

Utilidad de la prueba de la lactato deshidrogenasa en fallecidos cubanos con sida y neumonía por *Pneumocystis jirovecii*

Usefulness of the lactate dehydrogenase test in Cuban patients deceased with AIDS and *Pneumocystis jirovecii* pneumonia

Yaxsier de Armas Rodríguez^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-6255-5525>

Leston lane Payne¹ <https://orcid.org/0000-0003-1540-6540>

Reinaldo L. Menéndez Capote¹ <https://orcid.org/0000-0002-2545-3335>

Olga Poumier Suárez¹ <https://orcid.org/0000-0002-2565-0427>

Arturo Plascencia-Hernández² <https://orcid.org/0000-0002-7950-3019>

Iván I. Hernández-Cañaveral² <https://orcid.org/0000-0002-2203-0978>

Héctor R. Pérez Gómez² <https://orcid.org/0000-0003-2126-119X>

Virginia Capó de Paz¹ <https://orcid.org/0000-0002-9711-9475>

Enrique J. Calderón Sandubete^{3,4,5} <https://orcid.org/0000-0002-3166-5086>

¹Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kourí". La Habana, Cuba.

²Universidad de Guadalajara, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Hospital Civil de Guadalajara "Fray Antonio Alcalde". México.

³ Instituto de Biomedicina de Sevilla, Hospital Universitario Virgen del Rocío. España.

⁴Universidad de Sevilla, Consejo Superior de Investigaciones Científicas. España.

⁵Centro de Investigación Biomédica en Red de Epidemiología y Salud Pública. España.

*Autor para la correspondencia: yaxsier@ipk.sld.cu

RESUMEN

Introducción: La neumonía por *Pneumocystis jirovecii* es una de las enfermedades de mayor impacto negativo en los pacientes con sida. La imposibilidad de cultivar el agente que la provoca, así como su cuadro clínico inespecífico y el alto costo de los métodos diagnósticos moleculares, señalan la necesidad de otras alternativas para su diagnóstico. La prueba de la lactato deshidrogenasa representa una opción a considerar.

Objetivo: Demostrar la utilidad de la prueba de la lactato deshidrogenasa como diagnóstico de la *Pneumocystis jirovecii* en fallecidos cubanos por sida.

Métodos: Se realizó un estudio de casos y controles (25 casos [*Pneumocystis jirovecii*] y 30 controles [compuestos por tres grupos: tuberculosis, linfoma y neumonía bacteriana, respectivamente]) en fallecidos cubanos a los que se realizó la autopsia desde enero de 1996 a diciembre de 2016. Se utilizaron cinco rangos de corte para buscar el valor óptimo de la prueba.

Resultados: En el presente estudio existen diferencias altamente significativas entre los pacientes analizados (casos y controles) y entre los restantes individuos que componen los controles con respecto al del linfoma. El rango de corte óptimo para la prueba de la lactato deshidrogenasa fue (550-<800 U/l) con sensibilidad de 80 % y especificidad de 63 %. La razón de disparidad (OR) demostró que existe 6,91 veces más probabilidades que los pacientes por *Pneumocystis jirovecii* tengan las cifras de LDH mayor que los pacientes controles.

Conclusiones: Este trabajo aporta evidencias científicas del rol de la prueba de la lactato deshidrogenasa como herramienta complementaria para el diagnóstico de la *Pneumocystis jirovecii*.

Palabras clave: neumonía por *Pneumocystis jirovecii*; LDH; caso-control; fallecidos; Cuba.

ABSTRACT

Introduction: *Pneumocystis jirovecii* pneumonia is one of the diseases causing the greatest negative impact on AIDS patients. The impossibility of culturing its causative agent, its unspecific clinical presentation and the high cost of molecular diagnostic methods, make it necessary to find other diagnostic alternatives. The lactate dehydrogenase test is an option to be considered.

Objective: Demonstrate the usefulness of the lactate dehydrogenase test to diagnose *Pneumocystis jirovecii* in Cuban patients deceased with AIDS.

Methods: A case-control study was conducted (25 cases [*Pneumocystis jirovecii*] and 30 controls [distributed into three groups: tuberculosis, lymphoma and bacterial pneumonia, respectively]) of Cuban deceased patients undergoing post-mortem examination from January 1996 to December 2016. Five cutoff ranges were used to find the optimal value of the test.

Results: Highly significant differences were found between the patients analyzed (cases and controls) and between the remaining individuals making up the controls with respect to the one with lymphoma. The optimal cutoff range for the lactate dehydrogenase test was 550-<800 U/l, with 80% sensitivity and 63% specificity. The odds ratio (OR) showed that probabilities are 6.91 times greater that *Pneumocystis jirovecii* pneumonia patients have higher LDH figures than control patients.

Conclusions: Scientific evidence is contributed of the role of the lactate dehydrogenase test as a complementary tool in the diagnosis of *Pneumocystis jirovecii*.

Keywords: *Pneumocystis jirovecii* pneumonia; LDH, case-control; deceased; Cuba.

Recibido: 01/03/2021

Aceptado: 10/09/2021

Introducción

Pneumocystis jirovecii es un patógeno oportunista capaz de provocar neumonía intersticial en pacientes inmunocomprometidos, especialmente en los infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Aun en la era de la terapia antirretroviral y quimioprofilaxis la infección por *P. jirovecii* (PcP) es una de las enfermedades con mayor impacto negativo a nivel mundial. Recientes estudios, en Europa y Estados Unidos de América, evidencian que la PcP se diagnostica como la enfermedad más común que define sida.^(1,2,3,4,5)

El diagnóstico clínico de la PcP es un verdadero desafío debido a que no existen síntomas, signos, características radiológicas ni datos de gasometría específicos que la distingan de otras enfermedades. Por otra parte, el microorganismo que causa esta enfermedad no es cultivable, lo que limita extraordinariamente su identificación. Además, la muestra con mayor rentabilidad diagnóstica es el lavado broncoalveolar, procedimiento invasivo que no se utiliza como rutina en los centros hospitalarios de países en vías de desarrollo.^(6,7)

La técnica de referencia para el diagnóstico de la PcP es la visualización del microorganismo (quistes o formas tróficas) por métodos de microscopía óptica. Entre ellos se destacan los métodos tintoriales y el empleo de la inmunofluorescencia con anticuerpos específicos. La primera carece de sensibilidad diagnóstica y la segunda es costosa para instaurarlo como rutina en los servicios de atención a los pacientes con sospecha de la infección.^(8,9) Recientemente, con el advenimiento de los métodos moleculares, la detección de *P. jirovecii* se hace más rápida y con excelente sensibilidad y especificidad. Sin embargo, estas técnicas resultan costosas, no están al alcance de muchos laboratorios a nivel mundial y no logran discriminar entre el estado de colonización y el de infección.^(10,11)

Ante estas limitaciones para el diagnóstico de la PcP, las pruebas serológicas ganan un espacio considerable. Estudios previos, constatan que los valores de 1,3 beta D glucano (elemento estructural en la pared quística de los hongos), S adenosil metionina (SAM, enzima encargada de procesos de metilación), antígeno *Krebs von den Lungen-6* (KL-6, glicoproteína presente en los neumocitos alveolares tipo II) y la lactato deshidrogenasa (LDH) se encuentran elevados en

los casos con infección por *P. jirovecii*. Sin embargo, ninguna de las pruebas serológicas nombradas se utiliza como único método para el diagnóstico de la PcP, pues no son específicas para tal fin.^(8,12,13)

La lactato deshidrogenasa (LDH) es una molécula huésped que se expresa en los tejidos humanos, se libera principalmente en el espacio broncoalveolar por el daño que ocurre en la membrana citoplasmática. Esta enzima constituye un biomarcador inespecífico de inflamación y lesión alveolar como resultado de infecciones o enfermedades pulmonares y de otras infecciones extrapulmonares.⁽¹³⁾

Fujii y colaboradores en Japón reportaron cifras de LDH aumentadas en 32 de 34 episodios de PcP.⁽¹⁴⁾ De la misma manera, *Tasaka* y colaboradores mediante un estudio de casos y controles evaluaron los valores de la LDH en 279 pacientes (16 de ellos con infección VIH). Esos autores calcularon la sensibilidad y especificidad de la prueba, al emplear cifras superiores a 268 U/l, de 86 % y 45,3 %, respectivamente.⁽¹⁵⁾

En Cuba los estudios sobre la PcP son limitados y han sido encaminados, fundamentalmente, a la caracterización molecular del patógeno.^(16,17,18,19) Por esa razón, la búsqueda de nuevas alternativas diagnósticas sencillas, menos costosas y basadas en muestras fáciles de obtener sería una alternativa importante del empleo de la LDH como prueba diagnóstica de la PcP en los pacientes con sida.

El objetivo de la presente investigación es demostrar la utilidad de la prueba de la LDH como diagnóstico de la PcP en fallecidos cubanos por sida.

Métodos

Se realizó un estudio de casos y controles (proporción de casos y controles (25:30), de 1:1,2 emparejados por sexo, edad, color de la piel y año del deceso) en fallecidos cubanos por sida con PcP atendidos en el Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kourí" y donde se realizó la autopsia, durante el período comprendido entre enero de 1996 hasta diciembre de 2016.

El universo de estudio para los casos incluyó pacientes cubanos fallecidos por sida con diagnóstico anatomopatológico de causa directa de muerte de sida con *P. jirovecii* en el periodo analizado. Resultaron de la investigación 80 casos. El diagnóstico de la PcP se realizó en cortes histológicos de un fragmento de pulmón previamente fijado en formol y embebido en parafina. El diagnóstico histopatológico (PcP) se realizó por microscopía óptica con la coloración de hematoxilina y eosina (HE) y plata metenamina de Grocott (GMS). Se utilizó como criterio diagnóstico, la visualización microscópica de cualquier estadio de vida del patógeno en la muestra analizada.

Criterios de inclusión:

- Fallecido mayores de 18 años, con diagnóstico histopatológico de PcP.
- Prueba de la LDH realizada con al menos 5 días antes del fallecimiento.

Criterios de exclusión:

- Presencia de hepatopatías crónicas o agudas, infección por virus hepatotrópicos o citólisis hepática.

Finalmente, se seleccionaron 25 casos que cumplían con estos criterios.

Controles. Fallecidos por sida sin PcP en el periodo comprendido de la investigación. Se tomó un control por cada caso analizado. Se conformaron tres grupos, ellos incluyeron: fallecidos por neumonía bacteriana (grupo I, 14 casos), linfoma (grupo II, 12 casos) y tuberculosis (grupo III, 4 casos).

Criterio de inclusión de los controles:

- Fallecidos durante el periodo de estudio mayores de 18 años, sin el diagnóstico de PcP comprobado histológicamente.
- Prueba de la LDH realizada con al menos cinco días antes del fallecimiento.
- Diagnóstico por microbiología y hallazgos anatomopatológicos de cada uno de los individuos que pertenecen a los grupos analizados según corresponda (I,II,III).
-

Criterio de exclusión de los controles:

- Los que no cumplen con los criterios de inclusión.

Métodos estadísticos

La fuente de los datos y los valores de la prueba de LDH se recolectaron de las historias clínicas (HC) de cada fallecido. El rango de valores se describe y se adjunta en el mismo resultado extraído de la HC. Se considera como valores de referencia para hombres (135-225 U/l) y para mujeres (135-214 U/l), con valores de consenso hasta 250 U/l. Para la construcción de la curva ROC, se tomaron cinco rangos de corte (250-<350, 350-<550, 550-<800, 800-1 000, >1 000 U/l), con lo cual se seleccionó la mejor razón de sensibilidad/especificidad.⁽²⁰⁾ Todas las pruebas de la LDH se realizaron con el sistema automatizado Analizador químico marca Hitachi 912, Roche, Japón con sus correspondientes reactivos suministrado por la propia firma. Se calculó la sensibilidad (S), especificidad (E), valores predictivo positivo (VPP) y negativo (VPN), la razón de verosimilitud positiva (LRN+) y negativa (LNR-) y el índice de Youden (IJ).⁽²¹⁾

Se determinó la razón de oportunidad (OR, *Odds Ratio*) entre los grupos de casos y controles, teniendo en cuenta el rango de corte óptimo de la técnica. La prueba estadística U de Mann-Whitney se utilizó para determinar las diferencias entre la

distribución de los niveles de LDH de los diferentes grupos analizados (casos y controles). Para identificar las diferencias entre los grupos: casos, neumonía bacteriana (grupo I), linfoma (grupo II) y tuberculosis (grupo III) se utilizó la prueba de Kruskal-Wallis.

Se calculó la sensibilidad (porcentaje de pacientes con PcP correctamente identificados por la prueba de la LDH), especificidad (porcentaje de pacientes sin PcP correctamente identificado por la prueba LDH), valores predictivos positivos (VPP) (porcentaje de pacientes con PcP con una prueba de LDH positiva), valores predictivos negativos (VPN) (porcentaje de pacientes sin PcP con una prueba de LDH negativa) y las razones de verosimilitud positivo / negativo (LRP / LRN) (la proporción de las probabilidades de que la prueba sea positivo / negativo en casos con PcP frente a aquellos sin PcP). Con los valores de sensibilidad y especificidad de la prueba de LDH se construyó la curva Característica Operativa del Receptor (ROC, *Receiver Operating Characteristic*).

Se utilizaron tablas de contingencia para calcular la fuerza de asociación existente (OR) entre los valores de la prueba de LDH para ambos grupos (casos y controles), se considera $p \leq 0,05$ estadísticamente significativa para todos los análisis con un intervalo de confianza de 95 %. Los datos se agruparon, organizaron y procesaron en el paquete para el análisis estadístico SPSS Versión 21 (Chicago, EE UU).

Aspectos éticos

Toda la información se conservó bajo los principios de máxima confiabilidad y en ningún caso se reflejó la identidad de las personas. El uso de la misma ha sido únicamente con fines científicos. Los procedimientos se realizaron según lo aprobado por los comités internacionales para ensayos en humanos (Declaraciones de Helsinki, Asamblea Médica Mundial, 2000), de ética de manejo del paciente y de acuerdo con las regulaciones establecidas en Cuba.

Resultados

Al aplicar la prueba U de Mann-Whitney para los valores de la prueba de LDH entre los grupos de casos y controles analizados se obtuvo diferencias altamente significativas ($p= 0,003$).

El análisis entre los cuatro grupos del estudio (PcP, tuberculosis, linfoma y neumonía bacteriana) resultaron con diferencias significativas ($p= 0,028$) del grupo de linfoma con el resto.

En la tabla 1 se muestra la distribución de los casos y los controles de la serie analizada según los valores de la enzima LDH extraídos de cada una de las HC.

Los valores de sensibilidad y especificidad constata las diferencias para cada uno de los cinco rango seleccionados (250-<350, 350-<550, 550-<800, 800-1 000, >1 000 U/l). Se destaca como valor óptimo el correspondiente al rango de 550-<800,

con sensibilidad de 80 % y especificidad de 63 %. Es válido destacar que existe un caso de PcP con valores normales de LDH. De la misma manera, en el grupo control se constatan tres controles con valores elevados de la enzima (Tabla 1).

Tabla 1 - Sensibilidad y especificidad de los valores de la prueba de la enzima lactato deshidrogenasa en los casos y controles analizados

Rango de LDH	Casos con PcP	Sensibilidad	Controles sin PcP	Especificidad
>1 000	12	0,48	3	0,1 (0,9)
800-1 000	5	0,68	5	0,27 (0,73)
550-<800	3	0,80	3	0,37 (0,63)
350-<550	2	0,88	9	0,67 (0,33)
250-<350	2	0,96	5	0,84 (0,16)
<250	1	1,0	5	1,0 (100)
Total	25		30	

LDH: lactato deshidrogenasa; PcP: neumonía por *Pneumocystis jirovecii*.

En la tabla 2 se describe los parámetros estadísticos de la prueba utilizada según los rangos analizados en el estudio.

Tabla 2 - Parámetros estadísticos y sus intervalos de confianza según rango de LDH analizado

Rango de LDH	S (IC95%)	E (IC95%)	VPP (IC95%)	VPN (IC95%)	LRP (IC95%)	LRN (IC95%)	IJ (IC95%)
>1 000	0,48 (0,26-0,7)	0,90 (0,78-1,0)	0,8 (0,56-1,0)	0,675 (0,52-0,83)	4,8 (1,52-15,1)	0,58 (0,39-0,86)	0,38 (0,16-0,6)
800-1 000	0,68 (0,48-0,88)	0,73 (0,56-0,91)	0,68 (0,48-0,88)	0,73 (0,56-0,91)	2,55 (1,33-4,89)	0,36 (0,24-0,8)	0,41 (0,17-0,66)
550-<800	0,8 (0,62-0,98)	0,63 (0,44-0,82)	0,65 (0,46-0,83)	0,79 (0,61-0,98)	2,18 (1,31-3,63)	0,32 (0,14-0,72)	0,43 (0,2-0,67)
350-<550	0,88 (0,73-1,0)	0,33 (0,15-0,52)	0,52 (0,36-0,69)	0,77 (0,50-1,0)	1,32 (0,99-1,77)	0,36 (0,11-1,17)	0,21 (0,0-0,42)
250-<350	0,96 (0,86-1,0)	0,17 (0,02-0,32)	0,49 (0,34-0,64)	0,83 (0,45-1,0)	1,15 (0,96-1,38)	0,24 (0,03-1,92)	0,13 (-0,03-0,28)

S: sensibilidad; E: especificidad; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo; LRP: razón de verosimilitud positiva; LRN: razón de verosimilitud negativa; IJ: índice de Youden.

En la figura se observa la curva ROC obtenida con los valores de sensibilidad y especificidad de cada uno de los puntos de rango seleccionados para los casos y controles analizados. El área ROC es de 0,76, con un error estándar de 0,066 (0,63-0,89).

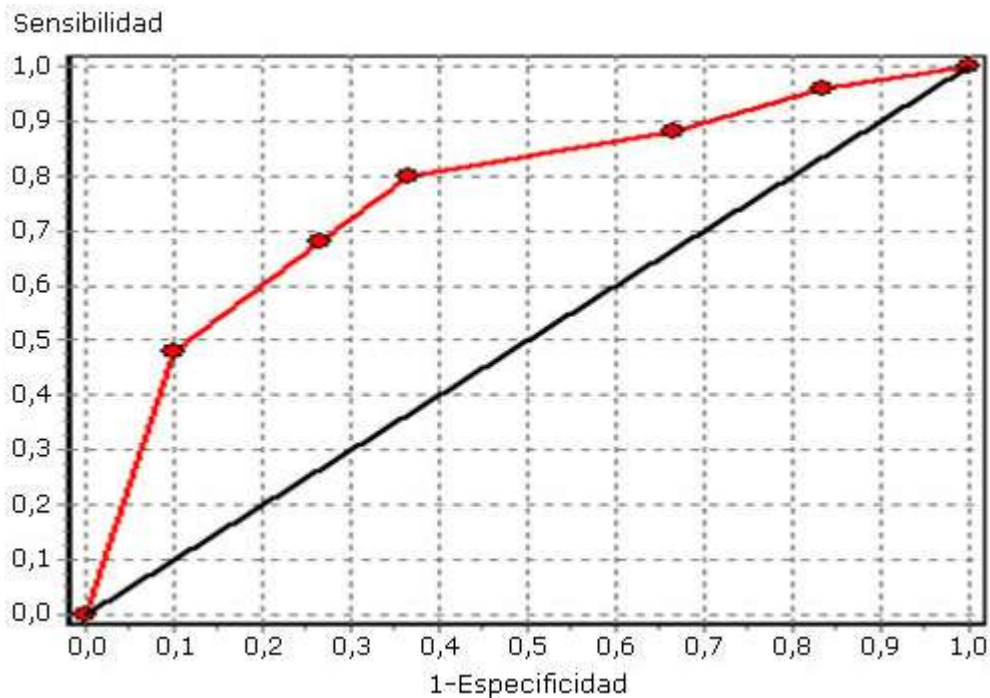


Fig. - Curva ROC de los casos y controles según valor de la prueba de la enzima lactato deshidrogenasa.

Para el valor de rango óptimo seleccionado (550-<800 U/l), la razón de disparidad (datos no mostrados) calculada fue de OR= 6,91 (2,07-22,89) con un valor de p de 0,0031. Se resalta que los pacientes por PcP (casos) tienen casi 7 veces más probabilidades de contar con un valor de rango óptimo de LDH que los pacientes con tuberculosis, linfoma, neumonía bacteriana (controles) con diferencias altamente significativas.

El IJ en el presente trabajo es aceptable, pues su valor es intermedio (0,43).

Discusión

La enzima LDH es una proteína en el hospedero humano que posee diversas isoformas.⁽²²⁾ Más que asociarse con procesos infecciosos, se relaciona con alteraciones tisulares de inflamación y daño. Varios estudios demuestran la utilidad de detectar los niveles séricos de la molécula en el diagnóstico de diversas infecciones. Trabajos previos, ejemplifican que altos valores de la LDH se relacionan positivamente con la PcP.^(8,13,20,22,23) No obstante, no es diagnóstico patognomónico de la misma. Cifras elevadas de LDH se asocian con infección por toxoplasma, histoplasma, tuberculosis pulmonar, enfermedad de Castleman y neumonía de etiología bacteriana.^(23,24,25) Además, la actividad elevada de la enzima se observa en pacientes con anemia megaloblástica y carcinoma diseminado. Aumento moderado de la misma se constata en trastornos musculares, síndrome nefrótico y cirrosis. En casos de infarto del miocardio o pulmonar, leucemia, anemia hemolítica y hepatitis no vírica, la actividad de la

LDH solo está ligeramente elevada.^(20,22,23) Por esas razones los controles para la presente investigación son fallecidos por sida diagnosticados con algunas de dichas enfermedades.

En el actual estudio existieron diferencias estadísticamente significativas al comparar cada uno de los grupos según el diseño utilizado (casos de PcP y controles [fallecidos por tuberculosis, linfoma, neumonía bacteriana]). Este resultado se traduce en que ambos grupos son claramente distintos y que los valores de la prueba de LDH pueden discriminar a los casos de PcP del resto de los individuos incluidos en el grupo control.

Por otra parte, cuando se fragmenta el grupo control, se precisa que existen diferencias significativas entre los tres grupos analizados y el de los fallecidos con linfoma. No obstante, estos datos deben interpretarse con cautela, pues los grupos poseen pocos individuos fallecidos (pequeño tamaño muestral) y puede alterar los resultados. Los mismos pudieran ser de utilidad para los individuos con linfomas en los que sospeche previamente una PcP.

Es válido destacar que un individuo con diagnóstico de PcP poseía valores normales para la prueba de la LDH, de la misma manera tres fallecidos controles (10 %) tenían títulos de más de 1 000 U/I. Estos datos demuestran que deben tomarse con precaución los resultados de dicha prueba. Recientemente, un estudio desarrollado en China evaluó 13 investigaciones con 825 pacientes casos, de ellos 650 con sida y 1 341 controles (888 con sida). Los autores del estudio demostraron que para los casos sida la prueba tiene buena sensibilidad (80-100 %), sin embargo, la especificidad varía enormemente desde 6-85 % con valores de la LDH de 200-598 U/I.⁽²³⁾ Los resultados del presente estudio coinciden con el meta análisis mencionado (sensibilidad 80 % y 63 % de especificidad) para un rango de corte de 550-<800 U/I.

En 1947, *Yerushalmy* introduce los términos de sensibilidad y especificidad como indicadores estadísticos que evalúan el grado de eficacia inherente a una prueba diagnóstica.⁽²¹⁾ La sensibilidad y la especificidad son las medidas tradicionales y básicas del valor diagnóstico de una prueba. Miden la discriminación diagnóstica de un examen en relación con un criterio de referencia, que se considera la verdad. Estos indicadores en principio permiten comparar directamente la eficacia de una prueba con el de otras y esperar resultados similares cuando son aplicadas en diferentes países, regiones o ámbitos.^(13,20,23) En la actual investigación se compara la prueba de la LDH con la técnica de tinción de Grocott (método de referencia).

En el presente estudio a medida que aumenta el rango de corte de la LDH se evidencia el aumento de la especificidad y la disminución de la sensibilidad. Esto indica la capacidad que tiene la prueba de identificar como sanos (no enfermos) a los que efectivamente lo son en detrimento de detectar a un sujeto enfermo. En este caso se pierden un buen número de enfermos que no son detectados y la prueba carece de sentido para su uso como cribado o tamizaje.

Ante estas situaciones complejas se requiere de un rango de corte óptimo que permite al mismo tiempo detectar a los enfermos y descartar la enfermedad en los sujetos sanos. De la misma manera, se llega a los valores predictivos positivos y negativos, así como a la razón de verosimilitud positiva y negativa. *Esteves* y

colaboradores en un excelente artículo de revisión que involucra 100 individuos VIH y 50 donadores sanos demuestran que la sensibilidad de la prueba de la LDH fue 91,3 %, especificidad 35,5 %, VPP 75,9 %, VPN 64,7 %, LRP 14,15 y LRN 0,245.⁽²⁰⁾ Valores ligeramente menores con respecto al actual estudio. Algunas causas como la prevalencia de la enfermedad, la técnica para el diagnóstico de la PcP y el tamaño muestral pueden ser la razón de esta disparidad.

Una medida conjunta de eficiencia de un medio diagnóstico fue propuesta por *Youden* en 1950. Refleja la diferencia entre la tasa de verdaderos positivos y la de falsos positivos. Una buena prueba debe tener alta esta diferencia. Teóricamente es igual a 1 solo cuando la prueba diagnóstica es perfecta, o sea, cuando $S + E = 2$, de modo que puede decirse que cuanto más cercano es a 1, mejor es la prueba diagnóstica.⁽²¹⁾

El IJ tiene la ventaja de no estar afectado por la selección de la prevalencia y es preferido por la combinación de los sencillos valores de la sensibilidad y la especificidad.⁽²¹⁾ Sin embargo, tiene la desventaja de que, al resultar de la combinación de los valores de S y E, se pierde la idea de si la prueba diagnóstica es buena en sensibilidad o especificidad. En el presente estudio el IJ fue de 0,43, lo que corresponde a un valor de aceptable, pues es intermedio entre 0 y la unidad.

Al construir la curva ROC para los puntos analizados el área debajo de la misma es 0,73 para el rango (550-<800 U/l), valor que se considera bueno si se conoce que mientras más próximo se encuentre a 1 más logra discriminar la prueba entre sanos y enfermos.

El presente estudio presenta algunas limitaciones, dentro de ellas podemos destacar: la imposibilidad de buscar más controles fallecidos de manera general. Se describe en la literatura que la potencia de un estudio de casos y controles se incrementa cuando la relación de controles:casos es aproximadamente (3:1). De la misma manera, los pocos casos de tuberculosis que existen en el periodo dificulta el análisis (Cuba posee una tasa baja de la enfermedad 7,2 x 100 mil habitantes). No obstante, se estudió la totalidad de casos que fallecieron en ese espacio de tiempo a los cuales se le realizó las necropsias en el IPK. Por otra parte, no se conoce el estado de colonización por *Pneumocystis jirovecii* en los controles, lo cual pudiera alterar los resultados. Sin embargo, los casos fueron correctamente identificados por métodos histológicos, lo cual es una fortaleza indudable del estudio. Por otra parte, es el resultado de 21 años de necropsias realizadas en el centro de referencia nacional para el estudio de VIH/sida en Cuba. Es válido destacar que la prueba debería tratar de demostrar su utilidad en los pacientes vivos con la necesidad de brindar un diagnóstico positivo e instaurar tratamiento oportuno. Finalmente, la prueba de LDH es simple, costo/efectiva y se utiliza de rutina en los servicios médicos.

El desarrollo tecnológico de los últimos decenios ha permitido incorporar a la práctica clínica novedosos y sofisticados medios diagnósticos que, sin duda, constituyen adelantos en el perfeccionamiento del trabajo médico. La necesidad de herramientas cuantitativas que contribuyan a dirigir con racionalidad las indicaciones médicas es indispensable. Se trata, en particular, de obtener índices o medidas de eficacia de cada medio diagnóstico que se empleen de pauta orientadora para su selección en el momento necesario.

En resumen, el presente estudio logra identificar un rango de corte para la prueba y diferenciar la PcP de otras infecciones, lo cual resultaría en un método útil para la formulación de un diagnóstico de certeza. Todo ello permite identificar la prueba de la LDH como una valiosa herramienta adicional/complementaria en el diagnóstico de la PcP.

Agradecimientos

Este trabajo recibió apoyo financiero de la Red Iberoamericana sobre Pneumocystosis (212RT0450).

Referencias bibliográficas

1. Kanj A, Samhuri B, Abdallah N, Chehab O, Baqir M. Host Factors and Outcomes in Hospitalizations for Pneumocystis Jirovecii Pneumonia in the United States. *Mayo Clin Proc*. 2021;96(2):400-407. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2020.07.029>
2. Maartens G, Griesel R, Dube F, Nicol M, Mendelson M. Etiology of pulmonary infections in human immunodeficiency virus-infected inpatients using sputum multiplex real-time polymerase chain reaction. *Clin Infect Dis*. 2019;pii:ciz332.
3. de Armas Y, Capó V, Bornay-Linares FJ, del Águila C, Matos O, Calderón EJ. Pneumocystis jirovecii and microsporidia: An unusual coinfection in HIV patients? *Med Mycol*. 2020; 58(8):1191-4. Doi: <https://doi.org/10.1093/mmy/myaa048>
4. Limper AH, Adenis A, Le T, Harrison TS. Fungal infections in HIV/AIDS. *Lancet Infect Dis*. 2017;17(11):e334-e343. Doi: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(17\)30303-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30303-1)
5. Oladele RO, Otu AA, Richardson MD, Denning DW. Diagnosis and management of pneumocystis pneumonia in resource-poor settings. *J Health Care Poor Underserved*. 2018;29(1):107-58. Doi: <https://doi.org/10.1353/hpu.2018.0010>
6. Pereira-Díaz E, Moreno-Verdejo F, de la Horra C, Guerrero JA, Calderón EJ, Medrano FJ. Changing Trends in the Epidemiology and Risk Factors of Pneumocystis Pneumonia in Spain. *Front Public Health*. 2019 Oct 4;7:275. Doi: <https://doi.org/10.3389/fpubh.2019.00275>
7. de Armas Rodríguez Y, Wissmann G, Müller AL, Pederiva MA, Brum MC, Brackmann RL, et al. *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in developing countries. *Parasite*. 2011;18(3):219-28. Doi: <https://doi.org/10.1051/parasite/2011183219>
8. Esteves F, Calé SS, Badura R, de Boer MG, Maltez F, Calderón EJ, et al. Diagnosis of Pneumocystis pneumonia: evaluation of four serologic biomarkers. *Clin Microbiol Infect*. 2015;21:379.e1-379.e10.

9. Calderón-Sandubete EJ, de Armas Rodríguez Y, Capó de Paz V. *Pneumocystis jirovecii*: cien años de historia. *Rev Cub Med Trop*. 2011; 63(2):97-116.
10. Esteves F, de Sousa B, Calderón EJ, Huang L, Badura R, Maltez F, et al. Multicentre study highlighting clinical relevance of new high-throughput methodologies in molecular epidemiology of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia. *Clin Microbiol Infect*. 2016;22(6):566.e9-566.e19. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2016.03.013>
11. Esteves F, Medrano FJ, de Armas Y, Wissmann G, Calderón EJ, Matos O. *Pneumocystis* and *Pneumocystosis*: first meeting of experts from Latin-American and Portuguese-speaking countries - a mini-review *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2014;12(5):545-8. Doi: <https://doi.org/10.1586/14787210.2014.894883>
12. Tomás AL, Cardoso F, Esteves F, Matos O. Serological diagnosis of pneumocystosis: production of a synthetic recombinant antigen for immunodetection of *Pneumocystis jirovecii*. *Sci Rep*. 2016;6:36287. Doi: <https://doi.org/10.1038/srep36287>
13. Sun R, Dan Lv, Meng X, Zhang L, Xu J, Yu X. Diagnostic accuracy of the 1,3-beta-D-glucan test and lactate dehydrogenase for pneumocystis pneumonia in non-HIV patients. *Sci Rep*. 2021;11(1):9226. Doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-88729-z>
14. Fujii T, Nakamura T, Iwamoto A. *Pneumocystis* pneumonia in patients with HIV infection: clinical manifestations, laboratory findings, and radiological features. *J Infect Chemother*. 2007;13(1):1-7.
15. Tasaka S, Hasegawa N, Kobayashi S, Yamada W, Nishimura T, Takeuchi T, et al. Serum indicators for the diagnosis of *Pneumocystis* pneumonia. *Chest*. 2007; 131:1173-80.
16. Monroy-Vaca E, de Armas Y, Illnait M, Toraño G, Diaz R, Vega D, et al. Prevalence and Genotype Distribution of *Pneumocystis jirovecii* in Cuban Infants and Toddlers with Whooping Cough. *J Clin Microbiol*. 2014;52(1):45-51. Doi: <https://doi.org/10.1128/JCM.02381-13>
17. Monroy-Vaca E, de Armas Y, Illnait-Zaragoz MT, Diaz R, Toraño G, Vega D, et al. Genetic diversity of *Pneumocystis jirovecii* in colonized Cuban infants and toddlers. *Infect Genet Evol*. 2014;22:60-66. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2013.12.024>
18. de Armas Rodríguez Y, Monroy-Vaca E, Illnait Zaragoza MT, Toraño Peraza G, Díaz Rodríguez R, Vega Mendoza D, et al. *Pneumocystis jirovecii* en niños y adolescentes con diferentes enfermedades. Nuevos aportes al conocimiento. *Revista Anales de la Academia de Ciencias de Cuba*. 2017;7(1):1-7.
19. de Armas Y, Capó V, Pérez JE, Plascencia A, Calderón E. Apparent Absence of *Pneumocystis jirovecii* Colonization in Cuban HIV-infected Children and Adolescents. *Pediatr Infect Dis J*. 2016;35(5):594-5. Doi: <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000001088>

20. Esteves F, Lee CH, de Sousa B, Badura R, Seringa M, Fernandes M, et al. (1-3)-Beta-D-glucan in association with lactate dehydrogenase as biomarkers of Pneumocystis pneumonia (PcP) in HIV-infected patients. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2014;33:1173-1180. Doi: <https://doi.org/10.1007/s10096-014-2054-6>
21. [Youden WJ](#). Index for rating diagnostic tests. Cancer. 1950;3:32-35. doi:
22. Lactate Dehydrogenase. In: Brunner & Suddarth's Handbook of Laboratory and Diagnostic Tests. China: Wolters Kluwer Health / Lippincott Williams & Wilkins; 2010. p 366-68.
23. [Deng C](#), [Li Y](#), [Li Y](#). Systemic review: the accuracy of lactic dehydrogenase in the diagnosis of pneumocystis pneumonia. Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue. 2018;30(4):322-326. Doi: <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2018.04.007>
24. Ramos IC, Soares YC, Damasceno LS, Libório MP, Farias LABG, Heukelbach J, et al. [Predictive factors for disseminated histoplasmosis in AIDS patients with fever admitted to a reference hospital in Brazil](#). Rev Soc Bras Med Trop. 2018;51(4):479-84. Doi: <https://doi.org/10.1590/0037-8682-0425-2017>
25. [Butt AA](#), [Michaels S](#), [Kissinger P](#). The association of serum lactate dehydrogenase level with selected opportunistic infections and HIV progression. [Int J Infect Dis](#). 2002 Sep;6(3):178-81.

Conflicto de intereses

No existe conflicto de intereses entre los autores.

Contribuciones de los autores

Yaxsier de Armas Rodríguez: Concibió la idea del estudio, realizó el análisis estadístico del manuscrito, revisó y aprobó la versión final del documento.

Leston lane Payne: Realizó la búsqueda y revisión de la bibliografía del texto, realizó el primer borrador, revisó y aprobó la versión final del documento.

Reinaldo L. Menéndez Capote: Concibió la idea del estudio, revisó y aprobó la versión final del documento.

Olga Pomier Suárez: Realizó la búsqueda y revisión de la bibliografía del texto, realizó el primer borrador, revisó y aprobó la versión final del documento.

Arturo Plascencia-Hernández: Realizó el primer borrador, revisó y aprobó la versión final del documento.

Iván I. Hernández-Cañaveril: Realizó el análisis estadístico del manuscrito, revisó y aprobó la versión final del documento.

Héctor R. Pérez-Gómez: Realizó la búsqueda y revisión de la bibliografía del texto, revisó y aprobó la versión final del documento.

Virginia Capó de Paz: Revisó y diagnosticó todos los casos fallecidos por VIH/sida con *Pneumocystis jirovecii*, revisó y aprobó la versión final del documento.

Enrique J. Calderón Sandubete: Concibió la idea del estudio, realizó el análisis estadístico del manuscrito, y revisó y aprobó la versión final del documento.