

Neumonía por *Pneumocystis jirovecii* en pacientes sin VIH

Pneumocystis jirovecii pneumonia in non-HIV patients.

Lucía Martínez-Hernández,¹ Claudia López-Enríquez,¹ Adolfo Piedras-Hernández,² Víctor Iván Salinas-Herrera,² Gabriel Galván-Salazar³

Resumen

ANTECEDENTES: La neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (PCP) es una infección oportunista potencialmente fatal en pacientes inmunosuprimidos. La insuficiencia respiratoria aguda con requerimientos de ventilación mecánica y alto riesgo de muerte ocurre con más frecuencia que en pacientes con VIH.

CASO CLÍNICO: Paciente femenina de 66 años, con antecedente de cáncer de mama triple negativo, contra el que recibió quimioterapia durante 12 semanas y radioterapia. Ingresó por padecer durante un mes disnea progresiva, tos productiva y fiebre. A su llegada a urgencias se encontró saturando al 75% al aire ambiente; los estudios de laboratorio mostraron DHL elevada. La radiografía de tórax no mostró alteraciones y la tomografía de tórax evidenció infiltrados intersticiales y patrón en vidrio despolido bilateral. Se inició tratamiento contra neumonía adquirida en la comunidad con ceftriaxona, claritromicina, trimetoprim/sulfametoxazol y prednisona. La broncoscopia evidenció quistes en forma de semiluna en la tinción de plata de Grocott correspondientes a *P. jirovecii*, con PCR de *P. jirovecii* positiva, con lo que se estableció el diagnóstico de neumonía por *P. jirovecii*. La paciente falleció tres semanas posteriores a su ingreso hospitalario a pesar del tratamiento óptimo.

CONCLUSIONES: Este caso ejemplifica la evolución característica con alta mortalidad de pacientes inmunosuprimidos sin VIH que cursan con neumonía por *P. jirovecii*.

PALABRAS CLAVE: Neumonía por *Pneumocystis jirovecii*; VIH; inmunodepresión.

Abstract

BACKGROUND: *Pneumocystis jirovecii* pneumonia (PCP) is a potentially fatal life-threatening opportunistic infection that occurs in immunosuppressed patients. Acute respiratory failure with requirement of mechanical ventilation occurs more frequently than in HIV patients.

CLINICAL CASE: A 66-year-old female patient with negative triple breast cancer, treated with a chemotherapy and radiotherapy. The patient was admitted in the hospital after one month of progressive dyspnea, with decrease in the functional class and productive cough with fever. Upon her arrival at the emergency room, she had an oxygen saturation of 75%, the laboratory tests on the admission showed high LDH. The chest X rays were normal, and the CT showed pulmonary infiltrate with areas of lung condensation. Antimicrobial treatment was initiated with ceftriaxone, clarithromycin, trimethoprim/sulfamethoxazole and prednisone. A bronchoscopy revealed cysts forms of *P. jirovecii* in the Grocott's methenamine silver stain with a positive *P. jirovecii* PCR test, making the diagnosis of *P. jirovecii* pneumonia. Patient required higher ventilator requirements and died three weeks after the hospital admission.

CONCLUSIONS: This case exemplifies the aggressive nature of the *P. jirovecii* pneumonia in the non-HIV population.

KEYWORDS: *Pneumocystis jirovecii* pneumonia; HIV; Immunosuppression.

¹ Adscrita al Servicio de Infectología.

² Residente de Medicina Interna.

³ Adscrito al Servicio de Oncología. Hospital Español, Ciudad de México.

Recibido: 16 de julio 2019

Aceptado: 10 de septiembre 2019

Correspondencia

Lucía Martínez Hernández
luciamh82@gmail.com

Este artículo debe citarse como: Martínez-Hernández L, López-Enríquez C, Piedras-Hernández A, Salinas-Herrera VI, Galván-Salazar G. Neumonía por *Pneumocystis jirovecii* en pacientes sin VIH. Med Int Méx. 2021; 37 (2): 280-287.
<https://doi.org/10.24245/mim.v37i2.3378>

ANTECEDENTES

La neumonía por *Pneumocystis jirovecii* es una infección oportunista potencialmente fatal, que ocurre en pacientes inmunosuprimidos.^{1,2} Los pacientes con mayor riesgo de contraer esa infección son los portadores del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y cuentas de linfocitos T CD4 menores de 200 células/mm³, pacientes trasplantados de órganos sólidos y células hematopoyéticas, pacientes con cáncer en tratamiento con quimioterapia y los que reciben tratamiento con medicamentos inmunosupresores, como glucocorticoides, este último fue el primer grupo de pacientes en que se describió la infección.³

CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 66 años, originaria y residente de la Ciudad de México, con antecedentes de tabaquismo positivo durante 20 años y diagnóstico de carcinoma ductal invasor de mama derecha triple negativo en septiembre de 2018. Se le realizó cuadrantectomía derecha en septiembre de 2018 y posteriormente recibió quimioterapia coadyuvante semanal con paclitaxel y carboplatino por 12 sesiones y 25 sesiones de radioterapia con una dosis total de 50 Greys. Finalizó su tratamiento dos meses previos a su ingreso hospitalario. Tenía también el antecedente de sinusitis odontogénica de diagnóstico reciente en tratamiento antimicrobiano con amoxicilina y osteoporosis tratada con raloxifeno. Ingresó al servicio de urgencias con un cuadro clínico de un mes de evolución caracterizado por tos seca, disnea de medianos esfuerzos, que progreso a mínimos esfuerzos, deterioro de la clase funcional, dolor torácico de tipo opresivo intensidad 8/10 que se exacerbaba a la inspiración profunda, mialgias y fiebre cuantificada de 38.5°C. A la exploración física a su ingreso se encontró alerta, consciente, febril, saturando al 75%, sin apoyo de oxígeno suplementario, que recuperó

a 90% con puntas nasales a 3 L/min (lpm) y presión arterial media de 60 mmHg. Los estudios de laboratorio al ingreso reportaron leucocitos 10,100/mm³, neutrófilos 62,000/mm³, linfocitos 2000/mm³, hemoglobina 10 g/dL, plaquetas 243,000/mm³, bilirrubinas totales 0.61 mg/dL, albúmina 3.2, AST 26 UI/L, ALT 29 UI/L y DHL 834 UI/L. Gasometría arterial con PaO₂ de 60 y la placa de tórax no mostró infiltrados aparentes (**Figura 1**). La tomografía de cráneo evidenció sinusitis maxilar derecha y la tomografía de tórax de alta resolución mostró infiltrados intersticiales bilaterales con micronódulos y patrón en vidrio esmerilado bilateral (**Figura 2**). Se inicia tratamiento antimicrobiano con cobertura contra neumonía adquirida en la comunidad (NAC) con ceftriaxona 1 g vía IV cada 12 horas, claritromicina 500 mg vía oral, trimetoprim/sulfametoxazol (TMP-SMX) a dosis de 15 mg/kg cada 24 horas del componente de trimetoprim y 40 mg de prednisona cada 12 horas. Se decidió realizar broncoscopia 24 horas después de su ingreso hospitalario para completar el abordaje diagnóstico; 72 horas después en el lavado bronquioalveolar se reportó la existencia



Figura 1. Telerradiografía de tórax al ingreso sin alteraciones.

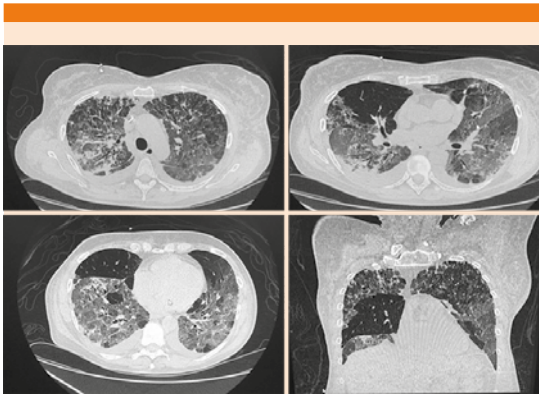


Figura 2. Tomografía de tórax de alta resolución tomada al ingreso que muestra infiltrados intersticiales bilaterales en vidrio despolido y micronódulos.

de quistes en forma de semiluna en la tinción de plata de Grocott correspondientes a *P. jirovecii* (**Figura 3**); además, se realizó PCR de *P. jirovecii* en lavado bronquioalveolar que resultó positiva.

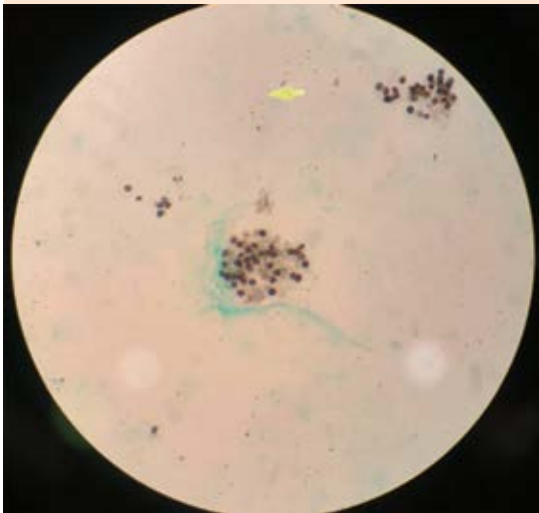


Figura 3. Microscopia electrónica del lavado bronquioalveolar. 100x. Quistes en forma de semiluna en la tinción de plata de Grocott correspondientes a *P. jirovecii*.

Los cultivos, tinciones y PCR para bacterias, hongos y micobacterias se reportaron como negativos, así como la PCR para citomegalovirus (CMV) y el antígeno de galactomanano en el lavado bronquioalveolar. A pesar del tratamiento intravenoso, la paciente persistió con deterioro en la función respiratoria, 48 horas después tuvo saturación de 82% con apoyo de puntas nasales a 3 lpm, frecuencia respiratoria de 38 respiraciones/minuto. Se colocó ventilación mecánica no invasiva con puntas nasales de alto flujo con FiO_2 a 80% y flujo a 30 L, 24 horas después persistió con hipexemia con gasometría arterial con pH: 7.41, PCO_2 : 31.9, PaO_2 : 49.2, HCO_3^- : 20.1 y lactato de 3.5, requiriendo progresión de la ventilación mecánica con intubación orotraqueal con PEEP de 12 y FiO_2 al 80% para lograr saturaciones de oxígeno mayores del 90%. Se trasladó a la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) en donde, además, se iniciaron aminas vasoactivas para mantener tensiones arteriales perfusoras. En las tomografías de control 10 días posteriores al ingreso se evidenció importante fibrosis pulmonar bilateral. Durante su estancia en la UCI la paciente continuó con tratamiento antimicrobiano; sin embargo, cursó con mayores requerimientos ventilatorios con incremento de la insuficiencia respiratoria hipercápnica y en los parámetros de la ventilación mecánica, tuvo paro cardiorrespiratorio y falleció tres semanas posteriores a su ingreso hospitalario.

DISCUSIÓN

Este caso representa la evolución clínica característica con alta mortalidad de los pacientes inmunosuprimidos sin VIH que cursan con neumonía por *P. jirovecii*.

Pneumocystis se reportó por primera vez en 1909 por Carlos Chagas, como una nueva forma de *Tripanosoma cruzi*, posteriormente Antonio Carinii lo describió en pulmones de ratas, concluyendo que se trataba de una nueva especie

de protozooario, llamándolo *Pneumocystis carinii*. En 1988 un análisis de la subunidad rRNA estableció un enlace filogenético con el reino de los hongos. Actualmente se ha reconocido que pertenece al reino fungi, con base en secuencia de genes, su ARN ribosomal, la composición de su pared celular y la estructura de sus enzimas.⁴ Los miembros del género *Pneumocystis* son hongos microscópicos semejantes a las levaduras que residen en los pulmones de casi todos los mamíferos. Crecen extracelularmente en los alvéolos y no se desarrollan en medios artificiales. Están normalmente restringidos a los pulmones; las determinaciones filogenéticas, basadas en secuencias de genes, han permitido identificar diferentes especies del género *Pneumocystis* que incluyen *P. carini* que infecta a las ratas y *P. jirovecii* que es la especie responsable de la infección en humanos,⁵ la abreviación PCP se utiliza para designar la entidad clínica de neumonía por *Pneumocystis jirovecii*.⁶

La neumonía por *P. jirovecii* se describió por primera vez en 1940 en recién nacidos prematuros de bajo peso en Europa, durante la segunda Guerra Mundial y en el decenio de 1970 en pacientes con neoplasias hematológicas, incrementando su prevalencia de manera dramática en la década de 1980 con la epidemia de VIH.⁷ La infección por *P. jirovecii* puede afectar a cualquier paciente con medicamentos inmunosupresores y leucopenia. En los pacientes con cáncer, la neumonía por *P. jirovecii* se manifiesta como consecuencia de la inmunosupresión secundaria a la neoplasia de base o a la administración concomitante de esteroides, que se cree suprimen la inmunidad celular y alteran el factor surfactante a nivel pulmonar.⁸ En las series del Hospital de Cáncer Katterin Memorial Center el 87% de los pacientes con neumonía por *P. jirovecii* estaban recibiendo esteroides. Otro factor de riesgo encontrado es la intensidad del régimen de quimioterapia.⁹ Un estudio retrospectivo encontró que el 1.7% de pacientes con tumores cerebrales padeció neumonía por *P.*

jirovecii con mortalidad del 40%, el mayor factor de riesgo fue la asociación de esteroides durante tiempo prolongado (20 mg al día por más de 4 semanas).¹⁰ La neumonía por *P. jirovecii* afecta a pacientes con neoplasias hematológicas (leucemias o linfoma), con un riesgo aproximado del 5 al 15% en sujetos sin profilaxis, en los pacientes que reciben regímenes de quimioterapia más intensos el riesgo es mayor.¹¹ Algunos agentes de quimioterapia se relacionan más con la aparición de neumonía por *P. jirovecii*, como los análogos de purinas (fludarabina). Se han reportado casos de neumonía por *P. jirovecii* en pacientes con leucemia linfocítica crónica que reciben ibrutinib (inhibidor de la tirocina-cinasa de Bruton), en sujetos en tratamiento con agentes biológicos, como el anticuerpo monoclonal anti-CD52 alemtuzumab o el inhibidor de necrosis tumoral alfa infiximab y el anti CD-20 rituximab. La mayoría de los casos se vinculan con la administración de glucocorticoides.^{12,13,14}

De manera tradicional, los pacientes sin VIH que cursan con infección por *P. jirovecii* padecen insuficiencia respiratoria asociada con tos y fiebre con evolución fatal a corto plazo, mientras que los pacientes con VIH tienen un cuadro más insidioso y menos grave comparado con las otras causas de inmunodepresión.¹⁵ En los pacientes con VIH se han identificado claramente factores de mal pronóstico, como: edad avanzada, anemia, hipoxemia, diferencia alvéolo-arterial de oxígeno alta, concentraciones elevadas de deshidrogenasa láctica (DHL), hipoalbuminemia e infección concomitante por citomegalovirus. Los datos en pacientes sin VIH son menos claros.^{16,17}

La tríada clásica de fiebre, tos seca y disnea descrita en los pacientes con VIH se observa en menos del 33% de los pacientes oncológicos.¹⁸ Entre los mecanismos fisiopatológicos se describen diferencias con los pacientes infectados por VIH porque existe mayor presencia de células inflamatorias a nivel alveolar, con menor

carga infectante en el grupo no infectado por VIH. Esta inflamación pulmonar neutrofílica desencadenaría daño alveolar difuso, alteración del intercambio gaseoso e insuficiencia respiratoria.¹⁹ Limper y su grupo describieron que la insuficiencia respiratoria y muerte estarían más estrechamente relacionadas con el grado de inflamación pulmonar que con la carga de microorganismos por lo que, paradójicamente, la mayor capacidad inflamatoria de los pacientes no infectados por VIH incidiría en el peor pronóstico.²⁰

En pacientes inmunodeprimidos no infectados por VIH, el diagnóstico es más difícil por la existencia de variables de confusión: infecciones concomitantes, administración de fármacos citotóxicos y afectación pulmonar por la enfermedad de base, describiéndose una mortalidad cercana al 40%, cifra muy superior al 10% descrita en pacientes con infección por VIH.²¹ Solo el 13% de los casos de neumonía por *P. jirovecii* ocurre en pacientes con cáncer de órganos sólidos. Asimismo, la tasa de insuficiencia respiratoria es mayor (67.9%), la cuenta de linfocitos es un factor pronóstico importante, se ha demostrado una clara asociación entre las cuentas bajas de linfocitos TCD4 y la infección por *P. jirovecii*.²²

En cuanto al abordaje diagnóstico de la neumonía por *P. jirovecii* se han descrito dos patrones radiográficos: infiltrados perihiliares bilaterales o infiltrados nodulares generalizados. El patrón más frecuente en la tomografía de alta resolución es de vidrio esmerilado difuso bilateral, en algunas series es cercano al 83%.²³ No existe una combinación de signos clínicos, radiológicos y de laboratorio que sea patognomónica de la enfermedad; por tanto, para el diagnóstico es necesaria la identificación de *Pneumocystis jirovecii* en una muestra respiratoria. El método más rápido y menos invasivo para el diagnóstico de neumonía por *P. jirovecii* es el análisis de esputo inducido mediante la inhalación de

solución salina hipertónica,¹⁵ si no logra identificarse *P. jirovecii* mediante esta modalidad la fibrobroncoscopia con lavado broncoalveolar es el procedimiento diagnóstico de elección, con sensibilidad del 89 al 98%.²⁴ Las formas tróficas (trofozoitos) de *Pneumocystis* pueden identificarse por medio de las tinciones de Papanicolaou, GramWiegert o Wright-Giemsa (Diff-Quick), mientras que las formas quísticas con Grocott-Gomori. Ambas formas se detectan en secreciones respiratorias por inmunofluorescencia indirecta (IFI), técnica más costosa y sensible, pero con menor especificidad. En pacientes inmunodeprimidos sin VIH se ha identificado que el diagnóstico microscópico puede llegar a ser subóptimo porque la carga fúngica y la cantidad de quistes en muestras respiratorias es baja.^{20,25} Los métodos moleculares (PCR) ofrecen sensibilidad y especificidad superiores al 95%.^{26,27}

El esquema primario de elección para el tratamiento de la neumonía por *P. jirovecii*, independientemente de la gravedad, es el trimetoprim/sulfametoxazol (**Cuadro 1**), que es el fármaco más efectivo, barato y disponible para el tratamiento, ya sea en presentación oral o intravenosa. La duración recomendada del tratamiento es de 21 días, seguida de profilaxis secundaria.²⁸ La administración de corticosteroides al inicio del tratamiento de la neumonía por *P. jirovecii* disminuye la probabilidad de insuficiencia respiratoria, deterioro en el estado de oxigenación y fallecimiento en pacientes con neumonía moderada o grave. En la actualidad, los valores de oxigenación obtenidos a nivel del mar (PaO₂ menor a 70 mmHg y gradiente alveoloarterial de oxígeno mayor a 35) se usan como referencia para el inicio del tratamiento.²⁹ Estudios realizados en el decenio de 1990 demostraron que la administración de esteroides disminuía considerablemente la mortalidad en pacientes hipoxémicos con neumonía por *P. jirovecii* y VIH;³⁰ sin embargo, en pacientes sin VIH

Cuadro 1. Tratamiento de la neumonía por *P. jirovecii*

Medicamento	Dosis
Tratamiento de elección	
TMP-SMX	15 a 20 mg/kg al día del componente de trimetoprim oral o IV dividido en 3 a 4 dosis. Por vía oral o intravenosa*
Tratamiento de segunda línea	
TMP más dapsona	TMP 5 mg/kg vía oral 3 veces al día Dapsona 100 mg vía oral cada 24 horas
Primaquina mas clindamicina	Primaquina 30 mg vía oral cada 24 horas Clindamicina 900 mg IV cada 8 horas o 600 mg vía oral 3 veces al día
Suspensión de atovacuona	750 mg vía oral 2 veces al día (con alimentos)
Pentamidina	4 mg/kg IV una vez al día
Esteroides coadyuvantes	
Prednisona	40 mg vía oral 2 cada 12 horas/5 días 40 mg vía oral cada 24 una vez al día/5 días 20 mg vía oral cada 24 horas por 11 días

TMP-SMX: trimetoprim-sulfametoxazol; IV: intravenoso.

* IV preferido en pacientes con PaO₂ < 60 mmHg, frecuencia respiratoria > 25.

Tomado de la referencia 33.

esta medida es aún controvertida.³¹ Lemiale y su grupo demostraron que altas dosis de esteroides en pacientes con neumonía por *P. jirovecii* pueden asociarse con incremento en la mortalidad.³² En 2016 en la sexta conferencia de Infecciones en Leucemia (ECIL) se recomendó que no deben administrarse esteroides en pacientes con neumonía por *P. jirovecii* y neoplasias hematológicas.²⁸ Sin embargo, una consideración al respecto es que los pacientes que requieren esteroide son los que tienen mayor hipoxemia y, por tanto, la enfermedad es más severa.

CONCLUSIONES

La infección por *Pneumocystis jirovecii* en pacientes inmunosuprimidos VIH negativos es un cuadro grave, rápidamente progresivo, con evolución fulminante y difícil de diagnosticar. Se requiere un alto índice de sospecha para su tratamiento correcto. La neumonía por *P. jirovecii* debe sospecharse en pacientes con cáncer (neoplasias sólidas o hematológicas) y quimio-

terapia reciente, en sujetos con tratamiento contra enfermedades reumáticas y dosis altas de corticosteroides o en tratamiento con medicamentos biológicos, que cursan con infiltrados pulmonares e insuficiencia respiratoria aguda.

Deben conocerse sus manifestaciones y pronóstico en pacientes sin VIH, con la finalidad de iniciar el tratamiento empírico debido a que la tasa de mortalidad es mayor que en los pacientes con VIH (30-50 vs 10-20%). El tratamiento profiláctico con trimetoprim/sulfametoxazol debe considerarse en pacientes con factores de riesgo, como los que reciben altas dosis de esteroides.

En este caso, debido a los factores de riesgo y el patrón radiográfico, se inició tratamiento temprano, solicitando broncoscopia con estudios histológicos y PCR para neumonía por *P. jirovecii*, que favorecieron el diagnóstico temprano. A pesar de que el tratamiento se prescribió desde el inicio del cuadro, se ejemplifica claramente la naturaleza agresiva de esta infección en pacien-

tes sin VIH, con elevada tasa de complicaciones y mortalidad.

REFERENCIAS

1. Limper AH, Knox KS, Sarosi GA, Ampel NM, et al. An official American Thoracic Society statement: Treatment of fungal infections in adult pulmonary and critical care patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183 (1): 96-128. doi. 10.1164/rccm.2008-740ST.
2. Liu CJ, Lee TF, Ruan SY, Yu CJ, et al. Clinical characteristics, treatment outcomes, and prognostic factors of *Pneumocystis pneumonia* in non-HIV-infected patients. *Infect Drug Resist* 2019; 12: 1457-67. doi. 10.2147/IDR.S199761.
3. Johnson HD, Johnson WW. *Pneumocystic carinii* pneumonia in children with cancer. Diagnosis and treatment. *JAMA* 1970; 214 (6): 1067-73. doi. 10.1001/jama.1970.03180060045009.
4. Redhead SA, Cushion MT, Frenkel JK, Stringer JR. *Pneumocystis* and *Trypanosoma cruzi*: nomenclature and typifications. *J Eukaryot Microbiol* 2006; 53 (1): 2-11. doi. 10.1111/j.1550-7408.2005.00072.x.
5. Cushion MT, Stringer JR. Has the name really been changed? It has for most researchers. *Clin Infect Dis* 2005; 41 (12): 1756-8. <https://doi.org/10.1086/498158>.
6. Thomas CF Jr, Limper AH. Current insights into the biology and pathogenesis of *Pneumocystis pneumonia*. *Nat Rev Microbiol* 2007; 5 (4): 298-308. doi. 10.1038/nrmicro1621.
7. Sepkowitz KA. Opportunistic infections in patients with and patients without acquired immunodeficiency syndrome. *Clin Infect Dis* 2002; 34 (8): 1098-107. doi. 10.1086/339548.
8. Rice WR, Singleton FM, Linke MJ, Walzer PD. Regulation of surfactant phosphatidylcholine secretion from alveolar type II cells during *Pneumocystis carinii* pneumonia in the rat. *J Clin Invest* 1993; 92 (6): 2778-82. doi. 10.1172/JCI116896.
9. Sepkowitz KA, Brown AE, Telzak EE, Gottlieb S, et al. *Pneumocystis carinii* pneumonia among patients without AIDS at a cancer hospital. *JAMA* 1992; 267 (6): 832-7.
10. Henson JW, Jalaj JK, Walker RW, Stover DE, et al. *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with primary brain tumors. *Arch Neurol* 1991; 48 (4): 406-9. doi. 10.1001/archneur.1991.00530160074017.
11. De Castro N, Neuville S, Sarfati C, Ribaud P, et al. Occurrence of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia after allogeneic stem cell transplantation: a 6-year retrospective study. *Bone Marrow Transplant* 2005; 36 (10): 879-83. doi. 10.1038/sj.bmt.1705149.
12. Ahn IE, Jerussi T, Farooqui M, Tian X, et al. Atypical *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in previously untreated patients with CLL on single-agent ibrutinib. *Blood* 2016; 128 (15): 1940-3. doi. 10.1182/blood-2016-06-722991.
13. Schwarzberg AB, Stover EH, Sengupta T, Michelini A, et al. Selective lymphopenia and opportunistic infections in neuroendocrine tumor patients receiving temozolomide. *Cancer Invest* 2007; 25 (4): 249-55. doi. 10.1080/07357900701206380.
14. Farkas JD, Clouser RD, Garrison GW. *Pneumocystis pneumonia* following rituximab. *Chest* 2014; 145 (3): 663-4. doi. 10.1378/chest.12-0477.
15. Thomas CF Jr, Limper AH. *Pneumocystis pneumonia*. *N Engl J Med* 2004; 350 (24): 2487-98. doi. 10.1056/NEJMra032588.
16. Kim SJ, Lee J, Cho YJ, Park YS, et al. Prognostic factors of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients without HIV infection. *J Infect* 2014; 69 (1): 88-95. doi. 10.1016/j.jinf.2014.02.015.
17. Walzer PD, Evans HE, Copas AJ, Edwards SG, et al. Early predictors of mortality from *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in HIV-infected patients: 1985-2006. *Clin Infect Dis* 2008; 46 (4): 625-33. doi. 10.1086/526778.
18. Zahar JR, Robin M, Azoulay E, Fieux F, et al. *Pneumocystis carinii* pneumonia in critically ill patients with malignancy: a descriptive study. *Clin Infect Dis* 2002; 35 (8): 929-34. doi. 10.1086/342338.
19. Otieno-Odhiambo P, Wasserman S, Hoving JC. The contribution of host cells to *Pneumocystis* immunity: An update. *Pathogens* 2019; 8 (2). doi. 10.3390/pathogens8020052.
20. Limper AH, Offord KP, Smith TF, Martin WJ, 2nd. *Pneumocystis carinii* pneumonia. Differences in lung parasite number and inflammation in patients with and without AIDS. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140 (5): 1204-9. doi. 10.1164/ajrccm/140.5.1204.
21. Roblot F, Godet C, Le Moal G, Garo B, et al. Analysis of underlying diseases and prognosis factors associated with *Pneumocystis carinii* pneumonia in immunocompromised HIV-negative patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002; 21 (7): 523-31. doi. 10.1007/s10096-002-0758-5.
22. Phair J, Munoz A, Detels R, Kaslow R, et al. The risk of *Pneumocystis carinii* pneumonia among men infected with human immunodeficiency virus type 1. Multicenter AIDS Cohort Study Group. *N Engl J Med* 1990; 322 (3): 161-5. doi. 10.1056/NEJM199001183220304.
23. Kunihiro Y, Tanaka N, Kawano R, Yujiri T, et al. Differential diagnosis of pulmonary infections in immunocompromised patients using high-resolution computed tomography. *Eur Radiol* 2019; 29 (11): 6089-6099. doi. 10.1007/s00330-019-06235-3.
24. Pagano L, Fianchi L, Mele L, Girmenia C, et al. *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with malignant haematological diseases: 10 years' experience of infection in GIMEMA centres. *Br J Haematol* 2002; 117 (2): 379-86. doi. 10.1046/j.1365-2141.2002.03419.x.
25. Reid AB, Chen SC, Worth LJ. *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in non-HIV-infected patients: new risks and diagnostic tools. *Curr Opin Infect Dis* 2011; 24 (6): 534-44. doi. 10.1097/QCO.0b013e32834cac17.

26. Krajcicek BJ, Limper AH, Thomas CF, Jr. Advances in the biology, pathogenesis and identification of *Pneumocystis pneumonia*. *Curr Opin Pulm Med* 2008; 14 (3): 228-34. doi. 10.1097/MCP.0b013e3282f94abc.
27. Guegan H, Robert-Gangneux F. Molecular diagnosis of *Pneumocystis pneumonia* in immunocompromised patients. *Curr Opin Infect Dis* 2019; 32 (4): 314-21. doi. 10.1097/QCO.0000000000000559.
28. Maschmeyer G, Helweg-Larsen J, Pagano L, Robin C, et al. ECIL guidelines for treatment of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in non-HIV-infected haematology patients. *J Antimicrob Chemother* 2016; 71 (9): 2405-13. doi. 10.1093/jac/dkw158.
29. Ewald H, Raatz H, Boscacci R, Furrer H, et al. Adjunctive corticosteroids for *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with HIV infection. *Cochrane Database Syst Rev* 2015 (4): CD006150. doi. 10.1002/14651858.CD006150.pub2.
30. Bozzette SA, Sattler FR, Chiu J, Wu AW, et al. A controlled trial of early adjunctive treatment with corticosteroids for *Pneumocystis carinii* pneumonia in the acquired immunodeficiency syndrome. California Collaborative Treatment Group. *N Engl J Med* 1990; 323 (21): 1451-7. doi. 10.1056/NEJM199011223232104.
31. Wieruszewski PM, Barreto JN, Frazee E, Daniels CE, et al. Early corticosteroids for *Pneumocystis pneumonia* in adults without HIV are not associated with better outcome. *Chest* 2018; 154 (3): 636-44. doi. 10.1016/j.chest.2018.04.026.
32. Lemiale V, Debrumetz A, Delannoy A, Alberti C, et al. Adjunctive steroid in HIV-negative patients with severe *Pneumocystis pneumonia*. *Respir Res* 2013; 14: 87. doi. 10.1186/1465-9921-14-87.
33. Masur H, Brooks JT, Benson CA, Holmes KK, et al. Prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: Updated Guidelines from the Centers for Disease Control and Prevention, National Institutes of Health, and HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2014; 58 (9): 1308-11. doi. 10.1093/cid/ciu094.

AVISO PARA LOS AUTORES

Medicina Interna de México tiene una nueva plataforma de gestión para envío de artículos. En: www.revisionporpares.com/index.php/MIM/login podrá inscribirse en nuestra base de datos administrada por el sistema *Open Journal Systems* (OJS) que ofrece las siguientes ventajas para los autores:

- Subir sus artículos directamente al sistema.
- Conocer, en cualquier momento, el estado de los artículos enviados, es decir, si ya fueron asignados a un revisor, aceptados con o sin cambios, o rechazados.
- Participar en el proceso editorial corrigiendo y modificando sus artículos hasta su aceptación final.