global encontrada en la cohorte HUMV (23%) se ajusta a lo descrito por Varas. P et al. a nivel nacional, que en el año 2020 mostró una mortalidad del 21% (1).

Se estudió la mortalidad en pacientes con distintas características con el fin de encontrar factores asociados a mortalidad. Se observó una mayor letalidad en pacientes sin VIH y pacientes con hipoxemia sin alcanzar significación estadística. Sin embargo, se encontraron dos factores con una elevada asociación con la mortalidad por PJP, el

presentar una enfermedad inmunomediada y el haber recibido profilaxis primaria, este último como factor protector.

Un dato de interés en este trabajo fue la nula letalidad detectada en la cohorte de pacientes con VIH. La mortalidad observada en las diferentes series ha ido en descenso desde las primeras series publicadas a finales de los años 80-90 en donde la mortalidad rondaba el 30%, aunque en ocasiones la coexistencia de otras comorbilidades derivadas de la infección por VIH avanzada podía sobreestimar la letalidad de la infección por PJ. Sin embargo, actualmente la tasa de letalidad en pacientes VIH se sitúa alrededor del 14% en España, de acuerdo con Varas. P et. al. (1), cifra muy superior a la encontrada en nuestro trabajo.

La nula mortalidad encontrada en la corte HUMV entre pacientes con VIH, podría estar condicionada por el alto porcentaje de estos pacientes que recibía profilaxis primaria. Esta hipótesis puede apoyarse en el hecho de que en nuestra cohorte se describió el tratamiento profiláctico primario como el único factor protector frente a la mortalidad por PJP.

Esto resulta muy interesante, pues demuestra que la profilaxis primaria no solo protege frente a la infección por PJ si no que a la vez reduce la mortalidad por PJP en los pacientes que desarrollan la enfermedad a pesar de la profilaxis. Esta relación entre profilaxis primaria y reducción de mortalidad por PJ ya fue reportada por Green. H et. al. de la Mayo Clinic en 2007 (30), sin encontrar esta misma asociación con la mortalidad global por otras causas.

Otro aspecto destacable de nuestro trabajo es que se encontró que presentar una enfermedad inmunomediada era un factor de riesgo de mortalidad. Esto mismo fue descrito por Lecuyer. R et al. en el año 2023 (8), encontraron que este grupo de pacientes presentaba el peor estado general al diagnóstico con un mayor SOFA score en la admisión. Esto sumado a la mayor edad y a la mayor tasa de comorbilidades podrían explicar la mayor mortalidad en estos enfermos.

Por último, respecto a la utilidad de ciertas determinaciones analíticas como factores predictores de mortalidad, en la cohorte HUMV solamente se encontró relación entre los niveles de albúmina sérica y el fallecimiento por PJP. En pacientes con evolución fatal la albúmina media fue menor que en los pacientes con evolución favorable, aunque la relación no resultó significativa. En el metaanálisis realizado por Wang. Y et. al. (24) se describió la hipoalbuminemia como factor de riesgo independiente de mortalidad, esto puede relacionarse con el comportamiento de la albúmina como reactante de fase aguda negativo y su efecto antioxidante que puede resultar protector en situaciones inflamatorias.

Finalmente, el último objetivo de este trabajo es analizar las diferencias en la infección por PJ entre la población VIH y no VIH, e identificar las peculiaridades de los enfermos con PJP VIH negativos para orientar correctamente la sospecha diagnóstica, escoger las pruebas más rentables y el tratamiento más efectivo, en definitiva, para poder dar una atención adecuada al tipo de paciente que consulta.

Se encontró que la edad más avanzada, el sexo mujer y la presentación con patrón radiológico atípico eran factores independientes asociados a la infección por PJ en individuos no VIH. Así los enfermos VIH positivos con PJP eran con mayor frecuencia hombres más jóvenes y con menos comorbilidades que los enfermos no VIH, características que coinciden con la epidemiología habitual de la infección por VIH (15).

La presentación clínica en ambos grupos se fundamentó en los tres síntomas clásicos disnea, tos seca y fiebre, pero, tal y como se describe en la literatura al respecto, los pacientes no VIH manifiestan estos síntomas con algunas peculiaridades. En nuestra cohorte el grupo con VIH presentó tos y astenia con mayor frecuencia, encontrándose diferencias significativas. Algo similar fue encontrado por Roux. A et. al.(29) que reportaron en enfermos VIH positivos una mayor frecuencia de tos y disnea, describiendo además una presentación más brusca en enfermos no VIH.

Respecto al proceso diagnóstico, se encontraron diferencias significativas en relación con las manifestaciones radiológicas entre ambos grupos. En el grupo con VIH se encontró con mayor frecuencia un patrón radiológico típico (infiltrados intersticiales bilaterales), mientras que en el grupo no VIH fue más habitual la asociación con un patrón atípico, lo más frecuente una radiografía simple informada como normal. Esta asociación entre pacientes no VIH y radiografía inicial normal, se describe en la mayoría de la literatura al respecto, también demostrado por Mu. X et. al. en 2016 (31). Y podría explicarse por la mayor rapidez en la instauración de los síntomas en los enfermos sin VIH, lo que puede favorecer que no se aprecien alteraciones en la radiografía inicial por el escaso tiempo de evolución (9).

El diagnóstico definitivo se realizó mediante técnicas microbiológicas más frecuentemente en el grupo no VIH, mientras que en el grupo VIH hubo una mayor proporción de pacientes sin confirmación microbiológica en los que se realizó el diagnóstico de probable PJP en base a criterios clínico-radiológicos.

Estos resultados no coinciden con lo descrito en la bibliografía al respecto, que habitualmente relaciona la presencia de VIH con una mayor carga fúngica y por tanto una mayor rentabilidad de las técnicas microbiológicas (9). Uno de los posibles motivos de esta discrepancia entre la literatura y nuestra cohorte podría ser la mayor utilización de profilaxis primaria en nuestro entorno, lo que facilitaría una menor carga del hongo en estos pacientes y dificultaría el diagnóstico microbiológico.

Por último, además de la mortalidad hospitalaria se evaluó la supervivencia de ambos grupos a 48 semanas. Se encontró una supervivencia del total de pacientes VIH positivos, mientras que se observó una mortalidad elevada a 48 semanas en los enfermos no VIH. Esta diferencia en la supervivencia puede deberse a que como se demostró en este estudio los pacientes no VIH suelen tener una edad más avanzada, asocian mayores comorbilidades y en muchos existe patología pulmonar previa a la infección por PJ, (24) esto sumado a la menor sospecha clínica de esta patología en individuos sin VIH y la rapidez de presentación de la enfermedad puede explicar la menor tasa de supervivencia.

VI. CONCLUSIONES

1. En el periodo de estudio entre el 2011 al 2021 hemos asistido en HUMV a un cambio en el patrón epidemiológico asociado a la infección por *Pneumocystis jirovecii*, en el que los casos no asociados a la infección VIH han superado a los asociados a la infección por el VIH, aunque globalmente ésta continúa siendo la primera causa de inmunosupresión asociada a PJP.
2. La edad mayor, el sexo mujer y los infiltrados pulmonares atípicos en la radiografía de tórax son características asociadas a la infección por PJ en individuos sin VIH, y demuestran un patrón epidemiológico y clínico diferente de *Pneumocystis jirovecii* en pacientes no VIH frente a las formas clásicas en enfermos con VIH.
3. La infección por *Pneumocystis jirovecii* tiene en la actualidad una letalidad nula en los pacientes VIH, mientras que sigue siendo alta en la población de pacientes no VIH. Siendo el subgrupo de las enfermedades inmunomediadas las que presentan un mayor riesgo.
4. La quimioprofilaxis primaria contra la infección por *Pneumocystis jirovecii* constituye el principal factor protector de mortalidad.

VII. BIBLIOGRAFÍA

1. Varas Vicente P, Parra Fariñas R, Alonso-Sardón M, Benítez Andrés E, Rodríguez Alonso B, Romero-Alegría Á, et al. Impact of pneumocystosis on the Spanish health care system, 1997–2020: Profile of HIV and non-HIV immunocompromised patients. *J Infect Public Health*. 2023 Jun 1;16(6):831–40.
2. Fishman JA. *Pneumocystis jirovecii*. Vol. 41, *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*. Thieme Medical Publishers, Inc.; 2020. p. 141–57.
3. Dellièvre S, Gits-Muselli M, Bretagne S, Alanio A. Outbreak-Causing Fungi: *Pneumocystis jirovecii*. Vol. 185, *Mycopathologia*. Springer Science and Business Media B.V.; 2020. p. 783–800.
4. Loscalzo J, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Longo D, Jameson JL. *Harrison. Principios de Medicina Interna*. 20th ed. Madrid: McGraw Hill; 2022.
5. Mandell, Douglas, Bennett. *Enfermedades Infecciosas. Principios y práctica*. 9th ed. Bennet JE, Dolin R, Blaser MJ, editors. Elsevier; 2020.
6. Weyant RB, Kabbani D, Doucette K, Lau C, Cervera C. *Pneumocystis jirovecii*: a review with a focus on prevention and treatment. Vol. 22, *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. Taylor and Francis Ltd.; 2021. p. 1579–92.
7. Grønseth S, Rogne T, Hannula R, Åsvold BO, Afset JE, Damås JK. Epidemiological and clinical characteristics of immunocompromised patients infected with *Pneumocystis jirovecii* in a twelve-year retrospective study from Norway. *BMC Infect Dis*. 2021 Dec 1;21(1).
8. Lécuyer R, Issa N, Camou F, Lavergne R, Anne, Gabriel F, Morio F, et al. Characteristics and Prognosis Factors of *Pneumocystis jirovecii* Pneumonia According to Underlying Disease. *Chest* [Internet]. 2024 Jan; Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0012369224000229>
9. Salzer HJF, Schäfer G, Hoenigl M, Günther G, Hoffmann C, Kalsdorf B, et al. Clinical, Diagnostic, and Treatment Disparities between HIV-Infected and Non-HIV-Infected Immunocompromised Patients with *Pneumocystis jirovecii* Pneumonia. Vol. 96, *Respiration*. S. Karger AG; 2018. p. 52–65.
10. Matsumura Y, Shindo Y, Iinuma Y, Yamamoto M, Shirano M, Matsushima A, et al. Clinical characteristics of *Pneumocystis pneumonia* in non-HIV patients and prognostic factors including microbiological genotypes. *BMC Infect Dis*. 2011 Mar 25;11.
11. Wills NK, Adriaanse M, Erasmus S, Wasserman S. Chest X-ray Features of HIV-Associated *Pneumocystis Pneumonia* (PCP) in Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. *Open Forum Infect Dis*. 2024 Apr 1;11(4).
12. Hitzenbichler F, Mohr A, Salzberger B. *Pneumocystis jirovecii* pneumonia—an opportunistic infection undergoing change. *Internist*. 2019 Jul 1;60(7):669–77.
13. Ibrahim A, Chattaraj A, Iqbal Q, Anjum A, Rehman MEU, Aijaz Z, et al. *Pneumocystis jirovecii* Pneumonia: A Review of Management in Human

Immunodeficiency Virus (HIV) and Non-HIV Immunocompromised Patients. *Avicenna J Med.* 2023 Jan;13(01):023–34.

14. Cereser L, Dallorto A, Candoni A, Volpetti S, Righi E, Zuiani C, et al. Pneumocystis jirovecii pneumonia at chest High-resolution Computed Tomography (HRCT) in non-HIV immunocompromised patients: Spectrum of findings and mimickers. Vol. 116, *European Journal of Radiology*. Elsevier Ireland Ltd; 2019. p. 116–27.
15. Nasr M, Mohammad A, Hor M, Baradeiya AM, Qasim H. Exploring the Differences in Pneumocystis Pneumonia Infection Between HIV and Non-HIV Patients. *Cureus.* 2022 Aug 6;
16. Esteves F, Calé SS, Badura R, de Boer MG, Maltez F, Calderón EJ, et al. Diagnosis of Pneumocystis pneumonia: Evaluation of four serologic biomarkers. *Clinical Microbiology and Infection.* 2015 Apr 1;21(4):379.e1-379.e10.
17. Solano MFL, Alvarez Lerma F, Grau S, Segura C, Aguilar A. Neumonía por Pneumocystis jirovecii: Características clínicas y factores de riesgo asociados a mortalidad en una Unidad de Cuidados Intensivos. *Med Intensiva.* 2015 Jan 1;39(1):13–9.
18. Cillóniz C, Dominedò C, Álvarez-Martínez MJ, Moreno A, García F, Torres A, et al. Pneumocystis pneumonia in the twenty-first century: HIV-infected versus HIV-uninfected patients. Vol. 17, *Expert Review of Anti-Infective Therapy*. Taylor and Francis Ltd; 2019. p. 787–801.
19. Ding L, Huang H, Wang H, He H. Adjunctive corticosteroids may be associated with better outcome for non-HIV Pneumocystis pneumonia with respiratory failure: a systemic review and meta-analysis of observational studies. *Ann Intensive Care.* 2020 Dec 1;10(1).
20. Villacampo Castro T, Bergia Artero M. Manual Curso Intensivo MIR Asturias. Enfermedades Infecciosas. 37th ed. Curso Intensivo MIR Asturias, S.L; 2022.
21. Zhou S, Aitken SL. Prophylaxis Against Pneumocystis jirovecii Pneumonia in Adults. *JAMA [Internet].* 2023 Jul 11;330(2):182–3. Available from: <https://doi.org/10.1001/jama.2023.9844>
22. Kofteridis DP, Valachis A, Velegraki M, Antoniou M, Christofaki M, Vrentzos GE, et al. Predisposing factors, clinical characteristics and outcome of Pneumocystis jirovecii pneumonia in HIV-negative patients. *Journal of Infection and Chemotherapy.* 2014;20(7):412–6.
23. Asai N, Motojima S, Ohkuni Y, Matsunuma R, Nakashita T, Kaneko N, et al. Pathophysiological mechanism of non-HIV Pneumocystis jirovecii pneumonia. Vol. 60, *Respiratory Investigation*. Elsevier B.V.; 2022. p. 522–30.
24. Wang Y, Zhou X, Saimi M, Huang X, Sun T, Fan G, et al. Risk Factors of Mortality From Pneumocystis Pneumonia in Non-HIV Patients: A Meta-Analysis. Vol. 9, *Frontiers in Public Health*. Frontiers Media S.A.; 2021.

25. Hsu JM, Hass A, Gingras MA, Chong J, Costiniuk C, Ezer N, et al. Radiographic features in investigated for *Pneumocystis jirovecii* pneumonia: a nested case-control study. *BMC Infect Dis*. 2020 Jul 10;20(1).
26. White PL, Backx M, Barnes RA. Diagnosis and management of *Pneumocystis jirovecii* infection. Vol. 15, *Expert Review of Anti-Infective Therapy*. Taylor and Francis Ltd; 2017. p. 435–47.
27. Maschmeyer G, Helweg-Larsen J, Pagano L, Robin C, Cordonnier C, Schellongowski P, et al. ECIL guidelines for treatment of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in non-HIV-infected haematology patients. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2016 Sep 1;71(9):2405–13.
28. Ewald H, Raatz H, Boscacci R, Furrer H, Bucher HC, Briel M. Adjunctive corticosteroids for *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with HIV infection. Vol. 2015, *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley and Sons Ltd; 2015.
29. 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(9):1490–7.
30. Green H, Paul M, Vidal L, Leibovici L. Prophylaxis of *Pneumocystis pneumonia* in immunocompromised non-HIV-infected patients: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Mayo Clin Proc*. 2007;82(9):1052–9.
31. Mu XD, Jia P, Gao L, Su L, Zhang C, Wang RG, et al. Relationship between radiological stages and prognoses of *pneumocystis pneumonia* in Non-AIDS immunocompromised patients. *Chin Med J (Engl)*. 2016 Sep 5;129(17):2020–5.

VIII. AGRADECIMIENTOS

Me gustaría aprovechar este espacio para dar las gracias a todas las personas que han hecho posible este trabajo, que representa el cierre de una etapa de mi vida de crecimiento académico y profesional, pero especialmente personal.

En primer lugar, quiero dar las gracias al Dr. Javier Pardo, tutor de este TFG, por su apoyo, atención y ánimos. No solo durante la realización de este trabajo, también durante las prácticas clínicas, en las que me enseñó mucho más que conocimientos médicos, me enseñó una forma de hacer medicina, respetuosa, empática y apasionada, despertando en mí un gran interés por la Medicina Interna.

También quiero agradecer de manera especial al Dr. Raúl Parra, por acompañarme en este proyecto, dispuesto siempre a ofrecerme su apoyo y consejo. Su colaboración ha sido fundamental para el éxito de este trabajo.

Agradecer a todos los profesores, médicos, personal sanitario y pacientes que me han enseñado durante estos años que la medicina no es solo una carrera universitaria si no una forma de pensar, actuar y ayudar a los demás.

A mis amigos. A los de siempre por creer en mí, valorarme, entenderme y darme los mejores recuerdos de esta etapa de mi vida. A las increíbles personas que conocí en esta ciudad y con las que descubrí que compartimos una enorme pasión, gracias por vuestra compañía, ayuda y risas.

Y finalmente el mayor agradecimiento a mi familia. A mis abuelos por inculcarme la importancia del trabajo y el esfuerzo, a mis tías y primos por enseñarme el valor de la familia, y a mi hermano por aguantarme incondicionalmente, algún día formaremos un gran equipo. Por último y más importante quiero dar las gracias a mis padres porque por su esfuerzo, cariño y dedicación he conseguido llegar hasta aquí.

Muchas gracias a todos de corazón.