

DIAGNÓSTICO DE NEUMOCISTOSIS EN PACIENTES ONCOLÓGICOS

POR LA TÉCNICA DE INMUNOFLORESCENCIA DIRECTA

XIOMARA MORENO CALDERÓN, VERA REVIÁKINA, MARÍA MERCEDES PANIZO, MIRTILIANO LEÓN

INSTITUTO MÉDICO LA FLORESTA. DEPARTAMENTO DE MICOLOGÍA INSTITUTO NACIONAL DE HIGIENE RAFAEL RANGEL

RESUMEN

El paciente con enfermedades oncológicas tiene un alto riesgo para desarrollar infecciones respiratorias, y neumonía por *Pneumocystis jirovecii*. En Venezuela existen pocos estudios sobre la neumocistosis en pacientes oncológicos. El objetivo de este trabajo fue detectar la presencia de *Pneumocystis jirovecii* en pacientes oncológicos a través de la técnica de inmunofluorescencia directa. Se recibieron, durante 10 meses, 31 muestras respiratorias (lavado broncoalveolar, esputo espontáneo e inducido, aspirados traqueales), de ellas 8 (25,5 %) resultaron positivas. La distribución por tipo de cáncer fue la siguiente: 18 tumores sólidos y 13 leucemias y linfomas. La positividad entre los grupos estudiados no fue estadísticamente significativa ($P>0,05$). Los exámenes de laboratorio complementarios, relacionados tampoco fueron estadísticamente significativos ($P>0,05$). Es necesario incluir este diagnóstico en estudio microbiológico diferencial de infecciones del tracto respiratorio inferior en pacientes con cáncer, estos pacientes cursan con una sintomatología general inespecífica y tendrán una alta posibilidad de desarrollar neumocistosis.

PALABRAS CLAVE: Neumocistosis, cáncer, inmunofluorescencia directa, broncoalveolar, neumonía.

SUMMARY

The patient with malignancy disease has a high risk to develop respiratory infections for *Pneumocystis jirovecii* pneumonia. Investigations about pneumocystosis in oncological patients in Venezuela are scarce. The objective of this work was to detect *Pneumocystis jirovecii* in oncological patients by the method of direct immunofluorescence technique. Thirty one respiratory specimens (bronchoalveolar lavage, spontaneous and induced sputum, and tracheal aspirates) received in 10 months, 8 specimens of them (25.5) were positive the distribution by malignancy disease was the following: 18 solid tumors, and 13 leukemias, and lymphomas. No statistically significant differences were found between the studied groups and positive results ($P>0.05$). The complementary laboratory tests, related to the presence of *Pneumocystis*, were not statistically significant either ($P>0.05$). It is necessary to include this diagnosis in the microbiological differential study of low respiratory tract infections in oncological patients, since these patients show unspecific symptoms, and have a high possibility to develop pneumocystosis.

KEY WORDS: Pneumocystosis, cancer, direct immunofluorescence, bronco alveolar, pneumonia.

INTRODUCCIÓN

El *Pneumocystis spp*, es un microorganismo eucariota perteneciente al reino de los hongos, que tiene afinidad por el pulmón y fue descubierto por Chagas en 1909⁽¹⁾. La enfermedad causada por

Recibido:09/06/2010 Revisado:18/07/2010

Aceptado para publicación: 20/08/2010

Correspondencia: Xiomara Moreno Calderón Instituto Médico La Floresta

Teléfono: 0212-284.68.97

Correo electrónico: xmorenoc@cantv.net

este microorganismo se denomina neumocistosis y fue descrita por primera vez en el humano por Van Der Meer y Brug⁽²⁾, pero los créditos fueron otorgados a Otto Jirovec, por describir la infección de carácter epidémico en niños mal nutridos en los años 50⁽³⁾. Después de la Segunda Guerra Mundial, el *Pneumocystis spp.* fue catalogado como el agente causal de neumonía intersticial plasmocitaria en lactantes residentes de orfanatos europeos, y durante las décadas de 1960 y 1970, también se le relacionó frecuentemente como causante de neumonía en pacientes inmunocomprometidos, particularmente en los trasplantados. En base a la heterogeneidad genética del microorganismo, se han reconocido diferentes especies de *Pneumocystis*, y a partir del año 1999 se adoptó el nombre de *Pneumocystis jirovecii* (*P. jirovecii*) para la especie que causa enfermedad en los humanos^(4,5).

En relación con la patogenia, se ha propuesto que el tracto respiratorio es el sitio de infección primaria, demostrando que la infección por *P. jirovecii* se produce por vía inhalatoria, luego de la penetración de las formas vegetativas de 1 μm a 2 μm de diámetro hasta el alvéolo pulmonar. En este proceso se produce un aumento de la permeabilidad alvéolo-capilar a través de enzimas de degradación liberadas por el microorganismo, que prolifera incorporando fosfolípidos que obtiene a partir del surfactante pulmonar, lo que conduce a alteraciones en el gradiente de oxígeno alvéolo-arterial y a una reducción de la capacidad de difusión del pulmón por la presencia de un bloqueo alvéolo-capilar, debido a la pérdida de las características físico-químicas del surfactante⁽⁶⁻⁸⁾.

La neumonía por *P. jirovecii* es una infección oportunista que puede llegar a ser grave y mortal en sujetos inmunodeprimidos, básicamente en aquellos con deficiencias de la inmunidad celular, inmunodeficiencias congénitas, mal nutridos, sometidos a tratamiento inmunosupresor, trasplantados y con enfermedades malignas, entre otros. Sin embargo, pocos estudios han

descrito la presentación de esta neumonía en pacientes críticamente enfermos con tumores malignos^(9,10).

El paciente con cáncer es un hospedero inmunocomprometido que tiene un alto riesgo de desarrollar infecciones, debido a una alteración en los mecanismos básicos de defensa inmunitaria. En estos pacientes, la neutropenia es el factor predisponente más importante para el desarrollo de infecciones, sumado al uso de corticosteroides que disminuyen la función fagocitaria, aumentando el riesgo de contraer neumonía por *P. jirovecii*^(10,11). La neumonía es la complicación infecciosa más frecuente que causa mayor morbilidad y mortalidad en pacientes oncológicos, por lo que es importante plantear la búsqueda de *P. jirovecii* como parte del diagnóstico microbiológico. La neumocistosis es indistinguible clínicamente de la neumonía causada por otros microorganismos, debido a la semejanza en la sintomatología respiratoria. Por otra parte, los diferentes patrones radiológicos observados en neumonitis causada por radioterapia, metástasis pulmonar, tromboembolismo y hemorragia pulmonar son muy similares a los observados en la neumonía por *P. jirovecii*⁽¹²⁾. En pacientes con neutropenia, los infiltrados difusos a nivel pulmonar se presentan en el 75 % de los casos y la mortalidad se acerca al 50 %. Se ha descrito que la infección por *P. jirovecii* ocurre con mayor frecuencia en pacientes con leucemia linfocítica aguda, trasplante de médula ósea y con tumores sólidos en tratamiento con corticosteroides⁽¹³⁾.

La frecuencia de neumocistosis varía entre los países y entre los grupos de pacientes, dependiendo de la enfermedad de base, el tipo de estudio planteado y las muestras empleadas. Una investigación realizada en Holanda reportó 49 % de neumocistosis en pacientes con neoplasias malignas, 20 % en trasplantados de órganos sólidos y 9 % en trasplantados de médula ósea⁽¹⁴⁾. Morris y col., reportaron que la neumocistosis en pacientes con cáncer oscila entre 22 % y

45 %, con variaciones en los porcentajes al estratificar por tipo de patología oncológica: 25 % en linfoma no Hodgkin y rhabdomyosarcoma, 22 % en tumores cerebrales, 15 % en leucemia linfoblástica aguda y 1,3 % en tumores sólidos abdominales o pulmonares ⁽¹⁵⁾. También existen investigaciones que han señalado que, después de la radioterapia aplicada para tratar diversas neoplasias torácicas, la neumocistosis se presentó en al menos 10 % de los pacientes ⁽¹⁶⁾.

El cáncer de mama es uno de los tumores sólidos más frecuentes en mujeres (27 %) ⁽¹⁷⁾. Sepkowitz y col., describieron un aumento en la incidencia de neumocistosis en pacientes con tumores sólidos (metástasis o tumores cerebrales primarios), donde la mayoría de los pacientes recibieron quimioterapia ⁽¹⁸⁾. Otro estudio realizado por Tolaney y col., reportó que pacientes con cáncer de mama y quimioterapia tuvieron infección por *P. jirovecii*, concluyendo que la terapia mejoró la supervivencia de las pacientes en general, pero aumentó los factores de riesgo para la adquisición de infecciones oportunistas ⁽¹⁹⁾. Panizo y col., en un estudio realizado sobre diagnóstico de neumocistosis en pacientes venezolanos, detectaron un 38 % de *P. jirovecii* en pacientes con cáncer, 36,6 % en pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) y 10,4 % en pacientes con infección respiratoria baja sin SIDA ni cáncer ⁽²⁰⁾.

En los pacientes con trasplante de médula ósea y/o de órganos sólidos, el desarrollo de complicaciones pulmonares depende del estado del paciente después del trasplante. Durante el transcurso de la neutropenia, que se instala inmediatamente después del trasplante, la posibilidad de la enfermedad injerto contra huésped y una pobre respuesta humoral elevan el riesgo de sufrir neumonías bacterianas, micóticas (por *Candida spp.*, *Aspergillus spp.*, muco orales, *P. jirovecii*) y virales ⁽²¹⁾.

La fiebre elevada, la disnea que requiere la asistencia respiratoria mecánica y la extensión de las lesiones radiológicas en los pulmones, son

los marcadores más importantes de gravedad de la neumocistosis ^(22,23). En cuanto a los exámenes de laboratorio, los niveles de lactato deshidrogenasa (LDH) suelen elevarse en un 90 % de los pacientes con neumocistosis; esta prueba es poco específica y puede estar asociada a enfermedades crónicas como tuberculosis, neumonías bacterianas, linfomas y enfermedades hepáticas, pero la elevación de los niveles de LDH pueden correlacionarse con el grado de hipoxemia ⁽²⁴⁾.

El *P. jirovecii* no es cultivable en los medios convencionales usados en microbiología; por esta razón se han empleado diversas técnicas diagnósticas basadas en coloraciones como *Diff-Quick*, *Giemsa*, azul de toluidina, *Gomori-Grocott*, *Calcofluor*, Papanicolaou, etc. Todas ellas tienen sensibilidades comparables para la detección de *P. jirovecii* ⁽²⁵⁾. La técnica dotada de mayor sensibilidad y especificidad es la inmunofluorescencia directa (IFD), que utiliza anticuerpos monoclonales específicos contra determinantes antigénicos de la pared de las ascas y las ascosporas de *P. jirovecii* ⁽²⁶⁾. Procop y col., describen la técnica de IFD como el método de tinción más sensible en sus estudios comparativos usando muestras respiratorias, donde obtuvieron un 90 % de sensibilidad y un 94 % de especificidad ⁽²⁷⁾. En un estudio venezolano, se realizó una comparación entre la técnica original para el procesamiento de muestras respiratorias por IFD y una modificación de la misma propuesta por el Departamento de Micología del Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel" (INHRR); se obtuvieron sensibilidades de 85 % y 83 % para la técnica original y la técnica modificada respectivamente, mientras que la especificidad para ambas fue del 94 % ⁽²⁸⁾.

Las muestras clínicas empleadas para investigar *P. jirovecii* son lavado broncoalveolar, esputo inducido, esputo espontáneo, lavados orales, cepillado bronquial y secreciones nasogástricas; las muestras usadas con más frecuencia son el lavado broncoalveolar y el

esputo inducido⁽²⁵⁻²⁹⁾. Es oportuno señalar que la realización de fibrobroncoscopia en pacientes con cáncer para obtener lavado broncoalveolar puede estar contraindicada debido al deterioro de su estado general. En estos casos la obtención de esputo espontáneo sería de mucha utilidad para la investigación de *P. jirovecii*, haciendo la salvedad en aquellos pacientes que no tienen facilidad de expectoración, por lo que se recomendaría la obtención de esputo inducido (empleando la nebulización con solución hipertónica)^(13,26,30).

Debido a los pocos datos conocidos en relación a la frecuencia de infección por *P. jirovecii* en pacientes oncológicos en nuestro país, sumado a la escasa información que maneja el médico respecto a la enfermedad, la técnica diagnóstica y las posibles alternativas para tomar las muestras respiratorias, se propuso en este trabajo detectar la presencia de *P. jirovecii* en muestras respiratorias a través de la IFD. De esta manera, los resultados de esta investigación contribuirán a mejorar el diagnóstico de la neumocistosis y aportarán más conocimiento sobre esta patología en los pacientes con cáncer.

MÉTODOS

Se diseñó un estudio, transversal, prospectivo, experimental y descriptivo, basado en la recolección y procesamiento de muestras de esputo espontáneo, esputo inducido, secreciones bronquiales y lavado broncoalveolar, provenientes de pacientes oncológicos que cursaban con neumonía durante el período comprendido de septiembre de 2007 a julio de 2008.

Las muestras biológicas de los pacientes investigados provenían de diversos centros de salud: Instituto Médico La Floresta, Clínica El Ávila, Hospital Oncológico “Dr. Luis Razetti” y Hospital Militar “Dr. Carlos Arvelo”, las cuales fueron recibidas en el Departamento de Micología del INHRR para su procesamiento. Para que este estudio fuese estadísticamente significativo, se

determinó el número de individuos a muestrear mediante el programa estadístico Epi Info 3.3.2, obteniendo un número mínimo de 22 muestras, con un margen de error alfa de 5 % y un nivel de confianza del 95 %.

Las muestras provenientes de los pacientes seleccionados cumplieron con los siguientes criterios de inclusión: pacientes oncológicos con neumonía y sin tratamiento con trimetoprim-sulfametoxazol (TMP/SMX). Los criterios de exclusión fueron: pacientes con enfermedades diferentes a las oncológicas y en tratamiento con TMP/SMX.

Se elaboró una ficha micológica para recolectar la información proveniente de las historias médicas y observaciones del médico que solicitó la investigación; se registraron datos epidemiológicos, signos y síntomas, enfermedad de base, tipo de cáncer, exámenes de laboratorio y tratamiento. Las muestras (lavado broncoalveolar, esputo espontáneo e inducido y secreciones bronquiales), fueron tomadas por personal de salud perteneciente a los diferentes centros hospitalarios de donde provenían los pacientes, y fueron enviadas al Departamento de Micología del INHRR inmediatamente, respetando las medidas de bioseguridad.

A todas las muestras se les realizó investigación de micobacterias, así como cultivos bacterianos y micológicos, para documentar la presencia de infecciones asociadas. El procesamiento de las muestras para la detección de *P. jirovecii* fue realizado utilizando el kit de *Merifluor*[®] Pneumocystis (*Meridian Bioscience, Inc*) para la técnica de IFD⁽³¹⁾. Para el procesamiento de las muestras de lavado broncoalveolar (LBA), y esputo inducido (EI), se siguieron las instrucciones del fabricante. Para el procesamiento de las muestras de esputo espontáneo (EE) y secreciones bronquiales (SB), se siguió inicialmente el procedimiento estandarizado en el Departamento de Micología del INHRR; al obtener una muestra con condiciones similares al esputo inducido, se continuó el procedimiento

descrito por el fabricante ^(20,28). La observación en una muestra con dos o más ascas típicas, racimos de ascosporas y células respiratorias con apariencia de “panal de abejas”, evidenciadas por una fluorescencia verde manzana brillante sobre fondo rojo, se consideró positiva para la presencia de *P. jirovecii*. La ausencia de estos elementos en las muestras se consideró negativa para la presencia del microorganismo ⁽³¹⁾. Como control positivo se utilizó una muestra de lavado broncoalveolar proveniente de un paciente con SIDA con diagnóstico clínico confirmado de neumocistosis por coloración de *Gomori-Grocott* y por IFD.

Una vez conocidos todos los valores de las variables, se procedió a su descripción utilizando porcentajes y medidas de tendencia central. Para conocer si existía relación entre la neumocistosis y el tipo de cáncer, así como entre la neumocistosis y los síntomas, exámenes de laboratorio y estudios radiológicos, se realizó la prueba exacta de Fischer de dos colas, usando tablas de contingencia de 2 x 2. Se calcularon valores de sensibilidad (S), especificidad (E), valores predictivos positivos y negativos (VPP y VPN) y razones de verosimilitud positivas y negativas (RVPy RVN) para describir la relación entre las variables anteriormente nombradas. Para la significancia estadística se consideraron valores de $0 \leq 0,05$. Para todos los análisis estadísticos se utilizaron los programas *Excel* y *Statgraphics Plus versión 5.0 para Windows®*.

RESULTADOS

Se estudiaron 31 pacientes, de estos 12 (39 %) eran del género masculino y 19 (61 %) del género femenino. La edad media de los pacientes fue $57,8 \pm 14,3$ años. En el Cuadro 1 se muestran las características generales de los pacientes con cáncer y de las variables evaluadas.

Las muestras procesadas para diagnóstico de neumocistosis fueron las siguientes: 18 EE, 4 EI, 1 LBA y 8 SB. La distribución de la positividad

de la prueba de IFD para la detección de *P. jirovecii* por tipo de muestra se muestra en el Cuadro 2. Un solo paciente con tumor sólido presentó neumocistosis asociada a *Enterobacter cloacae*; no hubo coexistencia de micobacterias ni de otros hongos patógenos en los pacientes estudiados.

Cuadro 1. Características generales de los pacientes con cáncer

Variable	Grupo total	Detección de <i>P. jirovecii</i>	
		Positiva	Negativa
Género			
Masculino	12	4	8
Femenino	19	4	15
Edad (Promedio)	57,8	55,5	58,7
Tipo de cáncer			
Tumor sólido	18	5	13
Linfoma	9	2	7
Leucemia	4	1	3

Cuadro 2. Distribución de positividad de la IFD por tipo de muestra

Tipo de muestra	Total de muestras	Muestras positivas por IFD
Espujo espontáneo	18	5
Espujo inducido	4	1
Lavado broncoalveolar	1	1
Secreción bronquial	8	1

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el tipo de cáncer y la presencia de neumocistosis ($P > 0,05$). De las historias micológicas se obtuvo información sobre los síntomas, exámenes radiológicos (rayos x de tórax o tomografía axial computarizada), exámenes de laboratorio (lactato deshidrogenasa, presión

y saturación de oxígeno sanguíneo, Proteína C reactiva) y tratamiento con antibióticos, corticosteroides y quimio/radioterapia. No se obtuvieron diferencias estadísticas significativas al comparar las variables antes mencionadas con la presencia de neumocistosis en pacientes con cáncer ($P > 0,05$). Ninguna de las variables mostró una adecuada capacidad diagnóstica para la neumocistosis, sin embargo, es importante resaltar los resultados obtenidos al analizar los estudios radiológicos, donde el infiltrado intersticial mostró una especificidad de 82 % con un VPP de 75 %, y la condensación mostró una especificidad del 76 % y un VPN de 96 %. Los resultados obtenidos para estas pruebas se pueden observar en el Cuadro 3.

DISCUSIÓN

La neumocistosis es difícil de diagnosticar debido a que puede confundirse con otras patologías infecciosas causadas por agentes bacterianos, virales y micóticos. El tipo de muestra estudiada, la enfermedad de base y el tipo de técnica diagnóstica utilizada también influyen en el diagnóstico de esta patología, aunque algunos parámetros clínicos, radiológicos y de laboratorio pueden aportar un alto índice de sospecha de la infección^(10,24-27).

En el presente estudio, la detección de *P. jirovecii* se realizó a través de la técnica de IFD, considerada como el patrón de oro para el diagnóstico de esta entidad. Los pacientes tenían tumores malignos con un historial de

Cuadro 3. Variables evaluadas en los pacientes con cáncer

Variable	N	IFD (+)	IFD (-)	S	E	RVP	RVN	VPP	VPN
Síntomas									
Fiebre	21	6	15	29	80	1,45	0,88	75	35
Tos	26	7	19	27	80	1,35	0,91	88	17
Disnea	26	7	19	26	80	1,3	0,93	88	17
Dolor torácico	16	5	11	33	81	1,74	0,83	63	57
Estudios complementarios									
RX con infiltrado intersticial	19	5	14	30	82	1,67	0,85	75	39
RX con condensación	3	1	2	50	76	2,08	0,66	13	96
RX con imágenes nodulares	7	0	7	0	67	0	1,49	0	70
RX con derrame pleural	5	0	5	0	69	0	1,45	0	78
Lactato deshidrogenasa	22	6	16	14	67	0,42	1,28	17	63
Presión de oxígeno	20	4	16	27	100	0	0,73	100	31
Saturación de oxígeno	20	4	16	18	78	0,82	1,05	50	44
Proteína C reactiva	18	4	14	20	77	0,87	1,04	25	71
Tratamientos									
Antibióticos	24	6	18	25	71	0,86	1,1	75	22
Corticosteroides	14	4	10	28	76	1,77	0,95	50	57
Quimioterapia/radioterapia	14	3	11	23	70	0,77	1,1	38	52

N: número de variables estudiadas; IFD (+): Inmunofluorescencia positiva; IFD(-): Inmunofluorescencia negativa; S: sensibilidad expresada en porcentajes; E: especificidad expresada en porcentajes; RVP: Razón de verosimilitud positiva; RVN: Razón de verosimilitud negativa; VPP: Valor predictivo positivo; VPN: Valor predictivo negativo; RX: estudio radiológico.

haber recibido altas dosis de corticosteroides y/o quimioterapia. De 18 pacientes con tumor sólido, 5 de ellos presentaron resultados positivos para neumocistosis por IFD, de los cuales 4 estaban recibiendo corticosteroides y 3 quimioterapia. Estos datos coinciden con un estudio realizado por Hughes y col., que reportaron que la intensidad de la quimioterapia es directamente proporcional a la incidencia de neumocistosis⁽³²⁾. En el presente trabajo, el tipo de cáncer que predominó fue el tumor sólido, datos que se asemejan a los reportados por Sepkowitz y Panizo^(18,20), pero a la vez son discrepantes con otras investigaciones, donde describen el predominio del linfoma no Hodgkin como enfermedad predisponente para la aparición de la neumocistosis^(15,33,34).

La mayoría de las muestras de este estudio fueron los EE (n=18). Esto probablemente se debió a que la realización de una fibrobroncoscopia en pacientes con cáncer para obtener LBA puede estar contraindicada, al ser una técnica invasora, influye en el deterioro de su estado general. En estos casos, la obtención del EE y del EI resulta de mucha utilidad para la investigación de *P. jirovecii*^(13,26,30). Sin embargo, Negroni y col., afirmaron que el LBA es la muestra idónea para la investigación de *P. jirovecii*, seguido del EI⁽³⁵⁾ y Panizo y col., también reportaron en un estudio que la muestra más frecuentemente utilizada para el diagnóstico de neumocistosis en pacientes oncológicos fue el LBA⁽²⁰⁾.

La mayoría de los pacientes cursaron con sintomatología de infección respiratoria baja y sospecha clínica de neumocistosis, pero la prueba de IFD resultó negativa. De todas las muestras procesadas (n=31), 8 resultaron positivas por IFD: 5 EE, 1 EI, 1 SB y 1 LBA. Esto probablemente se debió a que la cantidad de *P. jirovecii* en las muestras de los pacientes oncológicos suele ser muy escasa. Para solucionar este problema, Wang y col., plantearon la recolección de muestras seriadas (como se realiza para la investigación de *mycobacterium tuberculosis*),

con el objeto de ampliar las probabilidades de detectar a este agente infeccioso, que pudiera estar interfiriendo la calidad de la muestra y la cantidad de microorganismos⁽³⁶⁾. Sugerimos que se tome en cuenta este planteamiento para futuras investigaciones sobre este particular en pacientes oncológicos.

A pesar de estas premisas, es importante destacar que el diagnóstico de neumocistosis en los pacientes con cáncer de esta investigación se realizó en su mayoría utilizando muestras de EE. La modificación de la técnica de procesamiento para EE y SB, estandarizada en el Departamento de Micología del INHRR, y poder utilizar estas muestras para el diagnóstico de neumocistosis, probablemente influyó en estos resultados positivos, la calidad de las muestras al terminar el procesamiento es muy similar a la del EI. Por otra parte, al ser el EE la muestra que se obtiene con mayor frecuencia en este y otro tipo de pacientes con infección respiratoria baja, se amplía la diversidad de ellas que pueden ser utilizadas para el diagnóstico de esta enfermedad^(20,28).

No se encontró una asociación estadísticamente significativa entre el tipo de cáncer y la presencia de *P. jirovecii* ($P > 0,05$). Según los resultados de este estudio, el desarrollo de esta enfermedad es independiente del tipo de patología oncológica. Existen investigaciones que han documentado que la neumocistosis en estos pacientes depende del estado de inmunosupresión, el tratamiento con corticosteroides y la radio/quimioterapia aplicada⁽¹⁵⁾. Probablemente el escaso número de pacientes en este estudio influyó en los resultados obtenidos. Por otra parte, las manifestaciones clínicas en orden de frecuencia fueron: tos, fiebre, disnea y dolor torácico, las cuales son comunes a muchas infecciones del tracto respiratorio inferior de diversos orígenes, lo que coincide con lo reportado por otros autores nacionales e internacionales, quienes manifiestan que el comienzo de una infección por *P. jirovecii* es indistinguible de otras patologías respiratorias^(32,33,37).

En el presente estudio, entre las imágenes radiológicas, predominaron los infiltrados intersticiales, con una sensibilidad muy baja (30 %), pero una especificidad de 82 %, una RVN de 85 % y un VPN de 39 %, lo que les confiere una moderada capacidad diagnóstica para predecir que la ausencia de este patrón radiológico indica que probablemente la enfermedad no esté presente. Estos datos concuerdan con los reportados en la literatura internacional⁽³³⁾. La imagen de condensación en estos pacientes reportó una sensibilidad del 50 %, una especificidad del 76 % y una RVP de 2,08, que indica que un paciente que presente una imagen radiológica con patrón de condensación tiene 2 veces más probabilidades de tener neumocistosis que un paciente que no la presente, por lo que se convierte en una variable con moderada capacidad diagnóstica.

Los valores de laboratorio como la lactato deshidrogenasa (LDH), presión y porcentaje de saturación de oxígeno sanguíneo y la proteína C reactiva (PCR) presentaron una bajísima sensibilidad, pero una especificidad aceptable con valores de 67 %, 100 %, 78 % y 77 % respectivamente, así como una RVN de 1,28, 0,77, 1,05 y 1,04 respectivamente. Estos datos sugieren que las pruebas mencionadas no tienen suficiente capacidad diagnóstica para predecir la enfermedad. Otros autores toman en cuenta los resultados de la LDH como criterio útil en el diagnóstico de neumocistosis en pacientes con y sin SIDA^(36,37), lo que contradice los resultados de este estudio, donde un solo paciente con neumocistosis presentó valores muy superiores al valor normal, mientras que los demás pacientes positivos para *P. jirovecii*, tenían valores de LDH variables, entre ligeramente elevados y normales. La elevación de los valores de LDH durante la neumocistosis pudiera ser el reflejo de inflamación pulmonar subyacente o la causa de daños en diversos órganos y no de la presencia de la infección⁽²⁴⁾. Igual sucede para la presión y el porcentaje de saturación de O², pues de todos los pacientes estudiados en este

trabajo, solo un 35,5 % cursó con hipoxemia y un 51,6 % tenían un porcentaje de saturación inferior al normal. También 2 pacientes con *P. jirovecii* presentaron porcentajes de saturación de O² normal, indicando que esta variable no es lo suficientemente predictiva para la neumocistosis. Los datos obtenidos en el presente trabajo no se relacionan con los de otros autores, que describen a estas pruebas de laboratorio como indicadores predictivos para la enfermedad⁽²⁴⁾. Estos resultados probablemente están influenciados por el escaso número de pacientes estudiados en este trabajo. En relación a la PCR, se ha reportado que los pacientes con infección por el VIH presentan valores bajos de esta proteína en comparación con los pacientes inmunosuprimidos VIH negativos⁽¹¹⁾. En este trabajo la PCR no es un parámetro útil para el diagnóstico de neumocistosis en pacientes oncológicos, y los valores elevados de la proteína van a depender de la enfermedad maligna.

Debido a las características clínicas que presentan los pacientes oncológicos ante la presencia de neumonía por *P. jirovecii*, el diagnóstico microbiológico de esta patología se convierte en un reto. Las futuras investigaciones tendrán que aclarar las dudas sobre el comportamiento de la enfermedad y del microorganismo, dictar las pautas del tratamiento, determinar la selección de las muestras apropiadas y encargarse del desarrollo de nuevas técnicas diagnósticas para los pacientes con cáncer.

En conclusión: la neumocistosis es una infección frecuente (25,5 %) en los pacientes con cáncer. La IFD es una técnica sensible y específica (superior al 95 %) para investigar *P. jirovecii*, permite un rápido y certero diagnóstico de la enfermedad. La demostración de *P. jirovecii* a través de IFD, en el material obtenido por fibrobroncoscopia como el LBA, así como de SB, EE, EI, tiene valor diagnóstico en el paciente oncológico.

Por lo antes señalado se recomienda realizar

este estudio con un mayor número de pacientes, así como incluir la investigación de *P. jirovecii* en el plan de estudio microbiológico de las infecciones del tracto respiratorio inferior en

pacientes oncológicos, con recolección de muestras de EE o EI de forma seriada, sobre todo en pacientes con persistencia de sintomatología respiratoria.

REFERENCIAS

- Chagas C. Nova tripanozomiasis humana. Mem Inst Oswaldo Cruz. 1909;1:159-218.
- Van der Meer MG, Brug SL. Infection à *Pneumocystis* chez l'homme et chez les animaux. Ann Soc Belge Med Trop. 1942;22:301-309.
- Jirovec O. *Pneumocystis carinii* puvodce t. zv interstitialnich plasmocelularnich pneumonii kojencw. Csl Hyg Epidemiol Mikrobiol. 1952;1:141.
- Frenkel JK. *Pneumocystis* pneumonia, an immunodeficiency-dependent disease (IDD): A critical historical overview. J Eukaryot Microbiol. 1999;46(Suppl):89-92.
- Stringer J, Beard C, Millar R, Wakefield A. A new name (*Pneumocystis jirovecii*) for *Pneumocystis* from humans. Emerg Infect Dis. 2002;8:891-896.
- Souza W, Benchimol M. Basic biology of *Pneumocystis carinii*: A mini review. Mem Inst Oswaldo Cruz. 2005;100:1-13.
- Aliouat-Denis CM, Martinez A, Aliouat EM, Pottier M, Gantois N, Dei-Cas E. The *Pneumocystis* life cycle. Mem Inst Oswaldo Cruz. 2009;104:419-426.
- Thomas CF Jr, Limper AH. Current insights into the biology and pathogenesis of *Pneumocystis* pneumonia. Nat Rev Microbiol. 2007;5:298-308.
- Morris A, Lundgren J, Masur H, Walzer P, Hanson D, Frederick T. Current epidemiology of *Pneumocystis* pneumonia. Emerg Infect Dis. 2004;10:350-359.
- Wazir J, Anasari N. *Pneumocystis carinii* infection: Update and review. Arch Pathol Lab. 2004;128:1023-1027.
- Castillo C, Muñoz T, Iribarren S, Castañeda A, Saornil Y, Castedo J. Neuropatía por *Pneumocystis carinii* asociada a cirrosis hepática y tratamiento con corticoides en un paciente seronegativo para el virus de inmunodeficiencia humana. Med Inter. 2003;27:621-623.
- Lozano F. Infección en el paciente con cáncer. Disponible en: URL: www.galenored.com/bolivia/reportajes/infect_ca.htm.
- Báez-Escudero JL, Greene JN, Sandin RL, Vincent AL. *Pneumocystis carinii* pneumonia in cancer patients. Abstr Hematol Oncol. 2004;7:24-30.
- Crawford S. Noninfectious lung disease in the immunocompromised host. Respiration. 1999;66:385-395.
- Morris A, Lundgren J, Masur H, Walter P, Hanson D, Frederick T. Current epidemiology *Pneumocystis* pneumonia. Emerg Infect Dis. 2004;10:350-359.
- Briasoulis E, Pavlidis N. Noncardiogenic pulmonary edema: An unusual and serious complication of anticancer therapy. Oncologist. 2001;6:153-161.
- Matthew H, Kulke V. *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients receiving chemotherapy for breast cancer. Clin Infect Dis. 1997;25:215-218.
- Sepkowitz K, Brown A, Telzak E, Gottlieb S, Armstrong D. *Pneumocystis carinii* pneumonia among patients without AIDS at a cancer hospital. JAMA. 1992;67:832-837.
- Tolaney S, Partridge A, Sheib R, Burstein H, Winer E. *Pneumocystis carinii* during dose-dense chemotherapy for breast cancer. J Clin Oncol. 2006;24:5330-5331.
- Panizo MM, Reviákina V, Navas T, Casanova K, Sáez A, Guevara RN, et al. Neumocistosis en pacientes venezolanos: diagnóstico y epidemiología (2001-2006). Rev Iberoam Micol. 2008;25:226-231.
- Bosque García M, Larramona Carrera H, Asencio de la Cruz O, Tardío Torío E. Pulmón en el paciente inmunodeprimido. En: Protocolos Diagnóstico Terapéuticos de la Asociación Española de Pediatría: Neumonología. Disponible en: URL: <http://www.aeped.es/protocolos/neumologia/8.pdf>.

22. Walzer P. *Pneumocystis carinii*. En: Mandel M, Bennett B, Dolin C, editores. Enfermedades Infecciosas Principios y Prácticas. 5ª edición. Buenos Aires, Argentina: Editorial Médica Panamericana; 2002.p.3361-3378.
23. Cuchi P, Mazin R, Rodríguez R, Schmuñis G, Weissenbacher M. Pautas para la prevención de infecciones oportunistas en personas con VIH o SIDA en América Latina y el Caribe. Actualización 2000. OPS-OMS 2000. Washington. DC. Disponible en: URL: <http://www.who.info.intes>.
24. Tasaka S, Hasegawa N, Kobayashi S, Yamada W, Nishimura T, Takeuchi T, et al. Serum indicators for the diagnosis of *Pneumocystis* pneumonia. Chest. 2007;131:1173-1180.
25. Bava A, Moreno D, Bellegarde E. Comparación de 3 técnicas para el diagnóstico de la neumocistosis pulmonar en pacientes con SIDA. Rev Argent Microbiol. 2005;37:1-5.
26. Cruciani M, Marcati P, Malena M, Bosco O, Serpelloni G, Mengoli C. Meta-analysis of diagnostic procedures for *Pneumocystis carinii* pneumonia in HIV-1-infected patients. Eur Respir J. 2002;20:982-989.
27. Procop G, Haddad S, Quinn J, Wilson M, Henshaw N, Reller L, et al. Detection of *Pneumocystis jirovecii* in respiratory specimens by four staining methods. J Clin Microbiol. 2004;42:3333-3335.
28. Panizo M, Reviakina V, Vásquez C. Diagnóstico de *Pneumocystis carinii* por inmunofluorescencia directa modificada y coloración de Gomori-Grocott. Estudio comparativo. Bol Soc Ven Microbiol. 2000;20:98-103.
29. Saredi N. Aspirado nasogástrico para el diagnóstico de la neumocistosis en pacientes pediátricos. Rev Argent Infectol. 1997;10:3-5.
30. Turner D, Schwarz Y, Yust I. Induced sputum for diagnosing *Pneumocystis carinii* pneumonia in HIV patients: New data, new issues. Eur Respir J. 2003;21:204-208.
31. Kovacs JA, Ng VL, Masur H, Leoung G, Hadley WK, Evans G, et al. Diagnosis of *Pneumocystis carinii* pneumonia: Improved detection with use of monoclonal antibodies. N Engl J Med. 1988;318:589-593.
32. Hughes W, Feldman S, Aur R, Verzosa S, Hustu H, Simona J. Intensity of immunosuppressive therapy and the incidence of *Pneumocystis carinii* pneumonitis. Cancer. 1975;36:2004-2009.
33. Pagano L, Fianchi L, Mele L, Girmenia C, Offidani M, Ricci P, et al. *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with malignant haematological diseases: 10 years experience of infection in GIMEMA centres. Br J Hematol. 2002;117: 379-386.
34. Zahar J, Robin M, Azoulay E, Fieux F, Nitenberg G, Schlemmer B. *Pneumocystis carinii* pneumonia in critically ill patients with malignancy: A descriptive study. Clin Infect Dis. 2002;35:9299-9234.
35. Negroni R, Robles AM, Arechavala A, Bianchi M, Helou S. Neumocistosis. Disponible en: URL: http://www.sasnac.org.ar/docs/ciencias_clinicas/D/neumocistosis.
36. Wang Y, Doucette S, Qian Q, Kirby E. Yield of primary and repeat induced sputum testing for *Pneumocystis jirovecii* in human immunodeficiency virus-positive and negative patients. Arch Pathol Lab Med. 2007;131:1582-1584.
37. Pifer L, Hughes W, Otago S, Woods D. *Pneumocystis carinii* infection: Evidence for huge prevalence in normal and immunosuppressed children. Pediatrics. 1978;61:35-41.