

Neumonía por Pneumocystis Jirovecii en pacientes internados en un hospital de tercer nivel: comparación entre pacientes seropositivos y seronegativos para HIV.



Carrera de Posgrado de Especialización en Clínica Médica

Universidad Nacional de Rosario

Autora: Lucía I. Antunes

Colaborador: Hernán Dalmaso

Tutora: Dra. Mariana Lagrutta

Hospital Provincial del Centenario

Año 2021

ÍNDICE

ÍNDICE	2
ABREVIATURAS	3
INTRODUCCIÓN	4
OBJETIVOS	8
MATERIAL Y MÉTODOS	9
RESULTADOS	13
DISCUSIÓN	26
LIMITACIONES	30
CONCLUSIÓN	31
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	32

ABREVIATURAS

P. Jirovecii: Pneumocystis Jirovecii

HIV: virus de la inmunodeficiencia humana

SIDA: síndrome de inmunodeficiencia adquirida

TARV: tratamiento antirretroviral

CDC: Center of Disease Control

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica

BAL: lavado bronquio alveolar

LDH: lactato deshidrogenasa

PCR: reacción en cadena de la polimerasa

ARM: asistencia respiratoria mecánica

UTI: unidad de terapia intensiva

SaO₂: saturación de oxígeno.

PaO₂: presión arterial de oxígeno

FiO₂: fracción inspirada de oxígeno

TAC: tomografía axial computada

INTRODUCCIÓN

Pneumocystis Jirovecii (*P. Jirovecii*) es un hongo oportunista conocido por causar infecciones respiratorias en pacientes inmunosuprimidos. ^{1;2}

Se ha estudiado extensamente la neumonía por *P. Jirovecii* en pacientes seropositivos para HIV, describiéndose en pacientes con recuento de CD4 menor a 200 cel/mm³. Con la terapia antirretroviral de alta efectividad y la profilaxis con cotrimoxazol, se redujo la incidencia. A pesar de dicha disminución, continúa siendo una de las enfermedades marcadoras más frecuentemente diagnosticadas. ^{3; 4; 5}

Según datos del CDC, sin profilaxis, la prevalencia de *P. Jirovecii* oscila entre el 5-25% en pacientes trasplantados, 2-6% en pacientes con colagenopatías y 1-25% en pacientes oncológicos. ⁶

Con respecto a pacientes HIV positivos, también según datos del CDC, al inicio de la epidemia de SIDA, la prevalencia de *P. Jirovecii* alcanzaba el 20% por año, siendo la enfermedad marcadora de SIDA encontrada en dos de cada tres pacientes diagnosticados, y se estimaba que un 75% de las personas seropositivas para HIV desarrollarían neumonía por *P. Jirovecii* en algún momento de sus vidas. Con la implementación de la terapia antirretroviral combinada asociada a la profilaxis, la prevalencia de *P. Jirovecii* en pacientes adultos seropositivos para HIV se mantiene alrededor de 3.4% desde 1992. ⁶

Con el incremento de los pacientes receptores de trasplante, que reciben terapias inmunosupresoras asociadas o no a corticoterapia, altas dosis de quimioterapia y la mayor supervivencia de pacientes con patologías oncológicas, ha aumentado la incidencia de esta patología en estos grupos. Con menor frecuencia se han reportado casos en pacientes con enfermedades inflamatorias sistémicas (asociado a corticoterapia), en pacientes con enfermedades estructurales del pulmón (EPOC, fibrosis quística) y en pacientes con inmunodeficiencias primarias. ^{7; 8}

El diagnóstico se hace detectando los hongos en esputo, lavado bronquialveolar o examinación directa de parénquima pulmonar. Existen técnicas nuevas como inmunofluorescencia utilizando anticuerpos monoclonales y técnicas moleculares por PCR con excelente sensibilidad y especificidad. ⁹

El tratamiento de elección es cotrimoxazol, siendo los tratamientos alternativos primaquina/clindamicina, atovacuona y pentamidina. ⁴

El tratamiento con corticoides tiene como fundamento disminuir la inflamación, con el consecuente aumento en la oxigenación y disminución de las probabilidades de insuficiencia respiratoria. ¹⁰

El uso de corticoides está estudiado en pacientes infectados por HIV, sin embargo, no está comprobada su eficacia en pacientes seronegativos para HIV, habiéndose encontrado resultados contradictorios en la bibliografía. ^{11. 12}

La profilaxis para *P. Jirovecii* está recomendada en pacientes HIV con recuento de CD4 menor de 200 cel/mm³.¹³ También está indicada en pacientes que realizan tratamiento crónico con corticoides en altas dosis, en trasplantados de órgano sólido, en pacientes que realizan algunos tipos de quimioterapia y en pacientes que reciben tratamiento para leucemia. ¹⁴

Se han realizado estudios comparando las características de esta patología en pacientes seronegativos y seropositivos para HIV, evidenciándose una serie de diferencias que pueden afectar al diagnóstico, tratamiento y pronóstico.

En HIV positivos se encuentran mayor cantidad de hongos en los pulmones, con una menor cantidad de neutrófilos que en los pacientes HIV negativos, lo que conlleva un diagnóstico más sencillo en el primer grupo, asociado a una mejor oxigenación y supervivencia por la menor reacción inflamatoria. ¹⁵

Se ha reportado que los pacientes HIV positivos son más jóvenes y presentan un inicio gradual de los síntomas, presentando además con mayor frecuencia dolor torácico y síntomas generales (pérdida de peso, sudoración, caquexia). Los pacientes seronegativos para HIV muestran un inicio más abrupto, mayor cantidad de días de hospitalización, requerimiento de cuidados intensivos y de asistencia mecánica ventilatoria. ^{16. 17}

En este último grupo se ha reportado una mortalidad más alta. ^{8.16} La mortalidad en el grupo de pacientes seronegativos para HIV oscila entre un 30-60%, mientras que se reporta una mortalidad de un 10-20% en pacientes seropositivos. ¹⁴

Además de las diferencias en presentación clínica, evolución, pronóstico y mortalidad que se han analizado entre los pacientes HIV positivos y negativos, se han analizado las características

radiológicas, los niveles de LDH y la hipoxemia, no encontrándose en la mayoría de los estudios diferencias significativas.¹⁸

Debe tenerse en cuenta que la infección por *P. Jirovecii* en pacientes seronegativos para HIV continúa siendo probablemente una patología subdiagnosticada, requiriéndose un alto nivel de sospecha.¹⁷ Esto podría deberse a la menor sensibilidad de las tinciones para el diagnóstico en pacientes no HIV, debido a la menor cantidad de hongos presentes.⁸

Es necesario conocer las diferencias clínicas, epidemiológicas y evolutivas en estos diferentes grupos, para lograr un diagnóstico oportuno en las primeras etapas de la enfermedad, donde el tratamiento sea probablemente más efectivo.^{19,20}

Durante la búsqueda bibliográfica hemos encontrado escasez de datos locales con respecto a la neumonía por *P. Jirovecii*, especialmente en el grupo HIV negativo. La mayoría de los estudios comparativos encontrados de neumonía por *P. Jirovecii* entre pacientes HIV positivos y negativos se han realizado en Europa y EE. UU, habiéndose encontrado un sólo trabajo de estas características realizado en Latinoamérica. Teniendo en cuenta las diferencias que presenta la población de un país en vías de desarrollo con los países desarrollados, consideramos importante poder evaluar las características y diferencias sobre la neumonía por *P. Jirovecii* en nuestra población.

El Hospital Centenario es un hospital de tercer nivel, centro de referencia para el tratamiento de la infección por HIV, centro de trasplante renal y centro de referencia para pacientes que realizan diversas terapias inmunosupresoras (quimioterapia, terapias para enfermedades autoinmunes). Dentro de las hospitalizaciones de los pacientes inmunosuprimidos seronegativos para HIV, nos encontramos frecuentemente con interurrencias infecciosas respiratorias, siendo la neumonía por *P. Jirovecii* uno de los diagnósticos diferenciales habitualmente considerados.

La complejidad de nuestra institución nos permite la recolección de datos de casos de neumonía por *P. Jirovecii* en ambos grupos, con la perspectiva de tener mejores herramientas para el diagnóstico y tratamiento de esta patología en el futuro.

Hemos decidido confeccionar este trabajo retrospectivo con el objetivo de describir las características clínicas, epidemiológicas, evolutivas y analíticas de la neumonía por *P. Jirovecii* en pacientes internados en un hospital de tercer nivel de atención, realizando una comparación de dichas características entre pacientes infectados por HIV y no infectados por HIV.

OBJETIVOS

Objetivo primario:

- Describir características clínicas, analíticas, radiológicas, terapéuticas y evolutivas de la neumonía por *Pneumocystis Jirovecii* en pacientes adultos seropositivos y seronegativos para HIV.

Objetivos secundarios:

- Identificar patologías subyacentes en pacientes sin infección por HIV.
- Evaluar si los pacientes que contrajeron la enfermedad se encontraban realizando profilaxis.
- Determinar la diferencia en la forma de presentación, evolución y supervivencia entre ambos grupos.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo, descriptivo, analítico y observacional, en el Hospital Provincial Centenario, hospital de tercer nivel de atención de la ciudad de Rosario, Santa Fe. Se tomaron todos los pacientes mayores de 16 años desde marzo de 2014 a marzo de 2021 con neumonía por *Pneumocystis Jirovecii*.

Se utilizó para ello la base de datos provista por el Servicio de Clínica Médica y por el Servicio de Micología del Hospital Provincial del Centenario. Posteriormente a la identificación de los pacientes, se revisaron las historias clínicas completas y las imágenes de tomografía en el sistema informático del hospital.

De esta revisión se obtuvieron los antecedentes personales de los pacientes, diagnóstico y características clínicas. También se analizaron los exámenes complementarios realizados, tales como radiografías, tomografías, laboratorios y estudios microbiológicos.

Criterios de inclusión y exclusión:

Inclusión:

- Pacientes mayores de 16 años con síntomas respiratorios y/o fiebre y detección de *Pneumocystis Jirovecii* en muestra de esputo o lavado bronquioalveolar mediante tinción de azul de Toulidina.
- Exclusión: Historias clínicas faltantes o incompletas.

Definición de caso:

Neumonía por *P. Jirovecii*: pacientes con síntomas respiratorios y/o fiebre y detección de *Pneumocystis Jirovecii* en muestra de esputo, lavado bronquialveolar o aspirado traqueal mediante tinción de azul de Toulidina.

Variables utilizadas:

Datos demográficos:

Sexo: femenino/masculino

Edad: Edad en años, según registro de historia clínica

Antecedentes:

Pacientes seropositivos para HIV: según antecedente o diagnóstico registrado en la historia clínica o pacientes que presenten serología para HIV o antígeno p24 positivos.

Trasplante de órgano sólido: según antecedente registrado en historia clínica.

Enfermedades autoinmunes: según antecedente o diagnóstico registrado en historia clínica.

Enfermedad pulmonar estructural: pacientes con alguna patología que genere cambios en la arquitectura de la vía aérea inferior y el parénquima pulmonar: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC), bronquiectasias y cavitaciones. Según antecedente consignado en historia clínica o evidencia de dichas alteraciones en estudios de diagnóstico por imágenes.²¹

Corticoterapia: Según la última definición de la Sociedad Argentina de Infectología, se consideran como “Dosis Altas de Corticoides Sistémicos”: >20 mg/día de prednisona (o su equivalente), por más de 2 semanas. Esta dosis de corticoides se asocia a inmunosupresión. Dosis menores de corticoides sistémicos, o corticoides inhalatorios o intraarticulares no se asocian a inmunosupresión. Por lo tanto, hemos decidido agrupar a los pacientes que realizan corticoides en dos variables: aquellos recibiendo dosis mayores a 20 mg / día de prednisona (o equivalente) y aquellos realizando una dosis menor.^{22,23}

Terapias inmunosupresoras: se consideraron las terapias inmunosupresoras distintas a los corticoides (tacrolimus, ciclosporina, micofenolato, metotrexate) realizadas por los pacientes por diversas causas (trasplante, enfermedades autoinmunes) según registro en la historia clínica.

Realización regular de tratamiento antirretroviral (TARV): Según registros en historias clínicas. Se consideraron en tratamiento regular pacientes que retiraban medicación según registros centrales de farmacia y realizaban consultas regulares a Infectología.

Tabaquismo: se consideró como tabaquistas a aquellos pacientes con antecedente o consumo actual de tabaco, según lo consignado en las historias clínicas

Consumo de drogas vía inhalatoria: se consideró como consumidores a aquellos pacientes con consumo actual o previo de alguna droga ilícita por vía inhalatoria, según lo registrado en la historia clínica.

Profilaxis previa para P. Jirovecii: pacientes que realizaban profilaxis con trimetoprima/sulfametoxazol, según registro de historia clínica.

Variables clínicas

Fiebre: temperatura igual o mayor a 38 °C según registro en historia clínica o en planillas de controles de enfermería.

Disnea: sensación subjetiva de falta de aire referida por el paciente, registrada por el médico tratante en historia clínica.

Tos: Referida por el paciente o constatada por el médico tratante y registrada en la historia clínica.

Hemoptisis/esputo hemoptoico: Expulsión de sangre o esputo con estrías sanguinolentas constatada por el médico tratante o referida por el paciente y registrado en la historia clínica.

Dolor torácico: Referido por el paciente y registrado en la historia clínica.

Coinfección respiratoria: aislamiento el BAL, en esputo o en aspirado traqueal de otro microorganismo (hongo, virus o bacteria) en recuento significativo.

Otras interurrencias: interurrencias diferentes a infecciones respiratorias según datos consignados en historia clínica.

Variables evolutivas

Cantidad de días de hospitalización: según fechas de ingreso y egreso registradas en la historia clínica.

Requerimiento de internación en Unidad de Terapia Intensiva (UTI): se consideró como si/no. Además, en los pacientes que requirieron internación en UTI se consideró la cantidad de días de internación en dicha unidad, según registro en la historia clínica.

Requerimiento de Asistencia Respiratoria Mecánica (ARM): Se consideró como si/no. Además, en los pacientes que requirieron ARM se consideró la cantidad de días de vinculación, según registro en la historia clínica.

Requerimiento de vasoactivos: Pacientes que requirieron al menos en una oportunidad drogas para mantener la presión arterial media (PAM) por encima de 65 mmHg, según registros de historia clínica. Se consideró como si/no.

Muerte por insuficiencia respiratoria: se consideró como si/no, de acuerdo a lo consignado en historia clínica.

Muerte no relacionada con insuficiencia respiratoria: se consideró en aquellos casos que la insuficiencia respiratoria no fue la causa de muerte, de acuerdo a lo registrado en la historia clínica.

Variables de laboratorio

Oxemia: Se registró la oxemia al ingreso o al momento del inicio de los síntomas (en el caso de los pacientes previamente internados por otro motivo y que presentaron neumonía por *P. Jirovecii* como interurrencia). Según registros de laboratorio. Valores normales 80-100 mmHg.

Saturación de oxígeno: Se consideró la saturación al ingreso o al momento del inicio de los síntomas (en el caso de los pacientes previamente internados por otro motivo y que presentaron neumonía por *P. Jirovecii* como interurrencia) según los valores registrados por el médico tratante en la historia clínica. Valores normales: 95-99%

PAO2/FIO2: Relación entre la presión arterial de oxígeno (PAO2) y la fracción inspirada de oxígeno. Es un índice muy extendido para evaluar el intercambio de oxígeno debido a su facilidad de cálculo y poder realizarlo «a pie de cama». Forma parte de las definiciones de

síndrome de insuficiencia respiratoria aguda y del síndrome de distress respiratorio del adulto. Se tomaron como puntos de corte los definidos por el Consenso de Berlín considerando como Síndrome de Dificultad Respiratoria Aguda (SDRA) leve con PaO₂/FiO₂ mayor 200 mmHg, moderado con PaO₂/FiO₂ entre 100 y 200 y grave con PaO₂/FiO₂ menor de 100.²⁴ Cabe destacar que la mayor utilidad de este cálculo es en pacientes ventilados, por la mayor fiabilidad de la FiO₂. En los pacientes que no se encontraban en ARM se realizó el cálculo de acuerdo a las FiO₂ registradas en la historia clínica con máscara de Venturi.

LDH: Según registros de laboratorio. Valores normales 240-480 UI/L.

Tomografía de tórax: se registraron los patrones imagenológicos, según informes realizados por el Servicio de Diagnóstico por Imágenes presentes en la historia clínica. Además, se realizó revisión de las imágenes mediante el sistema informático del hospital.

Análisis estadístico:

Los datos fueron ordenados y analizados utilizando el programa R. Las variables cuantitativas de distribución normal se expresaron como media y desvío estándar. Para aquellas con distribuciones no normales se utilizó la mediana y la desviación absoluta de la mediana. Las variables cualitativas se expresaron como frecuencias absolutas y relativas porcentuales.

Para la comparación de proporciones se empleó la prueba de Chi Cuadrado o test exacto de Fisher según corresponda. Para la comparación entre las medianas se hizo la prueba de diferencia de medianas. Se eligió esta prueba para comparar medianas en variables con distribución no normal. En todos los casos se consideraron estadísticamente significativas las diferencias cuyo valor de p asociado a la prueba de contraste sea $\leq 0,05$.

RESULTADOS

Se realizó el análisis descriptivo de las variables. Además, en cada variable se analizó la diferencia entre el grupo HIV positivo y HIV negativo.

Se realizó el análisis retrospectivo de 45 (cuarenta y cinco) historias clínicas de pacientes con diagnóstico de neumonía por *P. Jirovecii*. Del total de los pacientes 26 (58%) eran seropositivos para HIV mientras que 19 (42%) eran seronegativos.

La **edad** promedio en años es de 40, 7 con un desvío estándar de 11,9. Si separamos ambos grupos, la edad promedio de los HIV positivos es de 39,3 (desvío estándar 9,3) y la de los HIV negativos es de 42, 6 (desvío estándar 14.8).

Con respecto al **sexo**, se encontraron 17 pacientes de sexo femenino y 28 de sexo masculino.

Las **condiciones subyacentes distintas al HIV** más frecuentemente encontradas fueron: neoplasias, enfermedades estructurales del pulmón, corticoterapia, enfermedades autoinmunes, terapias inmunosupresoras y trasplante de órgano sólido. Cabe destacar que hay pacientes que presentaban más de una condición subyacente (por ejemplo, HIV más neoplasia hematológica, enfermedad autoinmune más corticoterapia, trasplante de órgano sólido más terapia inmunosupresora, etc.).

En la tabla 1 se enumeran las condiciones subyacentes más frecuentes que presentaban los pacientes con neumonía por *P. Jirovecii*.

Las **condiciones subyacentes distintas al HIV**, se ordenaron también en dos grupos, dividiéndolas entre los pacientes seropositivos y seronegativos para HIV, siendo las condiciones subyacentes más frecuentemente asociadas en pacientes HIV negativos las neoplasias y alteraciones estructurales del pulmón, seguidas de corticoterapia, enfermedades autoinmunes, otras terapias inmunosupresoras y trasplante de órgano sólido. Estos datos se muestran en la tabla 2.

Tabla 1: Condiciones subyacentes

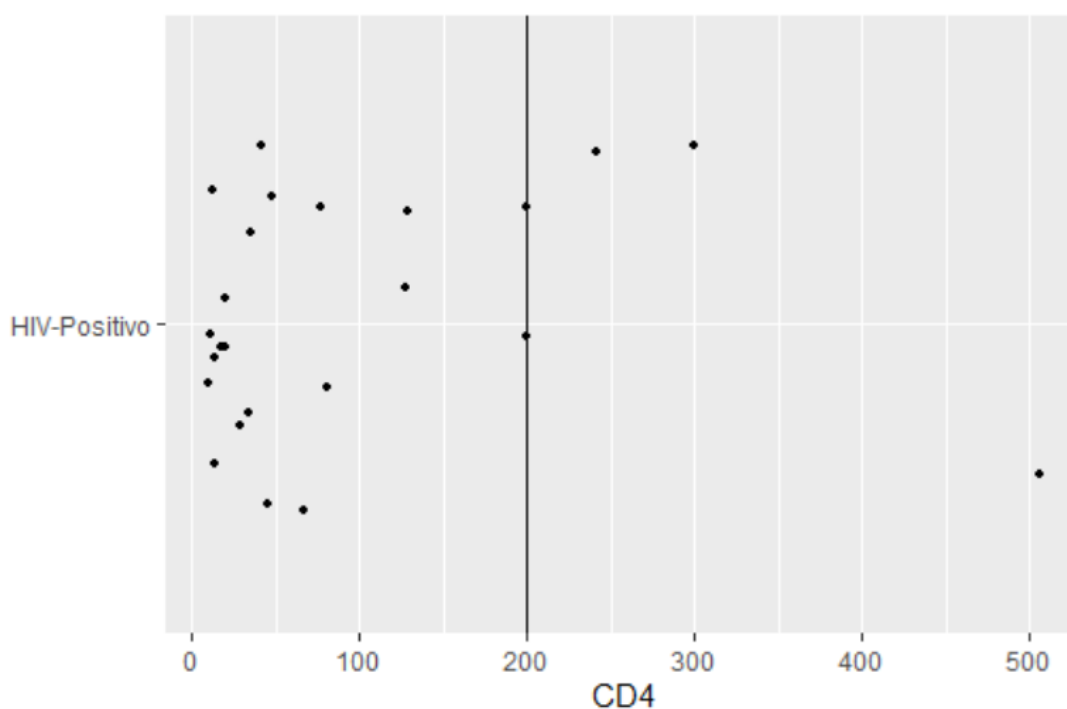
Condición subyacente	Cantidad de pacientes (N y %)		
	TOTAL	HIV NEGATIVO (N=19)	HIV POSITIVO (N=26)
Neoplasia	11 (24%)	9 (47%)	2 (7.7%)
Alteraciones estructurales del pulmón	11 (24%)	8 (42%)	3 (12%)
Corticoterapia	5 (11%)	5 (26%)	0

Enfermedades autoinmunes	5 (11%)	5 (26%)	0
Terapia inmunosupresora	4 (9%)	4 (21%)	0
Trasplante de órgano sólido	1 (2%)	1 (5.3%)	0
Otras condiciones subyacentes (embarazo, etilismo, hipertensión, diabetes)	7 (16 %)	5 (26%)	2 (8%)

En el grupo de pacientes seropositivos para HIV, se observó que la **mayoría (20 pacientes, 77%) no realizaban tratamiento antirretroviral de manera regular**, encontrándose sólo 6 pacientes (23%) que sí lo realizaban. Con respecto al **nivel de CD 4**, la mediana fue de 43 cel/mm³, es decir que el nivel de CD4 del 50% de los pacientes es menor o igual a 43, con una desviación absoluta de la mediana igual a 43.7. Se encontraron sólo 5 pacientes que presentaban un nivel de CD 4 mayor a 200. Existen 2 pacientes para los cuales esta información no estaba disponible.

En el gráfico 1, se expresan los niveles de CD4 de todos los pacientes, utilizando el punto de referencia 200 cel/mm³.

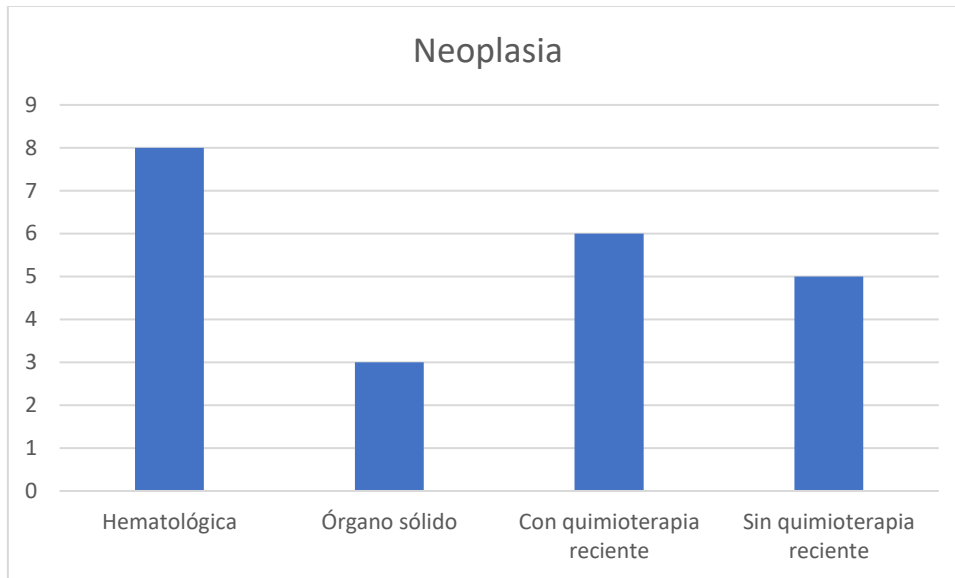
Gráfico 1



Dentro de los 11 pacientes que presentaron **neoplasias**, fueron más frecuentes las neoplasias hematológicas que las de órgano sólido, y también fue más frecuente que los pacientes con

neoplasias y neumonía por *P. Jirovecii* hubieran realizado quimioterapia reciente, como se describe en el Gráfico 2.

Gráfico 2: *Neoplasias*



Con respecto a la **terapia con corticoides**, se encontraron 5 pacientes que la realizaban (todos pertenecientes al grupo de HIV negativos). Además, se dividió este grupo según la dosis de corticoides que realizaban, tomando como punto de corte una dosis igual o mayor al equivalente de 20 mg/ día de prednisona. Se encontró que 3 pacientes recibían dosis menores a 20 mg/ día de prednisona, mientras que los otros 2 pacientes recibían una dosis mayor.

Cabe destacar que 3 pacientes de los que recibían corticoides también recibían otros inmunosupresores.

Se encontraron 5 pacientes (11%) con **enfermedades autoinmunes** (todos dentro del grupo HIV negativo), que fueron: lupus eritematoso sistémico (2 pacientes), artritis reumatoidea con intersticiopatía pulmonar, enfermedad de Devic y miastenia gravis. Cabe destacar que, a excepción de un paciente, los demás realizaban corticoterapia u otra terapia inmunosupresora.

De los 4 pacientes que realizaban **terapias inmunosupresoras**, 3 las realizaban por enfermedades autoinmunes y 1 por trasplante renal. Las terapias inmunosupresoras realizadas

fueron: tacrolimus, everolimus, hidroxicloroquina y ciclosporina. Además, todos los pacientes realizaban concomitantemente tratamiento con corticoides.

Un paciente presentó como condición subyacente **trasplante de órgano sólido (riñón)**.

Se analizó también el **consumo de drogas por vía inhalatoria y tabaco**, encontrándose que 27 pacientes (60%) eran tabaquistas y que 14 (31%) eran usuarios de drogas por vía inhalatoria (cocaína y marihuana). A continuación, se detallan estos datos divididos entre los grupos seropositivos y seronegativos para HIV en la tabla 2.

Tabla 2: Consumo de sustancias

Consumo de sustancias	Cantidad de pacientes (N y %)		
	TOTAL	HIV NEGATIVO	HIV POSITIVO
Consumo de drogas vía inhalatoria	14 (31%)	4 (21%)	10 (38%)
Tabaquismo	27 (60%)	9 (47%)	18 (69%)

Por fuera de las comorbilidades previamente mencionadas, se encontró que 7 pacientes presentaban **otras condiciones subyacentes**: diabetes, hipertensión, embarazo, etilismo y un paciente con aplasia medular (también realizaba inmunosupresores y corticoterapia).

De estos 7 pacientes, 5 presentaban también alguna comorbilidad de las que clásicamente se consideran en la literatura como predisponentes para neumonía por P. Jirovecii (neoplasia, corticoterapia, trasplante, terapias inmunosupresoras, alteraciones estructurales del pulmón). Se encontraron 2 pacientes que no presentaban ninguna de estas comorbilidades: una paciente embarazada y tabaquista y una paciente diabética e hipertensa.

Con respecto a la **profilaxis con cotrimoxazol** la realizaban sólo 2 pacientes (4,5%) del total: 1 HIV negativo y 1 HIV positivo. Es decir que 41 pacientes (91%) del total no realizaban profilaxis (18 - 95% dentro del grupo HIV negativo y 23 - 88% en el grupo de los HIV positivos).

La fiebre y la tos fueron los **signos clínicos** más frecuentemente encontrados en ambos grupos, seguidos de la disnea. Fueron menos frecuentes la expectoración, el dolor torácico y el esputo hemoptoico. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la forma de presentación clínica entre ambos grupos. A continuación, se expresan los datos de la presentación clínica en la tabla 3.

Tabla 3

Variables clínicas	Cantidad de pacientes (N y %)			p
	TOTAL	HIV NEGATIVO	HIV POSITIVO	
Fiebre	40 (89%)	16 (84%)	24 (92%)	0,71
Tos	36 (80%)	17 (89%)	19 (73%)	0,77
Disnea	33 (73%)	13 (68%)	20 (77%)	0,33
Expectoración	20 (44%)	8 (42%)	12 (46%)	1
Dolor Torácico	4 (9%)	3 (16%)	1 (3.8%)	0,39
Hemoptisis / Espujo Hemoptoico	5 (11%)	3 (16%)	2 (7.7%)	0,71

Con respecto al **método diagnóstico**, 37 pacientes (82%) se diagnosticaron mediante BAL, 4 pacientes (9,2%) por esputo y 2 pacientes (4,4%) por aspirado traqueal. De 2 pacientes (pertenecientes al grupo HIV positivos) no se disponía de este dato. En el grupo de HIV negativos 17 (89%) se diagnosticaron por BAL, 1 por esputo (5,3%) y 1 (5.3%) por aspirado traqueal. En el grupo de los HIV positivos, 20 (77%) se diagnosticaron por BAL, 3 (12%) por esputo y 1 (3,8%) por aspirado traqueal.

La **saturación de O2** promedio del total de pacientes fue 93%, con un desvío estándar de 5.6. En el grupo de pacientes HIV-negativo, este promedio fue de 92%, con un desvío estándar de 6.7, mientras que en el grupo de pacientes HIV-positivo el promedio fue igual a 93% con un desvío estándar de 5. Hubo un paciente HIV-negativo para el cual este valor no estaba disponible. El 50% de los pacientes a los que se le realizó oximetría de pulso presentó una SaO2 por debajo de 95%.

La **oxemia (PaO2)** promedio del total de pacientes fue 75 mmHg, con un desvío estándar de 17. En el grupo de pacientes HIV-negativo, este promedio fue igual a 80, con un desvío estándar de 20, mientras que en el grupo de pacientes HIV-positivo el promedio fue igual a 71 con un desvío estándar de 14. Hubo 12 pacientes (4 HIV-negativos y 8 HIV-positivos) para los cuales este valor no estaba disponible.

Del total de los pacientes a los que se midió la oxemia, **19 pacientes (57%)** tuvieron una **PaO2 por debajo de lo normal** (punto de corte 80 mmHg): 7 HIV negativos (46% del grupo) y 12 HIV positivos (66% del grupo). Esta diferencia no es estadísticamente significativa (p=0,42).

Si utilizamos como punto de corte 60 mmHg (valor utilizado para definición de insuficiencia respiratoria), encontramos que el 82% del total de los pacientes de los cuáles se analizó la PaO2 presentaban una oxemia mayor a 60 (80% en el grupo HIV negativo y 83% en el grupo HIV

positivo). Cabe destacar en este punto que contamos con el doble de pacientes HIV negativos para los cuáles la oxemia es un dato faltante. Esta diferencia no es significativa ($p=0,32$).

La **PaFiO₂** promedio del total de pacientes fue 305, con un desvío estándar de 102. En el grupo de pacientes HIV-negativo, este promedio fue igual a 295, con un desvío estándar de 134, mientras que en el grupo de pacientes HIV-positivo el promedio fue igual a 313 con un desvío estándar de 69. Hubo 12 pacientes (4 HIV-negativos y 8 HIV-positivos) para los cuales este valor no estaba disponible.

De los pacientes en los que se realizó esta determinación, 27 (85%) tuvo una PaFiO₂ mayor a 200 (73% en el grupo HIV negativo y 94% en el grupo de HIV positivo), mientras que 11 pacientes (15%) tuvo una PaFiO₂ menor a 200 (4 HIV negativos y 1 HIV positivo).

Se encontró una tendencia a presentar PaFiO₂ mayor a 200 en los pacientes HIV positivos respecto a los HIV negativos, sin embargo, esta diferencia no es estadísticamente significativa ($p=0,23$).

Es importante aclarar que los datos respecto a la SaO₂, PaO₂ y PaFiO₂ son los correspondientes al momento del ingreso hospitalario o momento del inicio de los síntomas (esto en el caso de los pacientes que se encontraban internados previamente por otra causa y presentaron neumonía por *P. Jirovecii* como intercurrentia). No se evaluaron la evolución de dichos parámetros.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre la SaO₂, oxemia y PaFiO₂ de los dos grupos.

En los gráficos 3, 4 y 5 se ordenaron los valores de SaO₂, PaO₂ y PaFiO₂ de los pacientes de ambos grupos utilizando como puntos de referencia: O₂ mayor a 95%, oxemia mayor a 80 mmHg, oxemia mayor a 60 mmHg y PaFiO₂ mayor o menor de 200.

Gráfico 3

Saturación de O₂

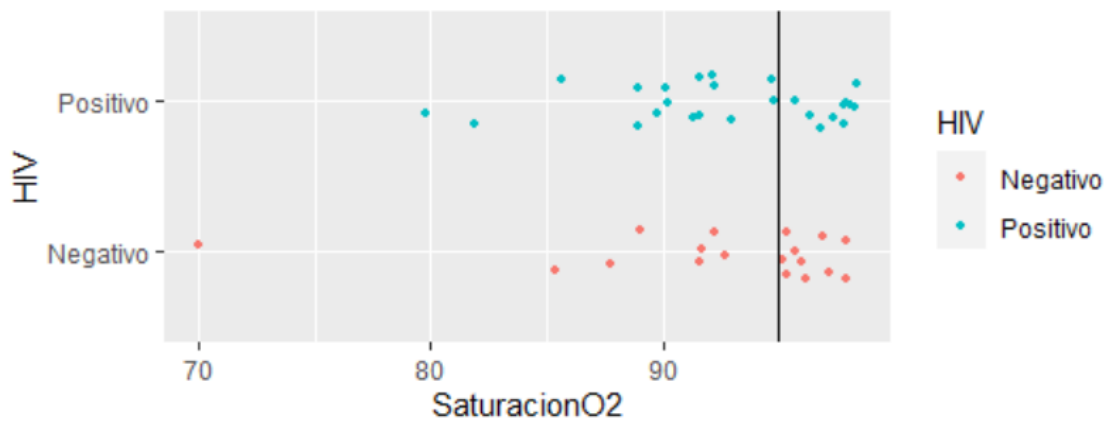


Gráfico 4 *Oxemia*

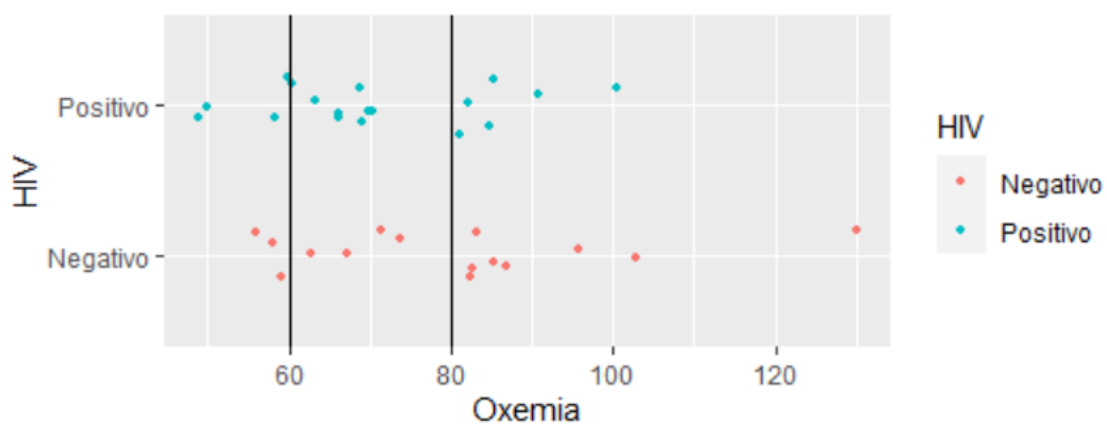
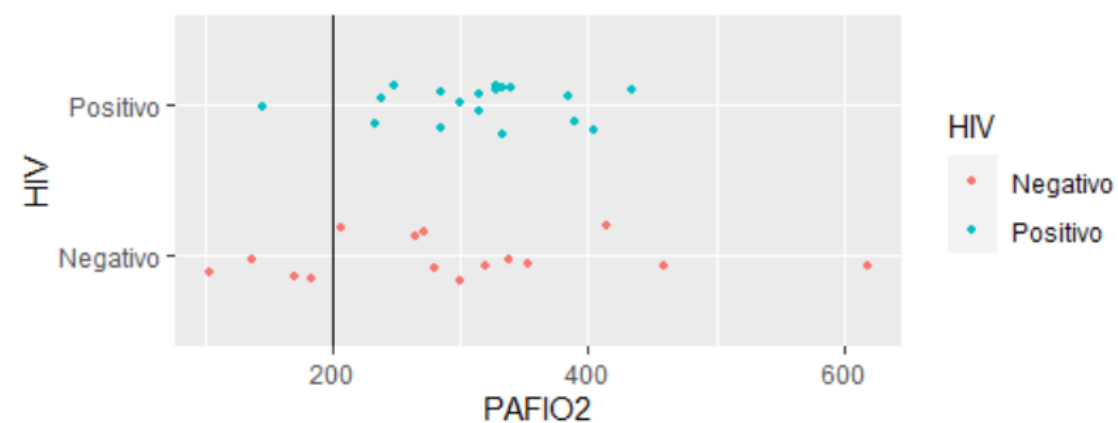


Gráfico 5 *PaFiO2*



La mediana del nivel de **LDH** de todos los pacientes fue de 591 UI/l (MAD 360,3), siendo de 604 (MAD 413.6) en el grupo HIV negativo y 529 (MAD 277.2) en el HIV positivo. De 5 pacientes no se contaba con este dato (2 HIV negativos y 3 HIV positivos).

Del total de los pacientes a los que se realizó esta determinación, **67,5% presentaba valores alterados de LDH (27 pacientes)**: 13 HIV negativos (76% del grupo) y 14 HIV positivos (60% del

grupo). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los valores de LDH de los pacientes HIV positivos y negativos ($p=0,48$).

Del total de 45 pacientes, a 32 (71%) se les realizó **TAC de tórax**. El patrón imagenológico que se observó con más frecuencia fue vidrio esmerilado, seguido de adenopatías, consolidación, nódulos, alteraciones estructurales del pulmón, infiltrado micronodulillar y derrame pleural. Cabe destacar que 26 (81,2%) de los 32 pacientes a los que se realizó TAC presentaban dos o más de los patrones previamente mencionados de manera concomitante (por ejemplo: vidrio esmerilado más consolidación, micronódulos más alteraciones estructurales, etc.). Es decir, lo más frecuente fue que los pacientes presenten más de un patrón en la TAC.

Observamos una tendencia a mayor porcentaje de vidrio esmerilado y de consolidación en el grupo HIV positivo (87% y 47% en el grupo HIV positivo y 47% y 28% en el HIV negativo respectivamente). Estas diferencias no son estadísticamente significativas ($p=0,17$ para ambas comparaciones).

En la tabla 5 se expresan la cantidad de pacientes que presentaban cada patrón en la TAC.

Tabla 5

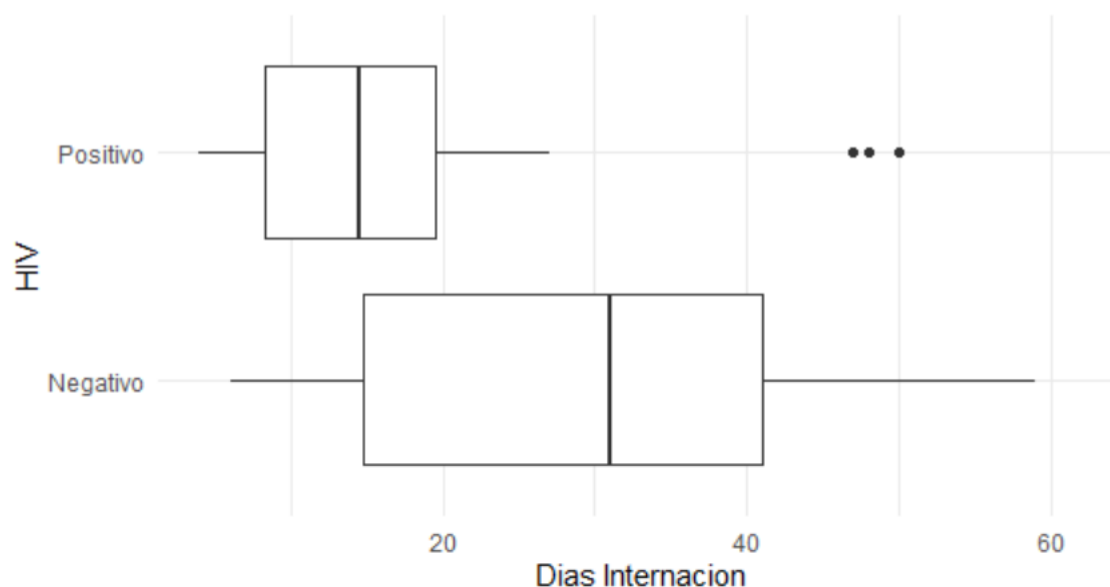
Tomografía	Cantidad de pacientes (N y %)			
	TOTAL	HIV NEGATIVO (17)	HIV POSITIVO (15)	P
Vidrio esmerilado	66% (21)	47% (8)	87% (13)	0,17
Adenopatías	47% (15)	53% (9)	40% (6)	0,35
Consolidación	31% (10)	18% (3)	47% (7)	0,17
Nódulos	28% (9)	35% (6)	20% (3)	0,35
Alteraciones estructurales del pulmón	22% (7)	29% (5)	13% (2)	0,39
Micronodulillar	16% (5)	12% (2)	20% (3)	1
Derrame pleural	12% (4)	24% (4)	0% (0)	0,11
2 o más patrones simultáneos	82% (26)	76% (13)	86% (13)	

La mediana del **número de días de internación** en el total de los pacientes fue de 18, con una MAD de 14, 8. En el grupo de pacientes HIV la mediana de los días de internación fue de 14,5 con una MAD de 8,9 y en el de los HIV negativos fue de 31 con una MAD de 16,3. Esta diferencia es estadísticamente significativa ($p=0.025$), lo que nos permite afirmar que los pacientes seropositivos para HIV tuvieron menor cantidad de días totales de internación. Existe un paciente para el cual este dato no está disponible.

Los días de internación se expresan en el gráfico 6.

Gráfico 6:

Días de internación



Observación: la cantidad de días de internación de un paciente no se muestra en el gráfico dado que, al tratarse de un outlier, lo distorsionaba.

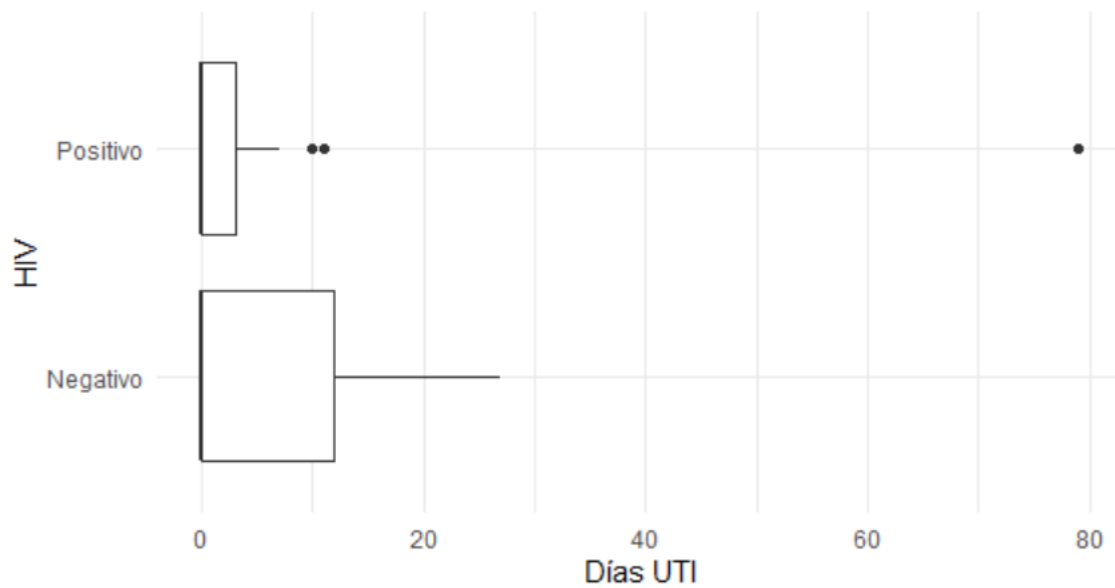
Del total de los pacientes, 15 (33%) **requirieron de internación en UTI**. En el grupo de HIV-negativo fueron 8 pacientes (42% del grupo), mientras que en el de pacientes HIV-positivo fueron 7 (27% del grupo). Se observa una tendencia de mayor requerimiento de internación en UTI de los pacientes HIV negativo con respecto a los HIV positivos, sin embargo, esta diferencia no es estadísticamente significativa ($p=0.46$).

El promedio de días en UTI para los pacientes que requirieron UTI (es decir, aquellos pacientes con uno o más días en UTI) es igual a 16 días con un desvío estándar de 19 días. En el grupo de pacientes HIV-negativo, este promedio fue igual a 15 días, con un desvío estándar de 7.4 días, mientras que en el grupo de pacientes HIV-positivo el promedio fue igual a 17 días con un desvío estándar de 27 días. Si analizamos este mismo dato sin tener en cuenta una observación (que puede ser considerada un outlier), el promedio de días en UTI para los HIV positivos es de 7.2 días con un desvío estándar de 2.9 días. Esta diferencia no es estadísticamente significativa ($p=0,14$).

Los días de internación en UTI se expresan en el gráfico 7.

Gráfico 7:

Días de internación en UTI



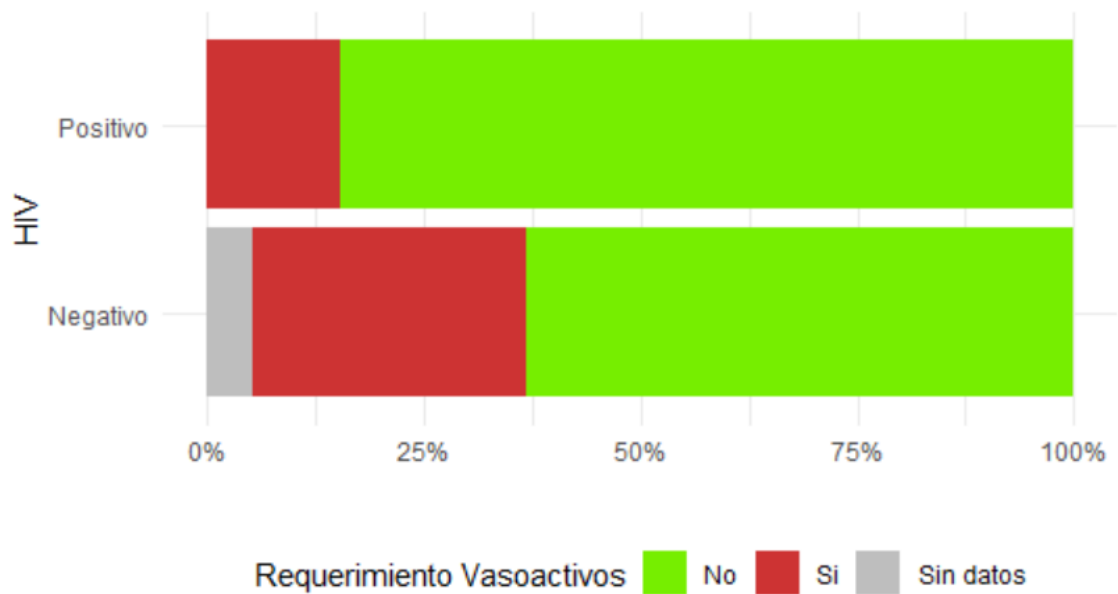
Del total de los pacientes, 11 (24%) **requirieron vinculación a ARM**. En el grupo de HIV-negativo fueron 8 (42% del grupo), mientras que en el de pacientes HIV-positivo fueron 3 (12% del grupo). Esta diferencia fue estadísticamente significativa ($p=0.045$), por lo que se puede afirmar que los pacientes HIV negativos tuvieron más requerimiento de ARM que los HIV positivos.

El promedio de días en ARM para los pacientes que requirieron ARM es igual a 15 días con un desvío estándar de 19 días. En el grupo de pacientes HIV-negativo, este promedio fue igual a 9.1 días, con un desvío estándar de 6 días, mientras que en el grupo de pacientes HIV-positivo el promedio fue igual a 30 días con un desvío estándar de 34 días. Esta diferencia no es estadísticamente significativa ($p=0,26$). Si no se tiene en cuenta una observación (que puede ser considerada un outlier), el promedio de días en ARM para los pacientes HIV-positivo es de 10 días con un desvío estándar de 0.71 días (en este caso, $p=0,16$).

Del total de pacientes, 10 (22%) requirieron **vasoactivos**. En el grupo de HIV-negativo fueron 6 (32% de este grupo), mientras que en el grupo HIV-positivo fueron 4 (15% del grupo). Existe un paciente para el cual esta información no está disponible. Se encontró una mayor tendencia de los pacientes HIV negativos a requerir vasoactivos. Esta diferencia no fue estadísticamente significativa ($p=0,3$). Estos datos se muestran en el gráfico 8.

Gráfico 8

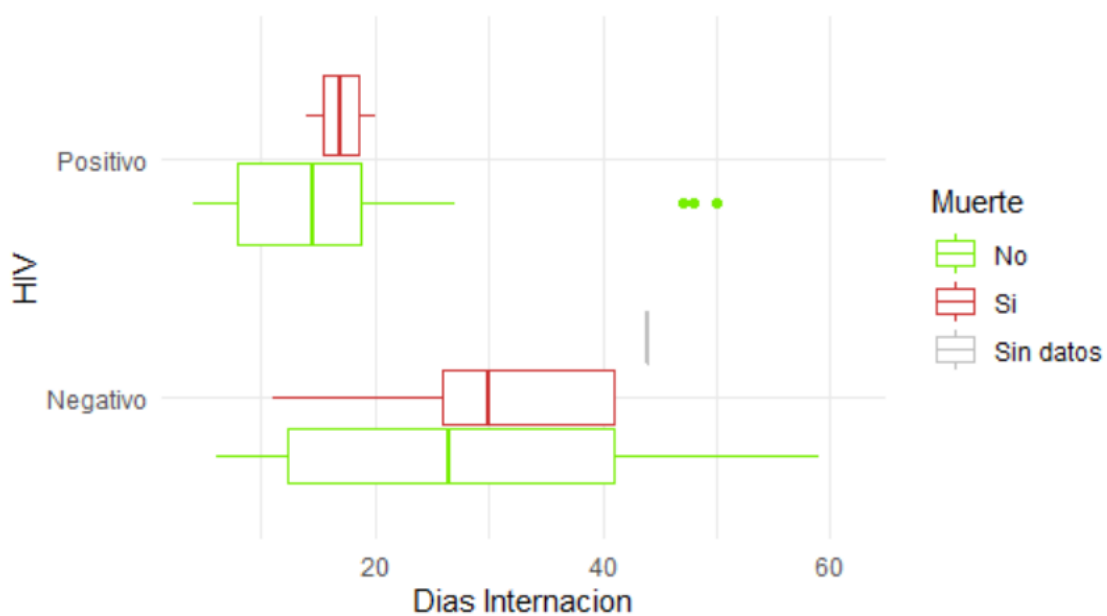
Pacientes según requerimiento de vasoactivos



Con respecto a la mortalidad, se encontraron 7 (16%) **muertes por insuficiencia respiratoria**. En el grupo de pacientes HIV-negativo fueron 5 (26% de este grupo) mientras que en el de HIV-positivo fueron 2 (7.7 % de este grupo). Existen 1 paciente para el cual esta información no está disponible. No se observaron pacientes que hayan muerto por otras causas.

Se encontró una tendencia a mayor mortalidad en el grupo de pacientes HIV negativos, sin embargo, esta diferencia no es estadísticamente significativa ($p=0,14$). A continuación, se grafican las muertes en ambos grupos en relación con los días de internación (gráfico 9).

Gráfico 9: *Muertes en relación con días de internación*



Se observa que para los pacientes HIV-positivo la muerte se produjo entre los 15 y 20 días de internación. La muerte para los pacientes HIV-negativo parece producirse después de los 20 días de internación.

Del total de 46 pacientes, 42 (93%) realizaron **tratamiento con cotrimoxazol**. Los 4 pacientes restantes no realizaron tratamiento por decisión del equipo tratante por interpretarlo como una colonización.

Con respecto al tratamiento con corticoides, lo realizaron 26 (58%) del total de los pacientes. En el grupo de pacientes HIV-negativo lo realizaron 12 pacientes (63%), mientras que en el HIV-positivo, 14 (54%). No se encontró relación estadísticamente significativa entre el tratamiento con corticoides y la mortalidad ($p=0,19$). Cabe destacar que la totalidad de los pacientes que presentaban hipoxemia, realizaron tratamiento con corticoides.

Del total de pacientes, 11 (24%) presentaron alguna **coinfeción respiratoria**: en el grupo HIV negativo fueron 7 pacientes (37% dentro del grupo) y en el grupo HIV positivo fueron 4 pacientes (15% dentro del grupo). Esta diferencia no es estadísticamente significativa ($p=0,10$).

Se encontraron 7 infecciones respiratorias bacterianas por gérmenes comunes, 3 infecciones fúngicas (aspergilosis e histoplasmosis), 2 infecciones por *Mycobacterium tuberculosis* y una infección viral (SARS Cov 2). Cabe destacar que algunos pacientes tuvieron más de una infección agregada al *P. Jirovecii* (ejemplo: histoplasmosis diseminada más tuberculosis más *P. Jirovecii*).

En la tabla 7, se correlacionan las intercorrelaciones infecciosas respiratorias con los hallazgos tomográficos.

Tabla 7

Patrón tomográfico	Cantidad de pacientes totales	Coinfección observada y N
Consolidación	10	Neumonía bacteriana (3)
Vidrio esmerilado	21	Neumonía bacteriana (1), tuberculosis (1), infección fúngica (1), infección viral (1)
Nódulos	9	Tuberculosis (2), infección fúngica (1), infección viral (1)
Adenopatías	15	Tuberculosis (1), infección fúngica (2), infección bacteriana (2)

Alteraciones estructurales del pulmón	7	Tuberculosis (1), neumonía bacteriana (1)
Derrame pleural	4	Tuberculosis (1), infección fúngica (1), neumonía bacteriana (1)

Además, 15 pacientes (38% del total) presentaron otras intercurrentias: 7 pacientes dentro del grupo HIV negativo y 8 dentro del grupo HIV positivo. Algunos pacientes presentaron más de una intercurrentia durante la internación.

Las **intercurrentias diferentes a coinfecciones respiratorias** encontradas fueron:

Grupo HIV negativo: tromboembolismo de pulmón (2 pacientes), meningitis tuberculosa, sepsis a catéter, aspergilosis sinusal, crisis miasténica y síndrome de Takotsubo.

Grupo HIV positivo: bacteriemia (2 pacientes), candidemia, histoplasmosis diseminada (3 pacientes), criptococosis diseminada (2 pacientes), tuberculosis intestinal, neumotórax iatrogénico, toxoplasmosis cerebral y candidiasis esofágica.

DISCUSIÓN

Este estudio tuvo como objetivo principal describir las características epidemiológicas, clínicas, analíticas y evolutivas de 45 pacientes con neumonía por *P. Jirovecii* internados en un hospital de tercer nivel de complejidad, y analizar las diferencias entre el grupo HIV positivo y HIV negativo. Se encontró que la mayoría de los pacientes (26 – 58%) eran HIV positivos, sin embargo, se encontró también una cantidad importante de pacientes (19 – 42%) HIV negativos. Esto coincide con lo descrito con la bibliografía: si bien la neumonía por *P. Jirovecii* sigue siendo una de las enfermedades oportunistas en los pacientes HIV, se observa un aumento en el número de casos de pacientes HIV negativos, tal como se describe en las series realizadas por McKinnell JA et al. y Alejandro Rey et al.^{11 18.}

Las condiciones subyacentes encontradas en pacientes HIV negativos fueron en orden de frecuencia: neoplasias, enfermedades estructurales del pulmón, corticoterapia, enfermedades autoinmunes, terapia inmunosupresora y trasplante de órgano sólido. Estos hallazgos coinciden con las condiciones subyacentes descritas en los trabajos encontrados, si bien varía el orden de frecuencia.^{7. 8. 11. 16} Se encontraron dos pacientes con neumonía por *P. Jirovecii* que no presentaban HIV o alguna de las comorbilidades previamente mencionadas: la condición subyacente encontrada fue en un caso embarazo y en el otro caso diabetes e hipertensión. Las embarazadas tienen mayor riesgo de contraer determinadas infecciones. Si bien no hay estudios sobre la predisposición a contraer *P. Jirovecii* en mujeres embarazadas, si hay evidencia de la mayor predisposición de este grupo a contraer otras infecciones como influenza, hepatitis E, infección por virus herpes simple y malaria.⁽²⁵⁾

Se encontró también un elevado número de pacientes tabaquistas o ex tabaquistas (27 – 60%), siendo un porcentaje similar al presentado por los trabajos de Tatsuji Enomoto et al y Alejandro Rey et al^{17 18} o mayor que el descrito en otros trabajos.⁷ Hay que destacar que en algunos de los trabajos revisados no se pesquisó la cantidad de pacientes tabaquistas.^{8.11.16.} Se revisaron también la cantidad de pacientes usuarios de drogas vía inhalatoria, encontrándose 14 en total (31%). No se encontraron trabajos que utilizaran esta variable en relación con la neumonía por *P. Jirovecii*.

Un dato de relevancia es que 41 pacientes (91%) del total no realizaban **profilaxis** con cotrimoxazol (18 - 95% dentro del grupo HIV negativo y 23 - 88% en el grupo de los HIV positivos). Estos datos son coincidentes con la bibliografía revisada.^{7.16.19} Si bien no contamos con un grupo de control que realizaba profilaxis, el hecho de que sólo 4 pacientes con

profilaxis hayan contraído la enfermedad, puede aportar datos en relación con la efectividad de esta.

Con respecto a la presentación clínica la fiebre y la tos fueron los **signos clínicos** más frecuentes en ambos grupos, seguidos de la disnea. Fueron menos frecuentes la expectoración, el dolor torácico y el esputo hemoptoico. Dichos hallazgos coinciden lo descrito por Alejandro Rey et al ¹⁸ sin embargo discrepa con los hallazgos de Anne-Lise Bienvenu et al que encontraron que los HIV negativos presentaban menos frecuentemente disnea y tos. ⁸ En nuestra serie, no se encontraron diferencias significativas en la forma de presentación clínica entre ambos grupos.

La mayoría de los pacientes (37 – 82%) fue diagnosticado mediante la realización de BAL, destacándose la importancia de la realización de este método diagnóstico en los casos que se sospeche P. Jirovecii y que no sea posible recolectar muestras de esputo. ²⁶

Como parámetros para medir la oxigenación se utilizaron la SaO₂, PaO₂ y PaFiO₂: no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos. Cabe destacar que el 49% de los pacientes presentaba SaO₂ por debajo de 95%, confirmándolo como uno de los signos más frecuentes asociados a esta patología, tal como lo reflejan otras series. ^{11. 18. 19}

Si se analizan los niveles de LDH sobre el total de los pacientes en los que se realizó esta determinación (excluyendo los 5 pacientes para los cuáles este dato no estaba disponible) **67,5% (27 pacientes) presentaba valores alterados de LDH.** Si bien los niveles alterados de LDH se consideran altamente sensibles (hasta 90% para pacientes HIV positivos en algunos trabajos), un valor normal no descarta el diagnóstico. ⁽⁴⁾ En otros trabajos, se describe una sensibilidad menor de los valores de LDH en los pacientes HIV negativos (64%), disminuyendo la sensibilidad en general de la LDH a 67% si se consideran ambos grupos. ⁽²⁸⁾

En nuestro trabajo se encontró una tendencia mayor a presentar LDH elevada en el grupo HIV negativo. Esto podría traducirse en un mayor grado de injuria pulmonar en este grupo, coincidiendo con Alejandro Rey et al y Su et al^{18.27}. Sin embargo, en los estudios realizados por McKinnell JA et al y Reto Nuñesch et al se encontraron niveles mayores de LDH en el grupo HIV positivo. ^{11.16} Tanto en las series mencionadas como en nuestro estudio, las diferencias en los niveles de LDH no fueron estadísticamente significativas, por lo que no es posible obtener una conclusión respecto a si este valor representa una verdadera diferencia entre ambos grupos.

El patrón imagenológico que predominó en las TAC de nuestros pacientes fue el vidrio esmerilado seguido en orden de frecuencia por: adenopatías, consolidación, nódulos, alteraciones estructurales del pulmón, infiltrado micronodular y derrame pleural.

Clásicamente se consideran como hallazgos “típicos” el infiltrado intersticial fino, bilateral, simétrico, de localización perihiliar, basal, hiliobasal, o difuso por todo el pulmón sin adenopatías, ni derrame pleural, consolidación del espacio aéreo (infiltrado alveolar o intersticio alveolar) y como “atípicos” los nódulos, masas, cavitaciones, adenopatías y derrame pleural.^{29 30} En nuestra serie, puede observarse un predominio de los hallazgos “típicos” (ya que el vidrio esmerilado es el hallazgo más frecuente, y la consolidación el tercero en frecuencia), sin embargo, las adenopatías son el segundo hallazgo más frecuente y también se encontraron pacientes con nódulos y derrame pleural. Se encontró mayor tendencia en el grupo HIV positivo a presentar vidrio esmerilado y consolidaciones. Esto discrepa con lo hallado por Emilia Hardak et al., que describen más pacientes con vidrio esmerilado en el grupo HIV negativo.³¹ Es necesario destacar en este punto, que los hallazgos tomográficos de nuestros pacientes, podrían estar influenciados por las comorbilidades (hallazgo de adenopatías en pacientes con enfermedades oncohematológicas) o por las interurrencias ocurridas durante la internación (neumonías bacterianas, tuberculosis). Además, el 81,2% de las TAC realizadas presentaban más de uno de los patrones previamente mencionados en simultáneo. Es decir que, si bien el hallazgo típico de vidrio esmerilado se presenta como el hallazgo más frecuente, no debería descartarse la neumonía por *P. Jirovecii* en pacientes con hallazgos atípicos en la TAC.³⁰

Un hallazgo de suma importancia de este trabajo es que el grupo de pacientes HIV negativos presentó una mayor **cantidad de días de internación** (mediana de 31 días con una MAD de 16.3) con respecto a los HIV positivos (mediana de 14, 5 días). Esta diferencia es estadísticamente significativa ($p=0,025$) y coincide con lo descrito por Reto Nuñez et al. y Alejandro Rey et al. (16) (18)

Se encontró una tendencia a mayor requerimiento de **internación en UTI** en el grupo de pacientes HIV negativo con respecto al grupo HIV positivo (42% vs 27%), sin embargo, esta diferencia no es estadísticamente significativa ($p=0,46$). Si se deja de lado una observación (outlier) el promedio de días de internación en UTI también es mayor para el grupo HIV negativo que para el grupo HIV positivo (15 días con desvío estándar de 7,4 días vs 7,2 días con desvío estándar de 2,9 días). Se encontró una tendencia no significativa del grupo HIV negativo a presentar mayor requerimiento y más días de internación en UTI ($p=0,14$). Esto coincide con

lo descrito en las series realizadas por Reto Nuñez et al, Alejandro Rey et al y Antoine Roux et al. ^{16 18.19}

Otro hallazgo de jerarquía en el trabajo es que los pacientes HIV negativo tuvieron mayor **requerimiento de ARM**. Se observó que el 42% de los HIV negativo requirió ARM versus el 12% de los HIV positivo, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p=0,045$), en concordancia con lo descrito por los trabajos de McKinnell JA et al, Alejandro Rey et al y Antoine Roux et al. ^{11.18. 19}

La **mortalidad** total de nuestra serie (teniendo todas las muertes como causa la insuficiencia respiratoria) fue de 16%. Se observó una tendencia no significativa a mayor mortalidad en el grupo HIV negativo (26%) que para el grupo HIV positivo (7,7%). Estos datos, si bien no alcanzan significancia estadística, se condicen con los datos hallados en otras series, en las cuáles el grupo HIV negativo tuvo una mortalidad superior. ^{11. 17. 18. 19} Cabe destacar que, si bien todos los pacientes fallecieron por insuficiencia respiratoria, no podemos determinar relación causal única entre la neumonía por P. Jirovecii y la muerte, ya que los pacientes que murieron presentaban además comorbilidades y coinfecciones u otras interurrencias (entre ellas: cáncer de pulmón en estadio IV, aplasia medular refractaria al tratamiento, neoplasias hematológicas avanzadas, fibrosis quística con gran afección previa del pulmón).

Con respecto al tratamiento con corticoides, podemos decir que fue correctamente utilizado, ya que todos aquellos pacientes con hipoxemia lo realizaron. La relación entre la mortalidad y los corticoides exceden a los objetivos de este trabajo.

LIMITACIONES

Debe mencionarse como una de las principales limitaciones del estudio que, por tratarse de un trabajo de investigación retrospectivo se encuentra expuesto a sesgos del observador, por ejemplo, análisis de archivos incompletos, o presencia de errores en la confección previa de las historias clínicas revisadas.

Como segunda limitación importante, un elevado número de pacientes presentó interurrencias durante la internación, lo cual podría determinar que ciertos resultados encontrados (hallazgos tomográficos, días de internación, mortalidad), no puedan ser atribuidos únicamente a la neumonía por P. Jirovecii.

Además, este trabajo presenta un N de la muestra bajo (45 pacientes), por lo cual debería ampliarse dicho número en perspectiva de alcanzar nuevos resultados significativos.

CONCLUSIÓN

La neumonía por *P. Jirovecii* es una de las principales patologías infecciosas respiratorias dentro de los pacientes inmunodeprimidos. Continúa siendo una de las enfermedades oportunistas más frecuentemente diagnosticadas como marcadoras de SIDA y encontrándose cada vez un mayor número de casos en pacientes HIV negativos que presentan otros factores de inmunosupresión.

Si bien el número de pacientes HIV positivo superaba al HIV negativo, en nuestro trabajo, encontramos una importante población de pacientes HIV negativo que presentó esta patología, destacando la importancia de tenerla presente en el diagnóstico diferencial de patologías respiratorias en pacientes con alguna condición de inmunosupresión. Dentro de los pacientes HIV negativos, una de las principales condiciones subyacentes encontradas fue la presencia de enfermedades estructurales del pulmón, grupo que no siempre se considera inmunocomprometido pero que es necesario tener en cuenta a la hora de sospechar *P. Jirovecii*.

La TAC, la SaO₂ y los niveles de LDH presentaron alteraciones en la mayoría de los pacientes, reforzando la importancia de estas herramientas a la hora del diagnóstico.

La mayoría de los pacientes fueron diagnosticados mediante la realización de BAL, destacando la importancia de este método ante la patología respiratoria en pacientes inmunosuprimidos.

La cantidad de días en UTI, cantidad de días en ARM y mortalidad presentaron una tendencia a ser mayores en el grupo HIV negativo, sin significancia estadística.

Como hallazgos de significancia estadística se encontró que el grupo HIV negativo presentó más días totales de internación y mayor requerimiento de vinculación a ARM que el grupo HIV positivo. Consideramos estos los hallazgos más importantes de nuestro trabajo, ya que implica que los pacientes HIV negativos presentan mayor gravedad de la neumonía por *P. Jirovecii*, lo que refuerza la necesidad de una alta sospecha para el diagnóstico y tratamiento oportuno.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. John T Macfarlane et al. Pneumocystis carinii pneumonia. Thorax [Internet]. 1985. 40:561-570. Disponible en: <https://thorax.bmj.com/content/thoraxjnl/40/8/561.full.pdf>
2. P D Walzer, et al. Pneumocystis carinii pneumonia in the Unites States. Epidemiologic, diagnostic, and clinical features. Ann Intern Med [Internet]. 1974.80 (1):83-93. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4589515/>
3. Enrique Calderón Sandubete, I Yaxsier de Armas Rodríguez, II Virginia Capó de Paz. Pneumocystis jirovecii: cien años de historia. Rev Cubana Med Trop. Mayo-agosto 2001. 63(2):97-116. Disponible en http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0375-07602011000200001&lng=es&nrm=iso
4. Arturo Cortés-Télles et al. Neumonía por Pneumocystis jirovecii en pacientes con VIH. Neumol Cir Tórax [Internet]. Julio-septiembre 2011. 70 (3):165-171. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/neumo/nt-2011/nt113e.pdf>
5. Laurence Huang et al. HIV-Associated *Pneumocystis* Pneumonia. Proc Am Thorac Soc . Junio 2011; 8(3): 294–300. Disponible en: <https://www.atsjournals.org/doi/full/10.1513/pats.201009-062WR?source=mfr&rss=1&related-urls=yes&legid=procats%3B8%2F3%2F294>
6. Alison Morris et al. Current Epidemiology of Pneumocystis Pneumonia. Emerg Infect Dis. Octubre 2004; 10(10): 1713–1720. Dispobible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15504255/>
7. Yasufumi Matsumura et al. Clinical characteristics of Pneumocystis pneumonia in non-HIV patients and prognostic factors including microbiological genotypes. BMC Infectious Diseases. 2011. 11 (1):76. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21439061/>
8. Anne-Lise Bienvenu et al. Pneumocystis pneumonia suspected cases in 604 non-HIV and HIV patients. International Journal of Infectious Diseases. Enero 2016. 46: 11-17. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27021532/>
9. P. Lewis White et al. Diagnosis and management of Pneumocystis jirovecii infection. Expert Review of Anti-infective Therapy. Marzo 2017. 15 (5), 435-447. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6313306/>
10. Samuel A. Bozzette et al. A Controlled Trial of Early Adjunctive Treatment with Corticosteroids for Pneumocystis carinii Pneumonia in the Acquired Immunodeficiency Syndrome. N Engl J Med. 1990. 323:1451-1457. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM199011233232104>
11. McKinnell JA et al. Pneumocystis pneumonia in hospitalized patients: a detailed examination of symptoms, management, and outcomes in human immunodeficiency virus (HIV)-infected and HIV-uninfected persons. Transpl Infect Dis. Octubre 2012;14(5):510-8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22548840/>

12. Laura J. Avino et al. A Review of Pneumocystis jirovecii Pneumonia in the Non-HIV-Infected Population. *Annals of Pharmacotherapy*. Agosto 2016. 50(8):673-9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27242349/>
13. Lynne M. Mofenson et al. Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections Among HIV-Exposed and HIV-Infected Children: Recommendations from CDC, the National Institutes of Health, the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America, the Pediatric Infectious Diseases Society, and the American Academy of Pediatrics. *MMWR Recomm Rep* [Internet]. Septiembre 2009. 58(RR-11): 1. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2821196/>
14. Sadatomo Tasaka, Hitoshi Tokuda. Pneumocystis jirovecii pneumonia in non-HIV-infected patients in the era of novel immunosuppressive therapies. *J Infect Chemother*. Diciembre 2012. 18:793–806. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22864454/>
15. Charles F. Thomas, Andrew H. Limper. Pneumocystis Pneumonia. *N Engl J Med*. 2004. 350(24):2487-98. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15190141/>
16. Reto Nu"esch et al. Pneumocystis carinii Pneumonia in Human Immunodeficiency Virus (HIV)-Positive and HIV-Negative Immunocompromised Patients. *Clin Infect Dis*. Diciembre 1999.;29(6):1519-23. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10585806/>
17. Tatsuji Enomoto et al. Differences in the clinical characteristics of Pneumocystis jirovecii pneumonia in immunocompromised patients with and without HIV infection. *Official Journal of the Asian Pacific Society of Respiriology*. 2010. 15 (1), 126–131. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1440-1843.2009.01660.x>.
18. Alejandro Rey et al. Comparación de infecciones por Pneumocystis jirovecii en pacientes con y sin diagnóstico de infección por VIH. *Rev. chil. Infectol*. Abril 2015.32 (1): 77-82. Disponible en: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182015000300006
19. Antoine Roux et al. Pneumocystis jirovecii Pneumonia in Patients with or without AIDS. *Emerg Infect Dis*. Septiembre 2014;20(9):1490-7. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25148074/>.
20. M.F. Solano L. et al. Neumonía por *Pneumocystis jirovecii*: características clínicas y factores de riesgo asociados a mortalidad en una Unidad de Cuidados Intensivos. *Med.Intensiva*. 2015;39(1):13-19.
21. Romero M, Sánchez KJ, Santamaria Y, Mendoza T, Bolívar F. Exacerbaciones agudas por agentes infecciosos en pacientes con enfermedad pulmonar estructural. *MÉD.UIS*. 2015;28(1):117-123.
22. Jose Curbelo, Jose María Galván, Javier Aspa. Actualización sobre *Aspergillus*, *Pneumocystis* y otras micosis pulmonares oportunistas. *Arch.Bronconeumol*. 2015; 51(12):647–653. Disponible en: <https://www.archbronconeumol.org/es-pdf-S030028961500099X>
23. Claudia Andrea Mora. Vacunas pacientes que reciben tratamiento con altas dosis de corticoides sistémicos. *SADI. Recomendaciones y consensos*. (Internet) 2010 (consultado abril de 2021). Disponible en: <https://www.sadi.org.ar/documentos/guias-recomendaciones-y-consensos/item/41-recomendaciones-vacunas>

24. Raúl Carrillo-Esper et al. Evolución de la definición del síndrome de insuficiencia respiratoria aguda. *Med Int Méx.* 2018 julio-agosto;34(4):594-600. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/medintmex/mim-2018/mim184k.pdf>
25. Athena P. Kourtis et al. *Pregnancy and Infection.* *N Engl J Med* 2014;370:2211-8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4459512/>
26. J. Flandes Aldeyturriaga. El lavado broncoalveolar: un procedimiento sencillo que aporta mucha información. *Revista de Patología Respiratoria.* 2011;14(2):41-2
- 27.- Su Y S, Lu J J, Perng C L, Chang F Y. *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with and without human immunodeficiency virus infection. *J Microbiol Immunol Infect* 2008; 41 (6): 478-82.
28. Monika N. Vogel et al. Accuracy of serum LDH elevation for the diagnosis of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia. *Swiss Med Wkly.* 2011;141:w13184
29. Tania de la Paz Bermúdez et al. Hallazgos radiológicos de la neumonía por *Pneumocystis jirovecii* en fallecidos cubanos con VIH/sida. *Rev. Cubana de Medicina Tropical.* 2020;72(2):e 512.
30. Jeffrey P. Kanne et al. *Pneumocystis jirovecii* Pneumonia: High-Resolution CT Findings in Patients With and Without HIV Infection. *AJR.* 2012; 198:W555–W561
31. Emilia Hardak, Olga Brook, Mordechai Yigla. Radiological Features of *Pneumocystis jirovecii* Pneumonia in Immunocompromised Patients with and Without AIDS. *Lung.* 2010. 188:159–163.