
INTERRUPCION DE LA PROFILAXIS CONTRA LA NEUMONIA POR PNEUMOCYSTIS CARINII EN PACIENTES CON HIV.

Evelin Eliana Borelli, Fabiana Elisabeth Corrales, María Laura Fernández Rovira.
Dra. Graciela María Roux

Resumen:

Los pacientes infectados por el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH), con recuentos de células CD4 linfocitos T con la molécula marcadora CD4) menores a 200/mm³ son susceptibles a padecer neumonía por *Pneumocystis carinii* (NPC) y deben por ello, recibir quimioprofilaxis. Con el advenimiento de la terapia antirretroviral altamente activa (HAART), estas cifras de CD4 pueden elevarse y mejorar así la inmunidad del paciente.

Métodos: En esta revisión, se analizaron múltiples estudios clínicos que incluían a pacientes que discontinuaron tanto la quimioprofilaxis primaria como la secundaria con el objetivo de establecer la seguridad de ésta medida.

Conclusión: se observó que en los pacientes con VIH con una respuesta adecuada a la HAART, la decisión de retirar la quimioprofilaxis era segura.

Palabras claves: *Pneumocystis carinii*, *Pneumocystis carinii* pneumonia, human immunodeficiency virus.

Summary

Patients infected with *Human Immunodeficiency Virus* (HIV) with a CD4 cell count which is less than 200 mm³ are susceptible of suffering from *Pneumocystis Carinii Pneumonia* (NPC) and because of that they must receive chemoprophylaxis. With the appearance of HAART (Highly active antiretroviral therapy), these figures of CD4 can go up and consequently improve the patient's immunity.

Methods: In this revision, several clinical studies, which included patients who had discontinued both primary and secondary chemoprophylaxis, have been analyzed with the purpose of establishing the security of this measure.

Conclusion: It has been observed that the decision of stopping chemoprophylaxis was safe in HIV patients with an appropriate response to HAART.

keywords: *Pneumocystis carinii*, *Pneumocystis carinii* pneumonia, human immunodeficiency virus.

INTRODUCCION

Antes del advenimiento de la profilaxis específica para la neumonía por *Pneumocystis carinii*, la misma representaba la infección oportunista más común en los pacientes con VIH, y se presentaba en el 60 a 80% de los pacientes adultos con la infección por VIH en Estados Unidos y el oeste de Europa. Aproximadamente el 70% tenía un segundo episodio dentro de los 12 meses del primero⁽¹⁾.

Con la introducción de la HAART, la esperanza de vida de pacientes con VIH ha aumentado y el riesgo de infecciones oportunistas, incluyendo la NPC, ha declinado marcadamente en países industrializados.

Esta disminución de las infecciones oportunistas ha significado que la terapia antirretroviral conlleva una reconstitución de la función inmune importante. El riesgo absoluto de la progresión al SIDA fue marcadamente menor en pacientes quienes han incrementado su recuento de células CD4 en sangre periférica en más de 200/mm³, que aquellos que no lo han hecho. El grado de protección conferida pudo haber sido sobreestimada en algunos estudios debido a que la mayoría de los pacientes continuaron con el uso de la medicación profiláctica estándar contra varias infecciones oportunistas, incluyendo las infecciones por *P. carinii*.

Sin embargo, múltiples estudios han indicado que la reducción del riesgo de NPC es mantenida luego de la interrupción de la quimioprofilaxis específica. Los hallazgos han resultado en recomendaciones para la interrupción de la profilaxis primaria contra NPC en pacientes que han respondido a la terapia antirretroviral.

La profilaxis contra NPC se lleva a cabo con la asociación de TMP-SMZ (trimetoprima-sulfametoxazol, que representa el tratamiento de elección), pentamidina inhalada, dapsona, pirimetamina, o atovaquone⁽²⁾.

Se considera *diagnóstico definitivo o certero* de NPC, el hallazgo de *P. carinii* en el análisis microscópico de esputo o fluido de lavado broncoalveolar o del examen histológico de una pieza de tejido pulmonar. El *diagnóstico presunto* es considerado cuando los procedimientos diagnósticos de estudios invasivos no revelan la presencia del agente, pero existe historia de disnea de esfuerzo, o tos no productiva, una apropiada respuesta a cualquiera de las terapias estándares recomendadas para la NPC, y la ausencia de evidencia de otra neumonía bacteriana⁽²⁾.

OBJETIVOS

Determinar si la interrupción del tratamiento profiláctico contra NPC en pacientes infectados

con VIH, luego de una adecuada respuesta a la terapia antirretroviral altamente activa, es segura.

MÉTODOS

Para la realización del presente trabajo nos basamos en la búsqueda de artículos científicos en revistas médicas, como New England Journal of Medicine, Annals of Internal Medicine and The Journal of Infectious Diseases, a través de la base de datos Medline. Las palabras claves utilizadas fueron: *Pneumocystis carinii*, *Pneumocystis carinii pneumonia*, human immunodeficiency virus.

DESARROLLO

Interrupción de la Profilaxis Primaria

En el estudio de Furrer y col.⁽³⁾ se analizó en forma prospectiva la seguridad de la interrupción de la profilaxis entre pacientes seleccionados del Swiss VIH Cohort Study. Se observó la incidencia de NPC y de encefalitis por toxoplasma, en pacientes en quienes la profilaxis primaria fue interrumpida luego de que el recuento de CD4 fuera mayor a 200 /mm³ y un mínimo del 14% del total de linfocitos, por lo menos por 3 meses, mientras estaban recibiendo terapia antirretroviral. En esta población la incidencia de NPC durante el primer año, luego de que la profilaxis fuera interrumpida, fue de 0. El riesgo estimado de la NPC en estos pacientes fue similar al riesgo entre los que tenían un recuento de menos de 200 células CD4 /mm³, quienes continuaron la quimioprofilaxis con TMP-SMZ, y fue menor que el riesgo de NPC en pacientes que recibían pentamidina o dapsona con o sin pirimetamina. Este fue un estudio observacional no controlado, la posibilidad de sesgo debido a la selección de pacientes de bajo riesgo fue considerada improbable. Se llegó a la conclusión de que la interrupción de la profilaxis primaria para la NPC era segura en pacientes que respondieron a la terapia antirretroviral con un incremento en el recuento de las células CD4 de por lo menos 200 células/mm³ y un 14% de linfocitos, mantenidos por lo menos por 12 semanas.

En otro estudio de cohorte no randomizado, Yangco y col.⁽⁴⁾ compararon la incidencia de NPC en pacientes que interrumpieron la terapia profiláctica y los que continuaron con la misma. De aquellos pacientes que mantuvieron el recuento de linfocitos CD4 por encima de 200/mm³, 146 que interrumpieron la profilaxis fueron seguidos por una media de 18,2 meses 345 que continuaron con la profilaxis fueron seguidos por una media de 14 meses. En ninguno de los pacientes de ambos grupos, se realizó el diagnóstico definitivo o presuntivo de NPC. Tampoco hubieron casos de toxoplasmosis, pero infecciones bacterianas como

Neumonía, sinusitis, bronquitis e infecciones del tracto urinario, ocurrieron algo menos frecuentemente en pacientes que interrumpieron la profilaxis contra NPC, que en aquellos que no interrumpieron la misma, esto se podría deber a que datos de laboratorio de dicho estudio, mostraron niveles más altos de células CD4, que se mantuvieron por mayor período y menores cargas virales. En conclusión la interrupción de la profilaxis en pacientes con niveles mayores de 200/mm³ de células CD4 es segura.

Con el mismo objetivo, Mussini y col.⁽⁵⁾, realizaron un estudio multicéntrico abierto, controlado randomizado; en el cual se analizaron dos grupos, 353 pacientes seguían con el tratamiento y 355 lo discontinuaron. Durante el seguimiento ninguno desarrolló NPC y los resultados del estudio indican que la interrupción de la profilaxis para NPC puede ser interrumpida en forma segura en aquellos infectados por HIV, cuyo recuento de células CD4 se ha incrementado por encima de 200 células/mm³ durante la terapia antirretroviral altamente activa.

Eigenmann y col. no encontraron diferencias significativas en la incidencia de NPC en el grupo que recibía terapia antirretroviral (336 pacientes) y el que recibía quimioprofilaxis contra NPC (75 pacientes), ambos con recuentos de CD4 mayores a 200/mm³. Por lo que también aseveraron la seguridad de la interrupción de la profilaxis contra NPC, al contar con estas cifras de CD4 de manera constante (6).

A estos resultados también arribaron Trikalinos y col.⁽⁷⁾ un seguimiento de 3 años, quienes realizaron un metaanálisis en el que incluyeron 14 trabajos con 3584 pacientes VIH positivos con inmunidad recuperada con terapia antirretroviral en un seguimiento de 10 años.

Interrupción de la Profilaxis Secundaria

El riesgo de recurrencia de la NPC es sustancialmente mayor que el riesgo de la neumonía primaria, debido a el hecho de que el sistema inmune está más profundamente comprometido en pacientes en quienes la neumonía ya se ha presentado, y por la presencia de organismos residuales en pulmones a pesar de la respuesta clínica a la terapia. Así, las recomendaciones en cuanto a la seguridad de la interrupción de la profilaxis primaria no puede ser simplemente extrapolada a la discontinuación de la profilaxis secundaria.

En el estudio llevado a cabo por Ledergerber y col.⁽⁸⁾, se analizaron los datos de ocho cohortes europeas de pacientes infectados con VIH que recibían terapia antirretroviral altamente activa; la profilaxis secundaria fue interrumpida en 325 pacientes cuando su recuento de células CD4 eran superiores a 200/mm³. Los

pacientes fueron monitoreados por una media de 13 meses durante los cuales no ocurrieron episodios de NPC. Esto sugirió que la interrupción de la profilaxis secundaria puede ser segura cuando los pacientes presentan dichos parámetros.

Esto también fue demostrado en los estudios llevados a cabo por Weverling y col.(9) y por Abgrall y col. (10). El último con 451 pacientes portadores de VIH, quienes recibieron terapia antiretroviral altamente activa al mismo tiempo que la profilaxis secundaria para NPC; los que no sufrieron recurrencias luego de alcanzar cifras de CD4 mayores a 200/mm³ y cesar la quimioprofilaxis en un seguimiento de 3 años.

En el estudio realizado por López y col.(11), se evaluó si tanto la profilaxis primaria como secundaria contra NPC puede ser interrumpida en pacientes con VIH. Dichos pacientes fueron randomizadamente asignados para continuar o no con la profilaxis, evaluándose en intervalos de tres meses. Cuando el recuento de células CD4 de los pacientes asignados a interrumpir la profilaxis caía por debajo de 200/mm³, la misma era inmediatamente restituida, y dichos pacientes eran mantenidos en el estudio. Incrementos en los niveles plasmáticos de ARN de VIH tipo 1, no fue un criterio para reestablecer la profilaxis; debido a que éste predice en menor medida la evolución del SIDA. De 474 pacientes que recibían profilaxis primaria, 240 la interrumpieron y tras un seguimiento medio de veinte meses no hubo episodios de NPC. De 113 pacientes que recibían profilaxis secundaria no se registraron casos de NPC en aquellos 60 que la interrumpieron, luego de un período medio de seguimiento de doce meses. En conclusión, los resultados de éste estudio sugieren que tanto la profilaxis primaria y secundaria contra la NPC puede ser interrumpida durante el tratamiento antirretroviral altamente activo, cuando el recuento de células CD4 se encuentre por encima de 200/mm³ por más de tres meses; incluso en pacientes con supresión incompleta de la replicación viral. Así también parece prudente la restitución de profilaxis cuando el recuento de células CD4 cae por debajo de 200/mm³.

En un estudio prospectivo realizado por Kotler y col. (12) que incluía 25 grupos de ensayos clínicos de pacientes con SIDA, cuyos participantes tenían antecedentes de recuentos menores o iguales a 100 CD4 o habían padecido NPC; luego de la terapia antiretroviral y con el consiguiente recuento constante de CD4 superior a 200, no se presentaron nuevos casos, en los siguientes 2 años, luego de la interrupción de la profilaxis contra NPC.

En el análisis multicéntrico, randomizado y controlado de Mussini y col.(13), que contó con

146 pacientes, con criterios de inclusión iguales al trabajo anterior, sólo se observó un caso definitivo y otro presuntivo de NPC, ambos ocurridos en pacientes que discontinuaron el tratamiento.

En un estudio multicéntrico de las enfermedades oportunistas en más de 600 pacientes con VIH, realizado por Green y col.(14), no se reportaron casos de NPC luego de la discontinuación de la profilaxis contra ésta en pacientes con inmunidad reestablecida por terapia antiretroviral.

En los reportes de caso realizados por Quah y col.(15) y por Degen y col.(16), se observaron respectivamente, un caso de un hombre de 37 años; y otro de uno de 34 años que desarrollaron NPC, 24 y 9 meses después de la interrupción de la profilaxis, a pesar de mantener cifras de CD4 mayores a 200/mm por más

CONCLUSIONES

De los estudios analizados se deduce que la interrupción, tanto de la profilaxis primaria como secundaria, es segura en pacientes infectados por el HIV que presentan y mantienen recuentos de células CD4 mayores a 200/mm³, con una terapia antirretroviral altamente activa.

De todas formas, quedan varios puntos inciertos sobre el tema; como el tiempo durante el cual se puede mantener el recuento de células CD4 por encima de esos valores, sabiendo que una vez que estos han disminuido la terapia profiláctica se reinstituye.

Los potenciales problemas asociados a la profilaxis, que podrían reducirse son: efectos secundarios de las drogas (como hipersensibilidad a las sulfonamidas); el desarrollo de resistencia por parte de *P. carinii* u otras bacterias, el alto costo (especialmente la pentamida inhalada y el atovaquone), y el número adicional de pastillas que deben ser tomada.

Queda pendiente investigar en forma cierta de que manera esta recomendación afectaría la relación costo-beneficio a *largo* plazo.

Es importante destacar que la terapia antirretroviral altamente activa no se encuentra disponible en todos los países, y no en todos los que se halla, está al alcance de toda la población; de lo cual se desprende que en la gran mayoría de los casos no sería posible la interrupción de la profilaxis contra NPC.

BIBLIOGRAFIA

1. Masur H, Kaplan J. Does *Pneumocystis carinii* prophylaxis still need to be lifelong? *N Engl J Med* 1999;340:1356-1358.
2. Ledergerber B, Mocroft A, Reiss P, et al. Discontinuation of secondary prophylaxis against *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with HIV infection who have a response to antiretroviral therapy. *N Engl J Med* 2001;344:168-174.
3. Furrer H, Egger M, Opravil M, et al. Discontinuation of primary prophylaxis against *Pneumocystis carinii* pneu-

- monia in HIV-1-infected adults treated with combination antiretroviral therapy. *N Engl J Med* 1999;340:1301-1306.
4. Bienvenido G. Yangco, MD, MPH; Jennifer C. Von Bargen, BS; Anne C. Moorman, BSN, MPH; and Scott D. Holmberg. Discontinuation of chemoprophylaxis against *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with HIV infection. *Ann Intern Med*. 1 February 2000, Volume 132 Issue 3, Pages 201-205
 5. Mussini C, Pezzotti P, Govoni A, et al. Discontinuation of primary prophylaxis for *Pneumocystis carinii* pneumonia and toxoplasmic encephalitis in human immunodeficiency virus type 1-infected patients: the changes in opportunistic prophylaxis study. *J Infect Dis* 2000;181:1635-1642.
 6. Eigenmann C, Flepp M, Bernasconi E, Schiffer V, Te-lenti A, et al. Low incidence of community- acquired pneumonia among HIV infected patients after interruption of *Pneumocystis carinii* pneumonia prophylaxis. *Clin Infect Dis*. 2003 Apr 1;36(7):917-21.
 7. Trikalinos TA, Ioannidis JP. Discontinuation of *Pneumocystis carinii* prophylaxis in patients infected with HIV: a meta-analysis and decision analysis. *AIDS* 2004 Oct 21;18(15):2047-53.
 8. Ledergerber B, Mocroft A, Reiss P, et al. Discontinuation of secondary prophylaxis against *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with HIV infection who have a response to antiretroviral therapy. *N Engl J Med* 2001;344:168-174.
 9. Weverling G.J; Mocroft A., Ledergerber B. Et al. Discontinuation of *Pneumocystis carinii* prophylaxis after start highly active antiretroviral therapy infection. *Lancet* 1999;353:1293-1298.
 10. Abgrall S, Matheron S, Le Moing V, Dupont C, Costigliola D. *Pneumocystis carinii* pneumonia recurrence in HIV patients on highly active antiretroviral therapy; secondary prophylaxis. *AIDS* 2001 Feb 1; 26(2):151-8.
 11. Lopez Bernaldo de Quiros JC, Miro JM, Peña JM, et al. A randomized trial of the discontinuation of primary and secondary prophylaxis against *Pneumocystis carinii* pneumonia after highly active antiretroviral therapy in patients with HIV infection. *N Engl J Med* 2001;344:159-167.
 12. Koletar SL., Heald A E., Finkelstein D., Hafner R., Currier JS., McCutchan JA., Vallee M, Torriani FJ., Powderly WG., Fass RJ, Murphy RL., ACTG 888 Study Team. A prospective study of discontinuing primary and secondary *Pneumocystis carinii* pneumonia prophylaxis after CD4 cell count increase to >200x 106/L. *AIDS* 2001; Aug 17; 15(12):1509-15.
 13. Mussini C, Pezzotti P, Antinori V, MonforteA, De Luca, et al. Discontinuation of secondary prophylaxis for *Pneumocystis carinii* pneumonia in HIV infected patients: a randomized trial by the CIOP Study Group. *Clinic of Infections and Tropical Diseases* 2003 Mar 1;36(5):645-51.
 14. Green H, Hay P, Dunn DT, McCormack S. A prospective multicentre study of discontinuing prophylaxis for opportunistic infections after effective antiretroviral therapy. *HIV Med*. 2004 Jul;2(4):278-83.
 15. Quah SP, McBride M. A case of *pneumocystis pneumonia* after cessation of secondary prophylaxis. *AIDS* 2001 Feb; 12(2): 126-7.
 16. Degen O, ven Luzen J, Horstkotte MA, et al. *Pneumocystis carinii* pneumonia after the discontinuation of secondary prophylaxis. *AIDS* 2002 Jul 5;16(10):1433-4.