

Pneumocystis jirovecii y SARS-CoV-2; COVID-19

Pneumocystis jirovecii and SARS-CoV-2; COVID-19

Julio César Giraldo Forero¹, María Consuelo Bernal Lizarazú², Andrea Milena Guatibonza Carreño³, Andrés Camilo González Gómez⁵, José Fernández Manrique⁶

Resumen

Pneumocystis jirovecii, es un agente fúngico oportunista causante de neumonía (pneumocistosis) que puede ser mortal en personas con condición de inmunocompromiso, incluyendo pacientes VIH con recuento de linfocitos T CD4+ < 200 céls/mm³ y en pacientes inmunocomprometidos por otras etiologías como trasplantes de órgano sólido y cáncer, entre otras. Muchas personas pueden ser portadoras sanas de este agente etiológico y actuar como reservorio y fuente de infección. Artículos relacionados con coinfección entre SARS-CoV-2 y los de carácter oportunistas como *P. jirovecii* y *Aspergillus fumigatus* empiezan a publicarse, donde se argumenta que esta infección viral tiene un alto riesgo de coinfección y se manifiesta la importancia de no excluir los patógenos respiratorios, como *P. jirovecii*, entre otros. La coinfección con *P. jirovecii* puede no ser detectada en pacientes con infección grave por SARS-CoV-2, dado que pueden compartir características clínicas comunes como infiltrados multifocales bilaterales e hipoxemia profunda entre otras. Por lo tanto, es necesario realizar pruebas diagnósticas adicionales para *P. jirovecii* en pacientes con infección por SARS-CoV-2, especialmente cuando se presenten otras características clínicas que pueden apoyar la coinfección, como hallazgos quísticos en la TC torácica y niveles elevados en sangre de 1,3-D-glucano, incluso en ausencia de factores de riesgo

1 Universidad Incca de Colombia, programa de Biología. *Grupo de Investigación en Parasitología y Microbiología Tropical-Unincca. Universidad Militar Nueva Granada-Facultad de Medicina. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7308-8443>

2. Escuela de Ciencias de la Salud Ecisalud, Universidad Nacional Abierta y a Distancia. ORCID ID <https://orcid.org/0000-0002-9049-1629>

3. Universidad Incca de Colombia, programa de Biología. *Grupo de Investigación en Parasitología y Microbiología Tropical-Unincca. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3625-0242>

4. Universidad Incca de Colombia, programa de Biología. *Grupo de Investigación en Parasitología y Microbiología Tropical-Unincca. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7783-4212>

5. Universidad de los Llanos. Facultad de Ciencias Agropecuaria y Recursos Naturales, Escuela de Ciencias Animales, Laboratorio de Parasitología. Programa de Medicina Veterinaria y Zootecnia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9786-5574>

Correo electrónico de correspondencia: jcesargiraldo@gmail.com

clásicos para *P. jirovecii*, para el diagnóstico de neumonía por Pneumocystis en pacientes con sospecha de infección por SARS-CoV-2.

Palabras claves: *Pneumocystis jirovecii*, SARS-CoV-2, COVID-19. neumonía, hospedero inmunocomprometido.

Abstract

Pneumocystis jirovecii, is an opportunistic fungal agent that causes pneumonia (pneumocistosis) that can be fatal in people with immunocompromised status, including HIV patients with CD4+ T lymphocyte count < 200 cels/mm³ and in patients immunocompromised by other aetiologies such as solid organ transplants and cancer, among others. Many people may be healthy carriers of this etiological agent and act as a reservoir and source of infection. Articles related to co-infection between SARS-CoV-2 and opportunistic articles such as *P. jirovecii* and *Aspergillus fumigatus* begin publication, where it is argued that this viral infection has a high risk of co-infection, expressing the importance of not excluding respiratory pathogens, such as *P. jirovecii*, among others. Co-infection with *P. jirovecii*, may not be detected in patients with severe SARS-CoV-2 infection as they may share common clinical characteristics such as bilateral multifocal infiltrates and deep hypoxemia among others. Therefore, additional diagnostic tests for *P. jirovecii*, are necessary in patients with SARS-CoV-2 infection, especially when other clinical characteristics that may support co-infection are present such as cystic findings in thoracic CT and elevated blood levels of 1.3-D-glucan, including in the absence of classic risk factors for *P. jirovecii*, for the diagnosis of Pneumocystis pneumonia in patients with suspected SARS-CoV-2 infection.

Keywords: *Pneumocystis jirovecii*, SARS-CoV-2, COVID-19. pneumonia, immunocompromised host.

Introducción

Pneumocystis sp. fue reportado por primera vez por Carlos Chagas en 1909 por la observación de estadios infectivos en pulmones de cobayos. Simultáneamente, Antonio Carini realizó hallazgos similares en pulmones

de ratas. Al principio se consideró como un protozoo y se le asignó el nombre de *Pneumocystis carinii*. (*pneumo*, por el tropismo por el pulmón; *cystis*, por la morfología característica, y *carinii*, en honor a A. Carini). En 1988, gracias a estudios moleculares, se clasificó taxonómicamente como un hongo

unicelular atípico. No es cultivable y presenta estenoxenismo, por su especificidad de hospedero, de modo que la especie recibió un nuevo nombre: *Pneumocystis jirovecii*.

Su relevancia se ha incrementado en relación con la asociación de la coinfección por el hongo en pacientes con la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y el incremento en la progresión e intensidad de la enfermedad. Esta es prevalente en el 14 % de la población latinoamericana y en el 8,9 % en Colombia, lo que la convierte en la cuarta causa de muerte por enfermedades no transmisibles en Colombia (1,2).

La neumonía por *P. jirovecii* es una infección oportunista potencialmente mortal que afecta personas inmunocomprometidas con infección por VIH y recuento de linfocitos T CD4+ < 200 células/mm³; no obstante, gracias a tratamiento con antirretrovirales se ha mejorado su tratamiento. Por otro lado, pacientes con comorbilidades que pueden generar condiciones de inmunosupresión, como cáncer, hemopatías malignas, afecciones inflamatorias crónicas, trasplantes de órgano sólido, pueden ser afectados. La principal afección pulmonar ocurre a nivel de vía aérea de menor calibre, lo que genera infiltrado inflamatorio y aumento del grosor de la pared bronquial, reduce el diámetro y aumenta la resistencia al flujo de aire (3,4,5).

En diciembre de 2019, 110 años después del reporte de *P. jirovecii*, se informó de un

brote epidémico en la ciudad china de Wuhan, causante de neumonía asociada a un nuevo coronavirus, que condujo a una pandemia global. Taxonómicamente se clasificó como: coronavirus-CoV tipo 2; se asoció al síndrome respiratorio agudo grave (SARS), SARS-CoV-2, y a la enfermedad que causa, COVID-19. Los coronavirus son virus ARN de cadena única y sentido positivo que oscila entre 26 y 32 kb. El término coronavirus se debe al aspecto de corona de la capsula, conformada por glucoproteínas en forma de espícula. La familia *Coronaviridae* está constituida por cuatro géneros, denominados: α , β , δ y γ coronavirus (6).

Los coronavirus presentan una amplia diversidad genética y elevada capacidad de recombinación y en los humanos presencia de interespecies de coronavirus emergentes, que causan patologías respiratorias, hepáticas, intestinales y ocasionalmente neurológicas, con amplia distribución en la naturaleza afectando tanto a mamíferos como aves. Además del SARS-CoV-2, otros seis coronavirus infectan humanos y conducen a la mortalidad en grupos vulnerables, como personas inmunocomprometidas o con comorbilidades (7).

El SARS-CoV-2 se transmite por vía respiratoria mediante gotas minúsculas dispersadas de 1 m a 2 m al hablar o toser. Experimentalmente, se ha demostrado que el SARS-CoV-2 puede permanecer 24 horas en cartones y 72 horas en superficies de acero inoxidable y plástico, lo que hace suponer que la transmisión por fómites es posi-

ble. También ha sido detectado en muestras de secreciones pulmonares, sangre, heces, saliva y orina de personas infectadas. El origen del SARS-CoV-2 muy probablemente es zoonótico, de hospederos mamíferos como murciélagos y el pangolín hasta llegar al ser humano (8).

El genoma del SARS-CoV-2 codifica cuatro proteínas estructurales indispensables para el ensamblaje y la capacidad infecciosa: *glucoproteína S*, situada en la superficie externa de la envoltura y conforma una estructura tridimensional en el dominio que se liga al receptor de la célula huésped facilitando el anclaje del virus. Esta proteína consta de dos subunidades: la S1 que orienta el tropismo por el receptor específico y S2, que permite la fusión de las membranas celular y viral. Las otras proteínas, como la E, M y N son de envoltura, membrana y nucleocápside. Además, el genoma codifica otras proteínas accesorias que interfieren en la respuesta inmune.

El SARS-CoV-2 se fija al receptor de la enzima convertidora de la angiotensina II (ECA2) e invade las células que expresan dicho receptor como neumocitos del tracto respiratorio inferior, blanco principal del virus y, también, células del endotelio vascular, riñón y músculo liso. Al ingresar el ARN viral a la célula, las ARN-polimerasas sintetizan ARNm-subgenómicos, que se traducen en proteínas víricas. El ensamblaje del ARN genómico y las proteínas víricas esenciales en nuevos viriones se realiza en el retículo endoplásmico y el aparato de Golgi. Pos-

teriormente, los viriones son transportados en vesículas y liberados para infectar nuevas células (6,9).

El periodo promedio de incubación de la fase de replicación viral se estima en cinco días y un máximo de 14. En este periodo, las personas pueden cursar con sintomatología leve obedeciendo a la respuesta inmune innata. Cuando el sistema inmune no logra controlar la propagación y replicación del virus, se presenta afección de las vías respiratorias bajas por daño citopático de los neumocitos y aparición de síntomas respiratorios acompañados de manifestaciones clínicas como fiebre, tos seca, disnea, mialgia, anosmia y estrés respiratorio agudo, característicos de la enfermedad COVID-19. La mortalidad global se estima en el 8 % por insuficiencia respiratoria con hipoxia o fallo multiorgánico en pacientes con comorbilidades como hipertensión (24 %), diabetes mellitus (16 %), cardiopatía isquémica (6 %), patología cerebrovascular (2,3 %) y EPOC (3,5 %) (6,10).

Artículos relacionados con la coinfección que se presenta entre SARS-CoV-2 y otros patógenos, como *P. jirovecii*, empiezan a publicarse. Allí argumentan que la infección por SARS-CoV-2 condujo posiblemente a un estado de inmunosupresión basado en que los casos no presentaban inmunodeficiencia, comorbilidades o factores de riesgo asociados a la condición de neumonía por *P. jirovecii*. También se han notificado casos de neumonía por coinfección de H1N1 y *P. jirovecii*, en pacientes inmunocompetentes.

Adicionalmente, se manifiesta que las neumonías por COVID-19 y *P. jirovecii*, comparten características clínicas como infiltrados multifocales bilaterales e hipoxemia profunda. Por otro lado, la coinfección con *P. jirovecii*, puede no ser detectada en pacientes con infección grave por SARS-CoV-2 y la condición puede revestir mayor gravedad si estos presentan condición de inmunodeficiencia previa a la infección por SARS-CoV-2 (11,12,13,14).

Referencias

1. Calderón-Sandubete E, de Armas-Rodríguez Y, Capó de Paz V. *Pneumocystis jirovecii*: cien años de historia. REV. CUBANA Med TROP. 2011;63(2):97-116. <https://pdfs.semanticscholar.org/f245/442db21bb0ca62b7e5ccb7c393a-3d4527f45.pdf>
2. Cañas A, Garzón JR, Hernández C, Burbano JF, Cita JE, Parra CM. Colonización por *Pneumocystis jirovecii* en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Rev. Univ. Med.2018;59(3):1-12. DOI: <https://doi.org/10.11144/Javeriana.umed59-3.pneu>
3. Cerón I, Rabagliati R, Langhaus J, Silva F, Guzmán AM y Lagos M. Características clínicas, diagnósticas y pronósticas de pacientes con neumonía por *Pneumocystis jirovecii* en individuos infectados por virus de inmunodeficiencia humana e individuos inmunocomprometidos por otra etiología. Rev Chilena Infectol. 2014; 31 (4): 417-424. <https://scielo.conicyt.cl/pdf/rci/v31n4/art07.pdf>
4. Valdebenito C, Bonacic M, Matamala J y Wolff M. Neumocistosis extrapulmonar: comunicación de un caso.Rev. chil. infectol. 2015;32(3): 344-349. DOI: <https://doi.org/10.4067/S0716-10182015000400015>
5. Rodiño J, Rincón N, Aguilar YA, Rueda ZV, Herrera M, Vélez LA. Diagnóstico microscópico de neumonía por *Pneumocystis jirovecii* en muestras de lavado broncoalveolar y lavado orofaríngeo de pacientes inmunocomprometidos con neumonía. Rev. Biomédica. 2011;31(2):222-31. DOI: <https://doi.org/10.7705/biomedica.v31i2.307>
6. Carod-Artal FJ. Complicaciones neurológicas y COVID-19. Rev. Neurol. 2020;70:311-322. Disponible en: DOI: <https://doi.org/10.33588/rn.7009.2020179>
7. López-Macías C. Estructura del coronavirus SARS-CoV-2 y su relevancia para el desarrollo de diagnósticos, vacunas y tratamientos. Unidad de Investigación Médica en Inmunología Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI. IMSS.2020; Disponible en: <http://anmm.org.mx/descargas/Estructura-COVID-19-ANM.pdf>
8. Olivera JE. SARS-COV-2: Origen, estructura, replicación y patogénesis. Rev. ALERTA. INS. Salvador.2020;3(2). Disponible en: DOI: <https://doi.org/10.5377/alerta.v3i2.9626>
9. Ying-Ying Z, Yi-Tong M, Jin-Ying Z y Xiang X. COVID-19 and the cardiovascular system. Nat. Rev. Cardiol. 2020;17(1-2):259-260. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41569-020-0360-5>
10. Mehta P, McAuley FD, Brown M, Sánchez E, Tattersall RS, Manson JJ. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. 2020;395(10229):1033-1034. Disponible en: DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30628-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30628-0)
11. Menon AA, Berg DD, Brea EJ, Deutsch AJ, Kidia KK, Thurber EG, Polsky SB, Duskin JA, Holliday AM, Gay EB, Fredenburgh LE. A Case of COVID-19 and *Pneumocystis jirovecii* Co-infection. Ajrcm Articles in Press. DOI: <https://doi.org/10.1164/rccm.202003-0766LE>.
12. Curbelo J, Galván J M, Aspa J. Actualización sobre Aspergillus, Pneumocystis y otras micosis

pulmonares oportunistas. Rev. Arch Bronconeumol.2015;51(12):647-653. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2015.02.010>

13. Solano MF, Álvarez-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. Rev. Med Intensiva. 2015;39(1):13-19. Disponible en: DOI: <https://doi.org/10.1016/j.medin.2013.11.006>
14. Shaozhe C, Wei S, Ming L, Lingli D. A complex COVID-19 case with rheumatoid arthritis treated with tocilizumab. Clinical Rheumatology. Published online:19 june 2020. Disponible en: DOI: <https://doi.org/10.1007/s10067-020-05234-w>