



Importancia de la PCR para el diagnóstico de neumonía por *Pneumocystis jirovecii*: avances y desafíos pendientes

Importance of PCR for the Diagnosis of *Pneumocystis jirovecii* Pneumonia: Progress and Pending Challenges

Lautaro de Vedia 

Hospital de Infecciosas Francisco J. Muñiz, División Terapia Intensiva Respiratoria, Buenos Aires, Argentina

Lautaro de Vedia: [0000-0003-4926-5758](tel:0000-0003-4926-5758)

Mail de contacto: lautarodevedia@gmail.com

Los microorganismos que hoy se conocen como *Pneumocystis* fueron observados por primera vez por Carlos Chagas, en 1909, mientras investigaba una nueva enfermedad que afectaba a los trabajadores que estaban tendiendo las vías del ferrocarril central en el estado brasileño de Minas Gerais. Un año después, Antonio Carini, director en ese momento del Instituto Pasteur de São Paulo, hizo una descripción similar de quistes en el pulmón de ratas infectadas con *Trypanosoma lewisi*. Sin embargo, en 1912, en el Instituto Pasteur de París, el matrimonio de investigadores franceses Pierre y Eugénie Delanöe, que estudiaban ratas de las cloacas que no estaban infectadas por tripanosomas, observaron quistes similares en los pulmones de estos animales. De esta forma pudieron aclarar, revisando las publicaciones previas y las preparaciones de Carini, que esos peculiares quistes observados por Chagas y Carini correspondían en realidad a un nuevo género y especie desconocidos sin relación con los tripanosomas. El matrimonio Delanöe sugirió para el nuevo microorganismo el nombre de *Pneumocystis carinii*: *Pneumo* por su tropismo pulmonar, *cystis* por su morfología característica, y *carinii* en honor del Dr. Antonio Carini, que les había facilitado sus preparaciones histológicas. El matrimonio continuó sus investigaciones y realizaron numerosos experimentos que revelaron que el nuevo organismo se transmitía por vía aérea; confirmaron su tropismo por el pulmón y sugirieron su afinidad con la familia de las *Coccidia*.¹ A partir del año 2001, se cambió su denominación con base en el conocimiento de que *Pneumocystis jirovecii* (PJ) es la especie de este género que produce infección en los seres humanos mientras que *P. carinii* sólo afecta a los roedores.²

Si bien ya se conocía antes de la aparición de VIH, se trataba de una infección muy poco frecuente y que se observaba en individuos muy desnutridos o marcadamente inmunosuprimidos. La emergencia de la pandemia del SIDA hizo que nos tuviéramos que enfrentar con un número inesperadamente creciente de casos. Sin embargo, también aprendimos que poder establecer el diagnóstico de certeza es de suma importancia dado que PJ no es la única etiología capaz de producir cuadros de infección pulmonar intersticial potencialmente graves (puede haber, por ej, histoplasmosis, cryptococcosis, CMV, entre otros), o incluso puede estar presente, hasta en un 20% de los casos, una co-infección pulmonar (con neumococo, herpes, tuberculosis u otros).

Desde el advenimiento y la generalización de la terapia antirretroviral altamente efectiva (TARGA), la incidencia de PJP ha disminuido significativamente, aunque continúa siendo la manifestación pulmonar más frecuente en sujetos con bajos recuentos de CD4+. La mayor parte de los casos se producen en personas que desconocen su infección por VIH o que no se encuentran recibiendo tratamiento antirretroviral. En nuestro Hospital Muñiz (centro de referencia para enfermedades infecciosas de la ciudad de Buenos Aires), por ejemplo, si bien

la proporción de pacientes VIH positivos que ingresan a la Unidad de Terapia Intensiva (UTI) se mantiene en cifras similares a la de los años anteriores (en torno al 60%), la frecuencia de pacientes con PJP entre los sujetos viviendo con VIH ingresados a UTI ha descendido, desde el 28% de los casos en el período 2002-2008 al 18% de los ingresos entre 2016 y 2022.

Simultáneamente, se ha observado una creciente incidencia de PJP en la población no infectada por VIH debido a la emergencia de una serie de condiciones asociadas con inmunosupresión como, por ejemplo, enfermedades oncohematológicas, tumores sólidos, trasplantes de órganos sólidos, enfermedades autoinmunes, corticoideo terapia, inmunosupresión o terapias biológicas.³ En un estudio observacional desarrollado en Francia,⁴ los autores agruparon el riesgo y la incidencia de PJP en tres categorías según las enfermedades o condiciones subyacentes: bajo riesgo (incidencia <25 casos/100.000 pacientes-año), riesgo intermedio (incidencia 25-45 casos/100.000 pacientes-año) y alto riesgo (incidencia mayor a 45 casos/100.000 pacientes-año). Entre las causas asociadas con la categoría de bajo riesgo se encuentran las enfermedades inflamatorias, el linfoma de Hodgkin y otros tumores sólidos. Las de riesgo intermedio serían la macroglobulinemia de Waldenström y el mieloma múltiple. Las enfermedades con mayor riesgo de PJP son la poliarteritis nodosa, la polimiositis/dermatopolimiositis, la leucemia linfocítica crónica y el linfoma no Hodgkin.

El diagnóstico precoz es clave para permitir un tratamiento para mejorar los resultados. Debido a que PJP es extremadamente difícil de cultivar *in vitro*, el diagnóstico se ha basado tradicionalmente en la clínica, los hallazgos radiológicos y la confirmación a través de la visualización de los organismos en la tinción de muestras de pulmón como líquido de lavado broncoalveolar (LBA) o esputo inducido.

En práctica cotidiana, el diagnóstico de la PJP constituye un verdadero desafío. En primer lugar, porque no en todos los pacientes puede ser posible la realización de un LBA a raíz, precisamente, del compromiso respiratorio. En los últimos años, se han estudiado diversos métodos para el diagnóstico de PJP a partir del análisis de diferentes marcadores plasmáticos como (1-3)- β -D-glucano, S-adenosil-metionina, KL-6 o LDH, pero por el momento ninguna de estas técnicas está estandarizada debido a que no han demostrado adecuada sensibilidad y especificidad como para ser utilizados en la práctica clínica.⁵

La disponibilidad de la PCR para el diagnóstico, si

bien no es universal, ya que solo está disponible en algunos centros, es una herramienta promisoriosa. Tiene una sensibilidad alta en muestras provenientes de LBA, pero su capacidad para distinguir entre colonización e infección es menos clara. Sin embargo, algunos metaanálisis recientes demostraron un excelente rendimiento para diagnóstico y aún mejor para exclusión de esta patología (valor predictivo negativo >99%).^{6,7} En el trabajo "Diagnóstico de neumonía por *Pneumocystis jirovecii* por PCR"⁸ realizado en el Hospital Posadas y publicado en este número, pareciera confirmarse estos hallazgos. Sin embargo, tal como señalan los autores, la estandarización de la metodología es esencial.³

Debido a que la sensibilidad es alta, un resultado de la prueba de PCR "falso negativo" es raro. Por lo tanto, una PCR negativa en muestras provenientes de LBA significa que PJP es un diagnóstico poco probable y otros diagnósticos deben ser considerados como causantes de los síntomas del paciente. Por el contrario, la alta especificidad sugiere que una PCR positiva en el LBA es altamente sugestiva de la presencia de PJP.³

Todavía quedan muchos puntos a solucionar en torno al uso de la PCR como herramienta diagnóstica en el manejo de los pacientes con PJP: distinción entre colonización e infección; estandarización de las técnicas; disponibilidad en centros de escasos recursos; interpretación del impacto de factores relacionados con el huésped, como uso previo de profilaxis o variaciones geográficas, entre otros.⁵

El uso generalizado de la terapia antirretroviral en pacientes infectados por el VIH ha reducido la incidencia de PJP en esta población. Sin embargo, la creciente incidencia de infección por PJP en pacientes no infectados por el VIH sugiere la necesidad de nuevos estudios para definir la verdadera escala de la enfermedad.⁵ Actualmente, las tasas de mortalidad hospitalaria son muy altas: 15% para pacientes infectados por el VIH y 50% en algunos no infectados por el VIH. Por lo tanto, es necesario trabajar para que se pueda contar con métodos que permitan la identificación temprana en pacientes con riesgo de PJP, a fin de facilitar el manejo de cada caso y así mejorar los resultados a corto y largo plazo. Como se remarca en el trabajo de Fielli y col⁸, la PCR constituye una herramienta promisoriosa, aunque su valor debe ser interpretado en el marco de los antecedentes del paciente, el cuadro clínico y los hallazgos radiológicos. Es necesaria la realización de nuevos estudios como este, a fin de aumentar el conocimiento acerca del diagnóstico

de la PJP y mejorar así los resultados en la atención de los pacientes.

Financiamiento: el autor declara que el trabajo no tuvo financiamiento.

Conflictos de interés: el autor declara que no tiene conflictos de intereses relacionados con el tema de esta publicación.

Los Editores en Jefe, Dr. Carlos Luna y Dr. Francisco Arancibia, aprobaron este artículo.

Referencias

1. Calderón Sandubete E, Rodríguez YA, Capó de Paz V. Pneumocystis jirovecii: 100 años de historia. Rev Cub Med Trop 2011; 63 (2): 97-116.
2. Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in Adults and Adolescents with VIH. [Internet]. [Consultado 10 Oct 2022]. Disponible en: <https://clinicalinfo.vih.gov/en/guidelines/adult-and-adolescent-opportunistic-infection>.
3. Cillóniz C, Dominedó C, Álvarez-Martínez MJ et al. Pneumocystis pneumonia in the twenty-first century: VIH-infected versus VIH-uninfected patients. Expert Review of Anti-infective Therapy 2019;17:(10) 787-801 Doi: 10.1080/14787210.2019.1671823
4. Fillatre P, Decaux O, Jouneau S et al. Incidence of Pneumocystis jirovecii pneumonia among groups at risk in VIH-negative patients. Am J Med 2014;127:1242.e11-17. Doi: 10.1016/j.amjmed.2014.07.010.
5. Bateman M, Oladele R, Kolls JK. Diagnosing Pneumocystis jirovecii pneumonia: A review of current methods and novel approaches. Med Mycol 2020; 58(8): 1015-1028. Doi: 10.1093/mmy/myaa024.
6. Fan L-C, Lu H-W, Cheng K-B, Li H-P, Xu J-F. Evaluation of PCR in bronchoalveolar lavage fluid for diagnosis of Pneumocystis jirovecii pneumonia: a bivariate meta-analysis and systematic review. PLoS One 2013; 8: e73099. 54. Doi: 10.1371/journal.pone.0073099.
7. Lu Y, Ling G, Qiang C, et al. PCR Diagnosis of Pneumocystis pneumonia: a bivariate meta-analysis. J Clin Microbiol 2011; 49: 4361-4363. Doi: 10.1128/JCM.06066-11
8. Fielli M, Sánchez Hinestroza S, González A et al. Diagnóstico de neumonía por Pneumocystis jirovecii por PCR. Respirar 2022; 4: 196-200. Doi: 10.55720/respirar.14.4.3