

Rev Biomed 2006; 17:169-174.

Pneumocystis jiroveci en centros hospitalarios del Estado Bolívar, Venezuela.

Artículo Original

Julman R. Cermeño, Isabel Hernández de Cuesta, Franeggy Alcalá, Marina Áppice.

Departamento de Parasitología y Microbiología. Escuela de Ciencias de la Salud “Dr. Francisco Battistini Casalta”, Universidad de Oriente. Núcleo Bolívar. Ciudad Bolívar. Venezuela.

RESUMEN.

Introducción. La neumonía por *Pneumocystis jiroveci* (*P. carinii*), (NPJ) es una infección oportunista que causa morbimortalidad en pacientes inmunocomprometidos. Actualmente se desconocen las características epidemiológicas de la neumocistosis en el estado Bolívar, Venezuela.

Objetivo. Determinar la prevalencia de *P. jiroveci* en muestras respiratorias, de pacientes hospitalizados, en centros asistenciales del estado. Se analizaron 40 muestras de esputo, de pacientes inmunocomprometidos con signos y síntomas de neumonía, que no respondían a los tratamientos convencionales. Para la detección del hongo se empleó la técnica de Inmunofluorescencia Directa con anticuerpos monoclonales MERIFLUOR-*Pneumocystis*® (Meridian Diagnostics, Inc).

Material y Metodos. De un total de 40 muestras, el 35% (n=14) fueron positivas para *P. jiroveci*. Los pacientes con NPJ tenían edades comprendidas entre 15 y 68 años (Mediana: 33.5). El 42.8% (n=6) eran pacientes infectados con el Virus de la Inmunodeficiencia Humana, neumopatía crónica 35.7 (n=5) y el 14.2% (n=2) tenían Insuficiencia

Renal Crónica. Entre las manifestaciones clínicas se encontró: tos y expectoración (100%; n=14), fiebre (85.7%; n=12) y cefalea (71.4%; n=10).

Conclusiones. *P. jiroveci* es un microorganismo frecuente en los pacientes inmunocomprometidos y debería investigarse de rutina en pacientes con neumonía, en ausencia de respuesta clínica a los antibióticos. (*Rev Biomed 2006; 17:169-174*)

Palabras clave: Inmunocomprometidos, neumonía, *Pneumocystis carinii*, *Pneumocystis jiroveci*.

SUMMARY.

***Pneumocystis jiroveci* in hospital centers of Bolívar State, Venezuela.**

Introduction. *Pneumocystis jiroveci* (*P. carinii*) pneumonia (NPJ) is an opportunist infection with important morbidity and mortality rates in immunocompromised patients. Epidemiologic characteristics of pneumocystosis in Bolivar state are scarcely known.

Objective. The aim of this study was to assess

Solicitud de sobretiros: Dra. Julman R Cermeño, Avenida 17 de Diciembre. Centro Comercial Country. Piso 1, Local 3, Ciudad Bolívar, Estado Bolívar, 8001, Venezuela. Tele/Fax: +58-85-6316923, +58-85-65-43291 E-mail: jcerme@cantv.net
Recibido el 10/Marzo/2006. Aceptado para publicación el 21/Julio/2006.

Este artículo está disponible en <http://www.uady.mx/sitios/biomedic/revbiomed/pdf/rb061733.pdf>

the prevalence of *P. jiroveci* in respiratory samples from patients in Bolívar state.

Materials and methods. Forty sputum samples from immunocompromised patients with clinical pneumonia that did not respond to conventional therapy were analyzed. Direct immunofluorescence technique with monoclonal antibodies MERIFLUOR-*Pneumocystis*® (Meridian Diagnostics, Inc) was used to detect the fungus.

Results. Thirty five percent (n= 14) were positive for *P. jiroveci*. Age of patients ranged between 15 and 68 years (median: 35.5), 42.8% of patients had Human Immunodeficiency Virus infection, 35.7% chronic neumopathic disease and 14.2% chronic renal insufficiency. Patients showed the following clinical features: cough (100%; n=14), fever (85.7%; n=12), and cephalgia (71.4%; n=10).

Conclusions. Those results suggest that *P. jiroveci* is a microorganism that should be investigated in immunocompromised patients with pneumonia who do not respond to conventional antibiotics. (*Rev Biomed* 2006; 17:169-174)

Key words: Immunocompromised, pneumonia, *Pneumocystis carinii*, *Pneumocystis jiroveci*.

INTRODUCCIÓN.

Pneumocystis jiroveci es el agente causal de la neumocistosis, una infección oportunista que causa morbimortalidad en pacientes inmunocomprometidos. Comúnmente este agente se había conocido como *P. carinii*, pero dadas las diversas diferencias genéticas encontradas entre las especies que afectaban a mamíferos y al hombre, desde el año 2002 se otorgó el nombre de *P. jiroveci* para designar exclusivamente a la especie de *Pneumocystis* que infecta al hombre (1).

Pneumocystis jiroveci es un microorganismo unicelular, eucariótico y ubicuo. Hasta 1988 fue considerado un protozoo y los análisis del ADN y el ARN ribosomal condujeron a su clasificación

dentro del Reino Fungi, Phylum Ascomycota (2-7). Este hongo presenta tropismo por el epitelio de las vías respiratorias y es causa de neumonía en el huésped inmunocomprometido (6); en su estructura, carece de ergosterol y es de difícil crecimiento en cultivos. Ello explica la inactividad de los antifúngicos convencionales contra este microorganismo (8). La neumocistosis o neumonía por *Pneumocystis jiroveci* (NPJ) es una de las principales causas de mortalidad en individuos inmunocomprometidos, particularmente en los pacientes con el Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA), con neoplasias y en aquellos con tratamiento inmunosupresor prolongado (6,9).

En Venezuela los estudios sobre neumocistosis han sido escasos, por lo que se desconocen los aspectos epidemiológicos de esta entidad; además, *Pneumocystis jiroveci* habitualmente no es investigado en las muestras de esputo de pacientes inmunocomprometidos o en aquellos pacientes que no evolucionan adecuadamente después de tratamientos prolongados con antibióticos de amplio espectro, los cuales son de riesgo para la infección por este hongo.

En el estado Bolívar no existen estudios previos sobre neumocistosis y se desconoce su prevalencia. Por ello se planteó este estudio con la finalidad de conocer la prevalencia de *P. jiroveci* en pacientes con signos y síntomas clínicos de neumonía que no respondían al tratamiento con antibióticos en los centros asistenciales del estado.

MATERIAL Y MÉTODOS.

Se realizó un estudio descriptivo y transversal, durante el período comprendido desde marzo del año 2000 hasta marzo del 2001.

Se estudiaron 40 pacientes con signos y síntomas clínicos de neumonía, que no respondían a tratamiento con antibióticos de amplio espectro, independientemente de la edad y sexo. Previo consentimiento del paciente se obtuvieron muestras

de esputo de buena calidad microbiológica para su estudio y se aplicó una encuesta epidemiológica para la recolección de los datos.

Para el diagnóstico de *P. jiroveci* se empleó la Técnica de Inmunofluorescencia Directa (IFD): MERIFLUOR-*Pneumocystis*® (Meridian Diagnostics, Inc) (10). El control positivo se realizó mediante preparaciones de esputo con *P. jiroveci* teñidos con Grocott, azul de toluidina O y Giemsa. El control negativo con esputo proveniente de un paciente sano asintomático, sin neumocistosis; además, del control positivo y negativo del kit.

Análisis Estadístico.

Los resultados fueron presentados en tablas mediante porcentajes. El análisis de los datos se realizó mediante la prueba J_i^2 considerando un nivel de significancia del 5%. Los datos fueron analizados utilizando el programa SPSS versión 8.0 para Windows.

RESULTADOS.

El mayor número de pacientes procedían del Complejo Hospitalario Universitario “Ruiz y Páez”, Ciudad Bolívar (80%; n=32); el resto del Hospital “Raúl Leoni” de San Félix (10%; n=4), Centro Médico Orinoco de Ciudad Bolívar (5%; n=2), Ambulatorio de Manoa de San Félix y Hospital “Dr. Héctor Nouel Joubert” (2.5%; n=1), respectivamente. El 25% de la población evaluada (n=10) fueron pacientes en edades comprendidas entre 15 y 25 años, seguidas del grupo etario entre los 26 – 36 años (22.5%; n=9), oscilando entre un mínimo de 7 años y un máximo de 78 años, la media de la edad fue 41.8 años (DE \pm 21.9). El sexo predominante fue el femenino (52.5%; n=21).

Del total de muestras procesadas, el 35% (n=14) fueron positivas para *P. jiroveci*. Los pacientes con NPJ tenían edades comprendidas entre 15 y 68 años (Mediana: 33.5 años). Dentro de los antecedentes patológicos de importancia, destaca que el mayor número de muestras

positivas eran de pacientes infectados con el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (15%; n=6), con insuficiencia renal crónica (5%; n=2), trasplante renal (2.5%; n=1) y neumopatía crónica (12.5%; n=5). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los pacientes inmunosuprimidos y la presencia de *P. jiroveci* ($X^2= 5.205$; g.l.= 1; p= 0.074). Ver cuadro 1. Las manifestaciones clínicas descritas en orden de frecuencia fueron: tos (100%; n=14), fiebre (85.7%; n=12) y cefalea (71.4%; n=10), observándose en menor porcentaje la pérdida de peso. Ver cuadro 2.

DISCUSIÓN.

Pneumocystis jiroveci es un hongo diagnosticado con frecuencia en pacientes inmunocomprometidos y que causa neumonía severa (11-17).

La frecuencia de NPJ varía de un país a otro y oscila entre 30 y 43% de las infecciones oportunistas (11). En Venezuela se ha descrito una prevalencia del 40% (12/30) de NPJ en el Distrito Capital empleando la misma técnica de inmunofluorescencia directa con anticuerpos monoclonales en esputo, la cual tiene mayor sensibilidad y especificidad (18). En este estudio, la prevalencia fue de 35% (14/40), más baja que la demostrada en el Distrito Capital e inferior a la descrita en países desarrollados (18).

Antes de la aparición de la epidemia de la infección por el VIH, la NPJ era poco frecuente y su diagnóstico se basaba en exploraciones agresivas como biopsia pulmonar, fibroroncoscopia con lavado broncoalveolar y biopsia transbronquial (11,19-21). En la actualidad existen alternativas como la técnica del esputo inducido y la utilización de esputo de buena calidad microbiológica para el diagnóstico de la neumocistosis (18, 22, 23), además del empleo de lavado bucal para la búsqueda del hongo (24). Mallolas et al., 1990, evidenció una menor prevalencia de neumocistosis empleando la técnica del esputo inducido y el lavado broncoalveolar, en pacientes infectados por el VIH que

Cuadro 1
Características epidemiológicas de pacientes con neumonía con *P. jiroveci*

Pacientes (40)	n	
Presencia de <i>P. jiroveci</i>	14/40* (35)	
Edad (años) Rango (15- 68 años); Mediana: 33.5		
10-20	3	21.4
21-30	2	14.3
31-40	3	21.4
41-50	1	7.1
51-60	2	14.3
61-70	3	21.4
Sexo		
Femenino	7	(50.0)
Masculino	7	(50.0)
Procedencia		
Complejo Hospitalario Universitario “Ruiz y Páez”. Ciudad Bolívar	10	(71.4)
Hospital. “Dr. Raúl Leoni” (Guaiparo). San Felix	3	(21.4)
Centro Medico Orinoco. Ciudad Bolívar	1	(7.1)
Antecedentes **		
Infección por el VIH	6	42.8
Insuficiencia renal crónica	2	14.2
Transplante renal	1	7.1
Neumopatía crónica	5	35.7
	14	100

*pacientes con *P. jiroveci*/total de la población en estudio (n=40)

Los valores entre paréntesis corresponden a porcentaje

** $X^2= 5.205$; g.l.= 1; p= 0.074

presentaban síntomas respiratorios, radiología y gasometría compatible con *P. jiroveci*.

Con relación al sexo, García-Gill et al., 1995 señalaron mayor prevalencia en pacientes masculinos. Esto difiere de los resultados

obtenidos, donde el porcentaje de neumocistosis fue similar en ambos sexos (50%). Se ha señalado que la edad promedio en la neumocistosis es de 40 años (25), similar a los resultados encontrados en este trabajo.

Cuadro 2
Manifestaciones clínicas en pacientes inmunocomprometidos con neumocistosis.

SIGNOS Y SÍNTOMAS	PORCENTAJE (%)	
	n	
Tos y expectoración	14	100
Fiebre	12	85.7
Cefalea	10	71.4
Pérdida de peso	7	50.0
Insuficiencia respiratoria	4	28.5
Disnea	4	28.5
Patrón radiológico: infiltrado bilateral difuso	4	28.5
Dolor torácico	3	21.4

P. jiroveci en hospitales de Venezuela

Las manifestaciones clínicas prevalentes fueron: tos, fiebre y disnea, similares a las descritas por otros autores (13-16,26,27).

En este estudio todos los casos presentaban enfermedad subyacente que causaba inmunocompromiso en el paciente; sin embargo, Ambruster et al., 1997, demostraron que existen casos de neumocistosis sin evidencias claras de inmunodepresión, por lo que debería introducirse en la práctica clínica habitual la búsqueda de *P. jiroveci* en pacientes sin datos clínicos aparentes de inmunosupresión que presenten clínica de neumonía y que no respondan a los tratamientos convencionales.

Contini et al., 1998, señalan que los anticuerpos específicos para *P. jiroveci* se desarrollan a la edad de 4 años, lo que indica exposición temprana al organismo. Se admite que la infección se adquiere en la infancia; el 75% antes de los 4 años en países desarrollados, y que esta infección es asintomática (28).

La prevalencia de *P. jiroveci* en pacientes que han recibido tratamientos prolongados con antibióticos de amplio espectro en el estado Bolívar es alta, por lo que debería investigarse este microorganismo en todo paciente con neumonía sin respuesta clínica a los antibióticos convencionales.

REFERENCIAS.

- 1.- Frenkel JK. *Pneumocystis jiroveci* n sp. From man: morphology physiology and immunology in relation to pathology. Natl Cancer Inst Monograf 1976; 43:13-30.
- 2.- Edman JC, Kovacs JA, Masur H, Santi DV, Elwood HJ, Sogin ML. Ribosomal RNA sequence shows *Pneumocystis carinii* to be a member of the fungi. Nature 1988; 334:519-22.
- 3.- Stringer SL, Stringer JR, Blaser MA, Walzer PD, Cushion MT. *Pneumocystis carinii*: sequence from ribosomal RNA implies a close relationship with fungi. Exp Parasitol 1989; 68:450-61.
- 4.- Stringer JR, Cushion MT, Wakefield AE. New nomenclature for the genus *Pneumocystis*. Proceedings of the Seventh International Workshops on Opportunistic Protists. J Eukaryot Microbiol 2001; Suppl:184S-9S.
- 5.- Stringer JR, Beard CB, Miller RF, Wakefields AE. A new name (*Pneumocystis jiroveci*) for *Pneumocystis* from humans. Emerg Infect Dis 2002; 8:891-6.
- 6.- Frenkel JK. *Pneumocystis pneumonia*, an immunodeficiency-dependent disease (IDD): a critical historical overview. J Eukaryot Microbiol 1999; 46:89S-92S.
- 7.- Revised nomenclature for *Pneumocystis carinii*. *Pneumocystis* Work-shop. J Eukaryot Microbiol 1994; 121S-2S.
- 8.- Wilkin A, Feinberg J. *Pneumocystis carinii pneumonia*: a clinical review. Am Fam Physician 1999; 60:1699-708.
- 9.- Kaplan JE, Sepkowitz K, Masur H, Sirisanthana T, Russo M, Chapman L, et al. Opportunistic infections in persons with HIV or other immunocompromising conditions. Emerg Infect Dis 2001; 7: (3 Suppl):541.
- 10.- Anonimo. Direct immunofluorescent detection procedure for *Pneumocystis carinii* in respiratory tract specimens. Meridian Diagnost 1996; 1-7.
- 11.- Bartlett M, Smith J. *Pneumocystis carinii*, an opportunist in immunocompromised patients. Clin Microbiol Rev 1991; 4:137-49.
- 12.- Fernández P, Torres A, Miro J, Villegas C, Mallolas J, Zamora L, et al. Pronostic factors influencing the outcome in *Pneumocystis carinii pneumonia* in patients with AIDS. Thorax 1995; 50:669-71.
- 13.- Garcías-Gill D, Moreno J, Valls E, Vilardell J, Rimola A, Grande L, et al. Neumonía por *Pneumocystis carinii* en el receptor de transplante. Enferm Infecc Microbiol Clin 1995; 14: 296-9.
- 14.- Armbruster C, Hassl A, Kriswanek S. *Pneumocystis carinii* colonization in the absence of immunosuppression. Scand J Infec Dis 1997; 29:591-3.
- 15.- Antigua A, Salas A, Amengual I, Serra E. Tiroiditis por *Pneumocystis carinii* en un paciente con infección HIV. Enferm Infecc Microbiol Clin 1998; 16:207-8.
- 16.- García J, García R, López A, Alcaide F. Neumonía por *Pneumocystis carinii* e infección por el VIH, diagnóstico

JR Cermeño, I Hernández de Cuesta, F Alcalá, M Áppice

- y tratamiento. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1998; 16: 36-43.
- 17.- Cermeño J, Sandoval M, Saab T, Mohaweche R, Rodríguez C, Mujica D, et al. Neumonía por *Pneumocystis carinii* en un paciente con linfoma de Hodgkin. *Bol. Informativo Las Micosis en Venezuela* 1999. Caracas-Venezuela. 33:23-6.
- 18.- Panizo M, Reviákina V, Vázquez C. Diagnóstico de *Pneumocystis carinii* por inmunofluorescencia directa modificada y coloración de Gomori-Grocott. Estudio comparativo. *Bol Soc Venez Microbiol* 2000; 20:98-103.
- 19.- Stager C, Fraire A, Kim H, Estrada R, Davis, J. Grenberg D, Guy ES, et al. Modification of the fungi-fluor and the genetic systems fluorescent antibody methods for detection of *Pneumocystis carinii* in bronchoalveolar lavage specimens. *Arch Pathol Lab Med* 1995; 119:142-7.
- 20.- Mathis A, Weber R, Kuster H, Spiech R. Simplified sample processing combined with a sensitive one-tube nested PCR assay for detection of *Pneumocystis carinii* in respiratory specimens. *J Med Microbiol* 1997; 35:1691-5.
- 21.- Ortona E, Margutti P, Tamburrini E, Mencarini P, Visconti E, Zolfo M, et al. Detection of *Pneumocystis carini* in respiratory specimens by PCR-solution hybridization enzyme-linked immunoassay. *J Clin Microbiol* 1997; 35: 1589-91.
- 22.- Mallolas J, Vall M, Miro J, Gatell J, Xaubet A, Picado C, et al. Diagnóstico de la neumonía por *Pneumocystis carinii* mediante esputo inducido. *Enf Infecc Microbiol Clin* 1990; 8:511-3.
- 23.- Tuncer S, Ergüven S, Kocagöz S, Ünal S. Comparison of cytochemical staining, immunofluorescence and PCR for diagnosis of *Pneumocystis carinii* on sputum samples. *Scand J Infect Dis* 1998; 30:125-8.
- 24.- Helweg-Larsen J, Jensen JS, Benfield T, Svendsen UG, Lundgren JD, Lungren B, et al. Diagnostic use of PCR for detection of *Pneumocystis carinii* in oral wash samples. *J Clin Microbiol* 1998; 36: 2068-72.
- 25.- Powers C. Diagnosis of infections diseases: a citopathologist's perspective. *Clin Microbiol Rew* 1998; 11:341-65.
- 26.- Villuendas C, Remacha A, Echávarri B, Lezcano A, Omeñaca M, Areazo P, et al. Neumonía diagnóstica por broncoscopia en pacientes HIV – Positivos. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1995; 14:314-6.
- 27.- Ittarat I, Asawamahasakda W, Bartlett M, Smith J, Meshnick S. Efects of Atovaquone and other intibitors on *Pneumocystis carinii* dihydroorotate dehydrogenase. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39:325-8.
- 28.- Contini C, Villa M, Romani R, Merolla R, Delia S, Ronchetti R, et al. Detección de *Pneumocystis carinii* among children with chronic respiratory disorders in the absence of HIV infection and immunodeficiency. *J Med Microbiol* 1998; 47:329-33.
- 29.- Ministerio de Sanidad y Consumo. Plan Nacional sobre el SIDA, España. Recomendaciones del Consejo Asesor Clínico del Plan Nacional sobre el SIDA. 1994. N° 1. Noviembre 1-5.