

Pneumocystis jirovecii: un nuevo nombre para un viejo patógeno

J. M. Varela Aguilar, F. J. Medrano Ortega y E. Calderón Sandubete
Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.

La neumonía por *Pneumocystis* es una causa importante de morbilidad-mortalidad entre pacientes immunodeprimidos, sobre todo con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana y, últimamente, en trasplantados, enfermos oncológicos y pacientes sometidos a inmunodepresión farmacológica. La incapacidad de crecer en los medios de cultivo habituales ha dificultado el conocimiento de muchos aspectos de esta infección (transmisión, modo de adquisición, fuentes de infección). Sin embargo, la incorporación en los últimos años de las herramientas de biología molecular ha permitido profundizar en la comprensión de la epidemiología, biología y características de la infección por este patógeno. Estos avances han conducido a modificar la clasificación taxonómica de este hongo atípico y cambiar la denominación de *Pneumocystis* responsable de la infección en seres humanos que ha pasado a denominarse *Pneumocystis jirovecii*. A lo largo de este artículo mostraremos algunos de los avances más recientes en el conocimiento de la pneumocistosis humana.

PALABRAS CLAVE: *Pneumocystis jirovecii*, *Pneumocystis carinii*, taxonomía.

Varela Aguilar JM, Medrano Ortega JM, Calderón Sandubete E. *Pneumocystis jirovecii: un nuevo nombre para un viejo patógeno*. Rev Clin Esp. 2006;206(6):278-80.

Introducción

La neumonía por *Pneumocystis* (PcP) representa una infección oportunista que puede llegar a ser grave y mortal en sujetos immunodeprimidos. Todavía hoy es la infección oportunista más prevalente en pacientes con sida¹ y su frecuencia es elevada entre sujetos que presentan situaciones de inmunodepresión no relacionadas con la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)². A pesar de ello se conoce poco sobre el impacto real de la infección por *Pneumocystis* en humanos y se desconocen muchos aspectos sobre los modos de transmisión, reservorios y fuentes de contagio.

Correspondencia: J. M. Varela Aguilar.
C./ San Juan de Dios, 14; 8.^o D.
41005 Sevilla.

Correo electrónico: varelajm@jazzfree.com
Aceptado para su publicación el 19 de diciembre de 2005.

Pneumocystis jirovecii: a new name for an old pathogen

Pneumonia due to *Pneumocystis* is an important cause of morbidity-mortality among immunodepressed patients, above all with human immunodeficiency virus infection and finally in patients with transplants, oncology patients and those subjected to drug immunodepression. Its lack of capacity to grow in the usual culture mediums has hindered knowledge on many aspects of this infection (transmission, acquisition mode, infection sources). However, the incorporation of molecular biology tools in recent years has made it possible to go deeper into the understanding of the epidemiology, biology and characteristics of the infection by this pathogen. These advances have led to the modification of the taxonomic classification of this atypical fungus and change in the name of the *Pneumocystis* responsible for the infection in humans, which is now called *Pneumocystis jirovecii*. During this article, we will show some of the most recent advances in the knowledge of the human pneumocystosis.

KEY WORDS: *Pneumocystis jirovecii*, *Pneumocystis carinii*, taxonomy.

La investigación sobre este microorganismo se ha visto dificultada por la imposibilidad de cultivarlo *in vitro*, pero en los últimos años la incorporación de herramientas de biología molecular como la reacción en cadena de polimerasa (PCR) ha permitido avanzar en el conocimiento de la biología, epidemiología y características de la infección por este patógeno. A lo largo del presente artículo intentaremos mostrar alguno de los últimos avances en el conocimiento de la infección por *Pneumocystis*.

Biología-taxonomía

Originalmente *Pneumocystis* fue descrito erróneamente por Chagas en 1909 como parte del ciclo biológico de un protozoo³ y durante más de 80 años ha sido considerado como un microorganismo único capaz de infectar una amplia variedad de especies animales². Esta idea se mantuvo hasta 1988 en que los estudios de ADN lograron identificarlo como un hon-

go atípico próximo a la familia de los Aschomycetos⁴. Estudios posteriores, utilizando técnicas de biología molecular, permitieron conocer otros aspectos diferenciales, como que se trata de un hongo ubicuo, con tropismo pulmonar, que sólo coloniza mamíferos y que posee un gran estenoxenismo, es decir, una alta especificidad por el huésped en que habita. De esta forma se ha podido comprobar que la especie de *Pneumocystis* es específica para cada tipo de mamífero, no existiendo transmisión entre mamíferos de distinta especie⁵. Por consiguiente, la pneumocistosis humana no es una zoonosis. Estos hallazgos han determinado recientemente la modificación de la nomenclatura del PcP que coloniza y provoca infección en seres humanos, antes denominado *P. carinii* sp. f. *hominis*, y que ahora ha pasado a denominarse *P. jirovecii*⁶, quedando el término de *P. carinii* para el causante de la infección en ratas.

Infección primaria y transmisión

La adquisición de la infección por *Pneumocystis* parece que ocurre en los primeros momentos de la vida como lo demuestran estudios seroepidemiológicos. Así, trabajos realizados en la década de los setenta demostraron que la mayoría de los niños desarrollan anticuerpos específicos frente al patógeno en la primera infancia^{7,8}. Más recientemente, nuestro grupo ha descrito una elevada seroprevalencia en población general de nuestra área, con un progresivo incremento de seroreactividades con la edad, hecho que sugiere fuertemente la exposición reiterada al patógeno^{9,10}.

Estos hallazgos sirvieron para establecer la hipótesis de que la infección se adquiere en los primeros años de la vida, y que la aparición de neumonía se produce por reactivación de organismos latentes presentes en el árbol respiratorio en circunstancias de inmunodepresión del huésped. Sin embargo, se ha comprobado que *Pneumocystis* desaparece del árbol respiratorio en el 75% de los casos antes del año tras el desarrollo de una neumonía¹¹, fenómeno que parece indicar que la latencia del patógeno es limitada.

En los últimos años se han acumulado múltiples evidencias que apoyan la hipótesis más plausible y aceptada de que la PcP en inmunocomprometidos es consecuencia de una infección adquirida *de novo* por vía aérea. Así, se ha demostrado que episodios de PcP recurrente en pacientes positivos para el VIH están originados por genotipos diferentes¹². Por otra parte, la transmisión por vía aérea ha sido demostrada en modelos de infección animal en ratas inmunosuprimidas¹³. En humanos, la comunicación de brotes de neumonía por *Pneumocystis* entre sujetos inmunodeprimidos institucionalizados en unidades de oncología y de trasplantes^{14,15} y la detección de fragmentos de ADN en muestras ambientales obtenidas a través de filtros de aire procedentes de habitaciones de hospitales ocupadas por pacientes con PcP¹⁶ apoyan fuertemente la hipótesis de la transmisión aérea en el ámbito hospitalario. El hallazgo de ARN mensajero (ARNm) de *Pneumocystis* en estos dispositivos¹⁷, co-

municado recientemente, sugiere además que el patógeno es viable en el aire ambiente.

Entre las posibles fuentes de infección podrían teóricamente considerarse los pacientes con PcP y los sujetos inmunodeprimidos o inmunocompetentes colonizados por este patógeno. Esta última posibilidad no ha podido ser evaluada hasta disponer de técnicas diagnósticas lo suficientemente sensibles para detectar el patógeno en muestras respiratorias obtenidas mediante procedimientos no invasivos, como el esputo o el lavado orofaringeo. Utilizando estos métodos recientes investigaciones llevadas a cabo en Europa han comprobado que entre el 6% y el 40% de los sujetos con enfermedades pulmonares crónicas presentan colonizaciones por *Pneumocystis*¹⁸⁻²¹. Sin embargo, no está aún establecido si estos sujetos, expectoradores habituales, podrían representar una fuente de infección para pacientes inmunodeprimidos susceptibles de desarrollar una PcP o si la infección subclínica podría desempeñar algún papel empeorando la historia natural de estas enfermedades pulmonares².

En resumen, aunque los resultados de los estudios en animales y en humanos apoyan la teoría de la transmisión por vía aérea, todavía hoy no hay bases suficientes para recomendar el aislamiento respiratorio de los pacientes con PcP.

Estado actual de la pneumocistosis

En la década de los sesenta y setenta la pneumocistosis era una rara enfermedad que se presentaba en sujetos mal nutridos e inmunodeprimidos. Sin embargo, durante los años ochenta la incidencia de PcP se incrementó dramáticamente con la epidemia de sida. La generalización de pautas efectivas de profilaxis y, sobre todo, la introducción en los países industrializados de protocolos de tratamiento antirretroviral de alta eficacia (TARGA) al final de los noventa provocó un descenso importante en la incidencia de PcP en pacientes con infección por el VIH. A pesar de ello, esta enfermedad continúa siendo la infección oportunista más frecuente definitoria de sida en Europa occidental²² y una causa importante de morbilidad en nuestro medio²³.

Más aún, la relevancia de esta infección trasciende actualmente el campo de la patología oportunista por VIH. En las dos últimas décadas el incremento de los pacientes sometidos a inmunodepresión farmacológica como tratamiento de patologías autoinmunes o como requisito imprescindible para los trasplantes, así como la mayor agresividad de los protocolos terapéuticos en oncología y hematología, ha motivado un aumento importante de las infecciones por este patógeno en pacientes inmunodeprimidos sin infección por el VIH². La magnitud de este problema pudimos comprobarla en un estudio realizado en Andalucía analizando los registros del Conjunto Mínimo Básico de Datos (CMBD) donde, dos años después de la introducción de la TARGA en nuestro medio, la PcP continuaba siendo un importante problema con una media de 250 ingresos anuales, correspondiendo el 87% de los casos a pacientes con infección por VIH, mientras que el 13% eran negativos para el VIH. Asimismo, comparando

ambos grupos observamos que la mortalidad era mayor entre los negativos para el VIH (23,1% frente al 11,8%; p: 0,012), así como la edad media y la estancia hospitalaria. Estos datos son concordantes con otros publicados en pacientes sin infección por el VIH^{24,25} y refuerzan la idea de que es importante identificar los grupos de alto riesgo para sospechar el diagnóstico precozmente y poder instaurar un tratamiento eficaz. En conclusión, toda esta información refleja que la pneumocistosis es una infección emergente y representa un importante problema de salud pública, como lo demuestra la iniciativa de la Unión Europea con la creación e impulso de una iniciativa multicéntrica para profundizar en el estudio de esta infección²⁶.

BIBLIOGRAFÍA

- HIV/AIDS surveillance supplemental report. Vol 9. No. 3. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention; 2003. p. 1-20.
- Dei-Cas E. Pneumocystis infections: the iceberg? Medical Mycology. 2000;38 Suppl 1:23-32.
- Calderón-Sandubet EJ, Varela-Aguilar JM, Medrano-Ortega FJ, Nieto-Guerrero V, Respaldiza-Salas N, de la Horra-Padilla C, et al. Historical perspective on *Pneumocystis carinii* infection. Protist. 2002;153:303-10.
- Edman K, Kovacs JA, Masur H, Santi DV, Elwood HJ, Sogin ML. Ribosomal sequence shows *Pneumocystis carinii* to be a member of the fungi. Nature. 1988;374:519-22.
- Durand-Jolly I, El Moukhtar A, Recourt C, Guyot K, François N, Wauquier M, et al. *Pneumocystis carinii* f. sp. *hominis* is not infectious for SCID mice. J Clin Microbiol. 2002;40:1862-5.
- Stringer JR, Beard CB, Miller RF, Wakefield AE. A new name (*Pneumocystis jiroveci*) for *Pneumocystis* from humans. Emerg Infect Dis. 2002;8:891-6.
- Meuwissen JH, Tauber I, Leeuwenberg AD, Beckers PJ, Sieben M. Parasitologic and serologic observations of infection with *Pneumocystis* in humans. J Infect Dis. 1977;136:43-9.
- Pifer LL, Hughes WT, Stagno S, Woods D. *Pneumocystis carinii* infection: evidence for high prevalence in normal and immunosuppressed children. Pediatrics. 1978; 61:35-41.
- Medrano FJ, Respaldiza N, Medrano A, Varela JM, Montes-Cano MA, de la Horra C, et al. Seroprevalence of *Pneumocystis* human infection in Southern Spain. J Eukaryot Microbiol. 2003; 50:649-50.
- Respaldiza N, Medrano FJ, Medrano A, Varela JM, de la Horra C, Montes-Cano MA, et al. High seroprevalence of *Pneumocystis* infection in Spanish children. Clin Microbiol Infect. 2004;10:1029-31.
- O'Donnell WJ, Pieciak W, Chertow GM, Sanabria J, Lahive KC. Clearance of *Pneumocystis carinii* cystic in acute *P. carinii* pneumonia: assessment serial sputum induction. Chest. 1998;114:1264-8.
- Keerly SP, Stringer JR, Baughman RP, Linke MJ, Walzer PD, Smulian AG. Genetic variation among *Pneumocystis carinii* hominis isolates in recurrent pneumocystis. J Infect Dis. 1995;172:595-8.
- Durand-Jolly I, El Moukhtar A, Recourt C, Guyot K, François N, Wauquier M, et al. *Pneumocystis carinii* f. sp. *hominis* is not infectious for SCID mice. J Clin Microbiol. 2002;40:1862-5.
- Vrathalitis I, Aoun M, Daneau D, Meunier F. *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with cancer. Cancer. 1993;71:481-5.
- Chaves JP, David S, Wauters JP, Van Melle G, Francioli P. Transmission of *Pneumocystis carinii* from AIDS patients to other immunosuppressed patients: a cluster of *Pneumocystis carinii* pneumonia in a renal transplant recipient. AIDS. 1991;5:927-32.
- Olsson M, Lidman C, Latuche S, Bjorkman A, Roux P, Linder E, et al. Identification of *Pneumocystis carinii* f. sp. *hominis* gene sequences in filtered air in hospital environments. J Clin Microbiol. 1998;36:1737-40.
- Maher NH, Vermund SH, Welsh DA, Dillon HK, Awooda A, Unnasch TR. Development and characterization of a molecular viability assay for *Pneumocystis carinii* f. sp. *hominis*. J Infect Dis. 2002;183:1825-7.
- Calderón EJ, Regordan C, Medrano FJ, Ollero M, Varela JM. *Pneumocystis carinii* infection in patients with chronic bronchial disease. Lancet. 1996;347:977.
- Sing A, Roggenkamp A, Autenrieth IB, Heesemann J. *Pneumocystis carinii* carriage in immunocompetent patients with primary pulmonary disorders as detected by single or nested PCR. J Clin Microbiol. 1999; 37:3409-10.
- Respaldiza N, Montes-Cano M, Dapena FJ, de la Horra C, Mateos I, Medrano FJ, et al. Prevalence and genotypes characterization of *Pneumocystis jirovecii* colonization among cystic fibrosis patients in Spain. Clin Microbiol Infect (en prensa).
- Vidal S, de la Horra C, Martín-Juan J, Montes-Cano M, Rodríguez-Becerra E, Respaldiza N, et al. *Pneumocystis jirovecii* colonization in patients with interstitial lung diseases. Clin Microbiol Infect (en prensa).
- Serraino D, Puro V, Bournis E, Angeletti C, Girardi E, Petrosillo N, et al. Epidemiological aspects of major opportunistic infections of the respiratory tract in persons with AIDS: Europe, 1993-2000. AIDS. 2003;17:2109-16.
- Calderón E, Varela JM, Medrano FJ, Nieto V, González-Becerra C, Respaldiza N, et al. Epidemiology of *Pneumocystis carinii* pneumonia in southern Spain. Clin Microbiol Infect. 2004;10:673-6.
- Nüesch R, Bellini C, Zimmerli W. *Pneumocystis carinii* pneumonia in human immunodeficiency virus (HIV)-positive and HIV-negative immunocompromised patients. Clin Infect Dis. 1999;29:1519-23.
- Russian DA, Levine SJ. *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients without HIV infection. Am J Med Sci. 2001;321:56-65.
- Human *Pneumocystis carinii* infection in immunocompetent host: a public health issue in Europe. En: Office for the official publications of the European Communities. EUR 20350- Control of infectious diseases-Catalogue of research projects in the fifth framework programme. Luxembourg; 2004. p. 162-4.