



Capítulo 12 - Pneumocistosis

Dra. Claudia Frola
Fundación Huésped,
Hospital Juan A. Fernández,
Buenos Aires, Argentina

Dr. Fernando Riera
Sanatorio Allende,
Hospital Córdoba,
Universidad Nacional de Córdoba,
Córdoba, Argentina .

Dr. Silvio Vega
University of South Florida Campus Panamá;
University of Arizona, Tucson.

Prioridad crítica en la Clasificación de la Organización Mundial para la Salud.



Pneumocystis jirovecii

Introducción

Pneumocystis es un género de microorganismos ubicuos distribuidos mundialmente, que infectan a muchos hospederos mamíferos, incluyendo el hombre. Inicialmente identificados como protozoarios (del género *Trypanosomas*, 1909), desde 1988 son reconocidos como un género de hongos, en el phylum *Ascomycotas* basado en análisis de 16s ARN ribosomal. Tienen especificidad de hospederos. La especie que infecta al humano es *Pneumocystis jirovecii*. Puede encontrarse como colonizador y productor de enfermedades.

I. Antecedentes históricos

Pneumocystis se identifica como patógeno humano en la década del 40 cuando se observó en pulmones de un adulto y dos niños desnutridos afectados con neumonitis de células plasmáticas. Para 1952, Vanec y Jirovec reportan cuadros de neumonía de células plasmáticas intersticiales en niños desnutridos.

A mediados del siglo XX, *Pneumocystis* fue reconocido como la causa de



epidemias de neumonía intersticial en niños prematuros y malnutridos en Europa. Para las décadas del 60 y 70, *Pneumocystis* fue reportado como agente importante de neumonías en pacientes con cáncer que recibían quimioterapia. Con la pandemia VIH/SIDA en los 80, las neumonías por PCP aumentaron su frecuencia, produciendo casos graves, siendo la principal causa de muerte en este grupo de pacientes. A pesar que la introducción del tratamiento antirretroviral (TARV) ha disminuido su frecuencia en pacientes que viven con VIH, aún continúa siendo una de las infecciones oportunistas más comunes en este grupo¹.

El agente fue denominado *Pneumocystis jirovecii* (Pj), en honor a Otto Jirovecii, quien lo identificó como una especie exclusiva en humanos y pudo diferenciarlo de *Pneumocystis carinii* (reconocido por Antonio Carinii) que infecta ratas. En la actualidad la neumonía por Pj puede observarse en otros pacientes inmunosuprimidos, como pacientes trasplantados, oncológicos y que utilizan inmunosupresores. También se ha observado como colonizador de una amplia gama de pacientes, incluso trabajadores de la salud, aspecto que requiere consideraciones para evitar la transmisión¹. A pesar de ser reconocido como productor de enfermedad en huéspedes inmunocomprometidos, su patogénesis no está claramente establecida.

II. Biología celular

Estudios filogenéticos han permitido identificar a *Pneumocystis* como un hongo²⁻⁴. Las características propias que diferencian a *Pneumocystis* de otros hongos son:

- Especificidad de especie. *P. jirovecii*, únicamente infecta humanos.
- Ausencia de ergosterol en su pared celular, lo que hace que *P. jirovecii* sea resistente a los antifúngicos comunes (azoles y anfotericina B). Estudios genómicos han demostrado la ausencia de genes enzimáticos que participan de la biosíntesis del ergosterol y se ha demostrado que el colesterol es el esteroles más importante de su pared.
- Pleomorfismo de pared frágil en su forma trófica, a diferencia de las paredes rígidas de otros hongos. En los componentes de la pared



se han encontrado varias glicoproteínas, sin embargo, en el quiste solo se encuentran β -D-glucanos. Las cadenas de mananos y la quitina, no se han observado en *Pneumocystis*.

- Difícil de cultivar in vitro. Probablemente, esto se debe a su interacción específica con el hospedero, que le permite obtener algunos nutrientes en esta relación, fenómenos estos que requieren de más estudios para ser entendidos en su complejidad^{2,3}.

Ciclo de vida

Consiste en una fase asexual y una sexual. *Pneumocystis* puede encontrarse en tres diferentes estadios morfológicos².

- 1- Forma trófica (trofozoito) que puede encontrarse en clusters, es la forma predominante.
- 2- Forma pre-quística (esporozoito).
- 3- Forma quística (quiste) que contiene muchas esporas, denominados como cuerpos intraquísticos.

Reconociendo que estas denominaciones vienen por su hallazgo inicial como parásito, la forma trófica, representa el estado de levadura en los hongos, mientras la forma quística son los ascos (esporas) de los *Ascomycetos*.

La forma trófica es pleomórfica y varía en tamaño de 2-10 milimicras, con pared delgada y flexible. Aparece predominando en el pulmón infectado en forma de clústers o grupos fuertemente adheridos a los neumocitos tipo 1. La mayoría de las formas tróficas son haploides, tienen un núcleo rodeado de organelas citoplasmáticas que incluyen, mitocondrias, aparato de Golgi, retículo endoplásmico y vacuolas. Estos trofozoitos se replican asexualmente por fisión binaria. En la fase sexual, dos trofozoitos pueden unirse y desarrollar una forma quística⁴.

Los quistes tienen forma esférica, con tamaños entre 5–8 μ m, con pared gruesa, lisa y abundante en β -D-glucanos. La forma quística madura contiene unos ocho cuerpos intraquísticos (esporas) precursores de trofozoitos. Se ha demostrado que el quiste es la forma infecciosa, responsable de la transmisión a nuevos hospederos. Después de la inhalación, los quistes llegan al alvéolo donde liberan las esporas que se convierten en formas trófica y comienzan un nuevo ciclo⁵.



III. Transmisión

P. jirovecii es comúnmente encontrado en el pulmón del individuo sano, a quien se considera como reservorio natural. La infección ocurre tempranamente en la vida, y se ha documentado su presencia en niños desde los 3 años. La seroconversión ocurre en una gran parte de los niños desde los 12 meses de edad⁶.

La transmisión se produce a través del aire (forma quística), desde el individuo infectado (no necesariamente enfermo) donde se encuentra, al menos en forma transitoria. El microorganismo no se reproduce, ni puede permanecer vivo por mucho tiempo fuera del hospedero. Dada su especificidad de hospedero, no hay duda que *P. jirovecii* solo se transmite entre humanos⁶.

La presencia de *Pneumocystis* o su ADN en el individuo sano se ha denominado, colonización. Este estado, considerado como “portador”, es encontrado hasta en un 20% de la población sana, en la mayor parte de los casos determina su transmisión. En pacientes VIH positivos la colonización varía entre 10-68%.⁶ Importantes brotes intrahospitalarios han documentado al personal de salud como colonizados, al igual que a familiares y visitantes de los pacientes. Igualmente se ha demostrado la transmisión nosocomial entre pacientes enfermos y pacientes inmunocomprometido⁸. Fuertes evidencias sugieren al personal de salud colonizado como una forma nosocomial de transmisión de la infección.

Evidencias de infección en neonatos, al igual que en animales recién nacidos, indican que la transmisión vertical es otra posible ruta de infección de *Pneumocystis*⁹.

El establecimiento de la enfermedad es determinado por el balance de la exposición a la carga infecciosa y la inmunidad del hospedero, o el estatus inmunológico del hospedero en el caso de la reactivación del paciente colonizado¹⁰. De esta forma, la enfermedad puede presentarse por infección, reactivación o ambas.

IV. Epidemiología

La infección afecta generalmente a individuos con inmunodeficiencias congénitas o adquiridas. Un importante grupo de riesgo son las personas que viven con VIH, pero en los últimos años la población no VIH es un problema creciente; incluyendo los pacientes con uso de esteroides^{11,12}.



- Personas que viven con VIH: *P. jirovecii* afecta en general a individuos que desconocen su serología para VIH, que no buscan atención médica, y que no cumplen o responden al TARV o profilaxis para *Pneumocystis*. Se estima que afecta anualmente a más de 400.000 personas con VIH/SIDA, con una mortalidad de 14%.¹¹ En Estados Unidos de América el porcentaje de personas que viven con VIH dados de alta hospitalaria con PCP disminuyó del 31% al inicio de la epidemia de VIH, al 9% en los años posteriores a la introducción del TARV.¹³ En Latinoamérica la frecuencia de PCP en pacientes VIH positivos oscila entre 6%-55%, porcentaje variable entre los diferentes países según tasas de diagnóstico de la infección VIH y el acceso al TARV.¹⁴
- Personas VIH negativas: Este grupo se ha incrementado en los últimos años¹¹. Se incluyen aquí a individuos con cáncer (más específicamente neoplasias malignas hematológicas), trasplantedados de células hematopoyéticas o de órganos sólidos, en tratamiento por ciertas afecciones inflamatorias o reumatológicas, o afecciones que afecten a la inmunidad mediada por células¹². En el mundo se estima que anualmente afecta a 100.000 personas y con una mortalidad del 50%.¹¹ La mortalidad estaría relacionada a la mayor respuesta inflamatoria que el huésped desarrolla ante la presencia de *Pneumocystis*.¹⁵ Las medicaciones asociadas con riesgo incrementado son el uso de glucocorticoides en el mes previo de la neumonía y otros inmunosupresores¹⁶⁻¹⁸.

V. Diagnóstico

Manifestaciones Clínicas

Se pueden clasificar a las manifestaciones clínicas de la siguiente manera:

- Asintomática (colonización).
- Forma pulmonar (95%).
- Forma extrapulmonar (<2,5%).



Forma asintomática

Más frecuente en personas sin infección por VIH en comparación con aquellos que presentan esta inmunodeficiencia y la ausencia de clínica se describe como un factor predictor independiente de mortalidad^{18,10}.

Tabla 1: Diferencias en la presentación clínica de PCP entre personas con y sin infección por VIH

	VIH (+)	VIH (-)
Enfermedad marcadora de la enfermedad subyacente	Si	Generalmente no
Uso de corticoesteroides previo al diagnóstico de PCP	No	Si
Presentación	Subaguda Progresiva	Aguda
Duración de los síntomas previos al diagnóstico	Prolongada (3 – 5 semanas)	Corta (4 a 5 días)
Hipoxemia	Leve	Frecuentemente severa
Elevación de LDH <ul style="list-style-type: none"> ● Sensibilidad y Especificidad ● Niveles 	Elevada Elevado	Baja Moderados
Líquido del BAL	Elevado número de quistes, pocos neutrófilos	Pocos quistes, muchos neutrófilos.
Mortalidad	17% al 30%	28% al 53% especialmente trasplantados órganos hematopoyéticos

Referencias: (+): positivo; (-) negativo. Adaptado de: Cordonnier et al J Antimicrob Chemother. 2016 Sep;71(9):2379-85.

Forma pulmonar

La neumonía es la forma clínica de presentación más frecuente en los huéspedes inmunocomprometidos. Las personas con infección por VIH generalmente presentan un curso subagudo de la enfermedad, mientras que los inmunocomprometidos por otras causas, presentan una rápida progresión de la misma con un riesgo incrementado de insuficiencia respiratoria y consecuente mayor mortalidad¹⁹.

Aunque los síntomas y signos son inespecíficos, generalmente una triada



acompaña a PCP: disnea progresiva (95%) durante días o semanas, tos no productiva (95%) y fiebre o temperatura subfebril (80%-100%).^{20,21} El paciente puede referir fatiga en actividades habituales que anteriormente realizaba con normalidad. A medida que progresa la enfermedad pueden ser frecuentes la pérdida de peso, la taquipnea y la cianosis. La auscultación pulmonar suele reflejar crepitantes finos, a menudo de forma bilateral, aunque un examen pulmonar normal ocurre en el 50% de los casos²¹.

Forma extrapulmonar

infrecuente y se ha asociado con el uso de profilaxis con pentamidina en aerosol. Puede comprometer cualquier órgano, siendo los ganglios linfáticos el principal sitio extrapulmonar afectado. La vía de diseminación puede ser hematógena, linfática, y también por contigüidad²².

Las características clínicas difieren entre personas con infección por VIH y aquellos con otro tipo de inmunocompromiso (ver Tabla 1). En la mayoría de los casos de PCP en contexto de VIH, la falla se desarrolla gradualmente y su evolución es más favorable. De este modo, las tasas de mortalidad varían de un 10%-20% entre las personas con infección por VIH, a un 30%-60% en la población sin VIH²³. Estas diferencias en las características clínicas se consideran debidas principalmente a una respuesta inmune diferente del huésped¹⁵.

Manifestaciones radiográficas

La radiografía de tórax generalmente evidencia infiltrados intersticiales difusos, simétricos, bilaterales, a menudo perihiliares con patrón en alas de mariposa. Sin embargo, la misma puede ser normal en pacientes con enfermedad temprana y se han informado otros patrones menos comunes, como infiltrados lobares, nódulos pulmonares, neumatoceles, y otros cambios quísticos e incluso presencia de neumotórax²⁴.

La tomografía computada tiene una alta sensibilidad y es muy útil en aquellos pacientes sintomáticos con radiografía de tórax normal. Se destaca por su frecuencia la presencia de un patrón en vidrio esmerilado, aunque su hallazgo no es patognomónico. Por su alto valor predictivo negativo, una tomografía normal hace muy poco probable el diagnóstico de PCP²⁵.



Hallazgos de laboratorio clínico

Si bien ningún examen de laboratorio es específico para diagnóstico de PCP, su alteración contribuye fuertemente a la sospecha diagnóstica:

- Bajos recuentos de CD4: la incidencia de PCP generalmente se desarrolla en personas con infección por el VIH con recuento de linfocitos T CD4+ por debajo de 200 células/mm³.²⁶
- Oxigenación: la presencia de hipoxemia desencadenada con el ejercicio es altamente sugestivo de un diagnóstico de PCP, principalmente en contexto de VIH.²⁷ Así mismo de acuerdo al gradiente alvéolo-arterial de oxígeno (A-aO₂) se puede clasificar en leve (PaO₂=70 mmHg o A-aO₂ <35 mmHg), moderada (A-aO₂=35 y <45 mmHg), o grave (A-aO₂ =45 mmHg).²⁸
- Lactato deshidrogenasa (LDH): antes de un tratamiento antirretroviral eficaz, el 90% de las personas con infección por VIH con PCP presentaban niveles de LDH aumentados. Actualmente se ha intentado relacionar dichos valores con la sobrevida. En este sentido, un aumento de los niveles de LDH, a pesar del tratamiento adecuado, es un signo desfavorable y puede reflejar la gravedad del cuadro.^{19,29} El valor de esta prueba pierde especificidad en los pacientes VIH negativos, donde los valores pueden estar alterados por otros motivos (ej: enfermedad de base)²³.

Diagnóstico Micológico

Métodos Clásicos

En vista de que *Pneumocystis jirovecii* no ha podido cultivarse en medios ordinarios de laboratorio, su detección se basa en observación directa en tejidos y en muestras mediante tinciones o evidencias moleculares de su presencia. En el 2014, Schildgen y colaboradores, reportaron su cultivo en una línea celular (CuFi-8 cell) pero la misma no ha sido popularizada.³⁰

Tinción con Metenamina de plata. Es la técnica más empleada, la cual tiñe en forma efectiva la pared celular del quiste. La tinción de Giemsa modificada. Se utiliza en la observación de otros estadios del hongo. La sensibilidad de



estas tinciones en el esputo inducido varía entre 50%-55%. La mejor muestra es el lavado broncoalveolar, considerada el “*gold standard*” incrementa la sensibilidad. La utilización de tintes fluorescentes o anticuerpos monoclonales marcados con fluoresceína mejora notablemente la observación del hongo.

Tabla 2: Características de las nuevas pruebas diagnósticas en neumonía por *Pneumocystis*

Prueba	Muestras	Ventajas	Desventajas
Métodos Clásicos: Observación Directa. Metenamina plata, azul de toluidina, tinción de Giemsa, Diff-Quik e inmunofluorescencia	Esputo inducido, lavado broncoalveolar, biopsias.	Algunas tienen bajo costo.	Necesita procedimientos invasivos para la obtención de la muestra. Experiencia del laboratorista. Los inmunocomprometidos no VIH, pueden tener carga fúngica menor.
PCR	Gárgaras, esputo inducido, BAL	Se puede utilizar en muestras obtenidas por métodos no invasivos. No requiere laboratorista experimentada. Tiene alta sensibilidad.	No en todos los centros. Puede detectar colonización y también neumonía. Baja especificidad.
(1-3) β - D glucano	Suero	No invasivo, no requiere laboratorista experimentado, Buena Sensibilidad y especificidad dependiendo de la población.	Puede detectar otras infecciones fúngicas. Útil como prueba auxiliar.

Adaptado de: Morris, A., & Norris, K. (2012). Colonization by *Pneumocystis jirovecii* and Its Role in Disease. *Clinical Microbiology Reviews*, 25(2), 297-317. doi: 10.1128/cmr.00013-12

Métodos Modernos^{31,30,32}

- 1-3 B-D-Glucanos. Es un marcador serológico útil de la infección. Se trata de un polisacárido presente en la pared del hongo que se libera durante su crecimiento. Tiene una sensibilidad de 90%-100%. No es específico, ya que puede encontrarse en la aspergilosis y en algunas candidiasis.
- PCR. Una gran cantidad de métodos de amplificación de material genético están apareciendo para el diagnóstico de *Pneumocystis*. Estos métodos, por supuesto, incrementan la sensibilidad de



la identificación. qPCR permite la identificación y cuantificación de *P. jirovecii* en muestras respiratorias y sirve para diferenciar colonización de neumonía y monitorear la eficacia terapéutica.

- La detección de anticuerpos específicos contra la glicoproteína Msg (Glicoproteína Mayor de Superficie), determina la presencia de infección y permite la especificidad de especie. También se encuentra en individuos sanos colonizados.

VII - Tratamiento y Profilaxis

El tratamiento debe iniciarse ante la sospecha clínica/radiológica en contexto de factores de riesgo conocidos. No se debe esperar hasta tener las pruebas confirmatorias.

En los casos leves el tratamiento se puede realizar de forma ambulatoria por vía oral a menos que el paciente presente intolerancia. No existen grandes diferencias en el tratamiento entre los pacientes con o sin infección por VIH^{28,33}.

208

Tratamiento de primera línea para pacientes con o sin infección por VIH es con Trimetoprima-Sulfametoxazol (TMP-SMX) por 21 días.²⁸

- Formas leves y moderadas: TMP 15-20 mg/kg/día y SMX 75-100 mg/kg/día cada 8 horas por vía oral (VO).
- Formas graves: TMP 15-20 mg/kg/día y SMX 75-100 mg/kg/día cada 6-8 horas por vía intravenosa (IV) con pasaje a VO ante mejoría clínica.

Regímenes alternativos de tratamiento en personas con alergia a las sulfas.

Si bien los estudios son limitados, se recomienda el empleo de protocolos de desensibilización para aquellos pacientes con PCP y antecedentes de alergia a sulfas, debido a la escasez de alternativas terapéuticas eficaces.

Enfermedad leve a moderada:

- Atovacuna 750 mg cada 12hs por VO.



- TMS 15 mg/kg/día cada 12hs más dapsona 100 mg/día por VO.
- Primaquina 30 mg/día más clindamicina 600 mg cada 8hs por VO.

Enfermedad moderada a grave:

- Pentamidina 4 mg/kg IV una vez al día durante 60 minutos
- Primaquina 30 mg/día por VO más clindamicina IV 600 mg cada 6hs o 900 mg cada 8hs.

Glucocorticoides

La adición de glucocorticoides al tratamiento ha demostrado mejorar los resultados clínicos y la mortalidad en pacientes VIH positivos con enfermedad moderada a grave. En el caso de los pacientes sin infección por el VIH, los datos sobre el uso de corticoides son más limitados.

La dosis de prednisona debe iniciarse lo antes posible o dentro de las 72 horas posteriores al inicio del tratamiento de *Pneumocystis* de la siguiente manera:

- 40 mg por VO dos veces al día en los días 1 a 5.
- 40 mg por VO todos los días de 6 a 10.
- 20 mg por VO todos los días del 11 al 21.

La metilprednisona por IV puede administrarse al 75% de la dosis de prednisona si no se tolera la VO.

Las personas con infección por VIH sin TARV deben iniciarla cuando sea posible, dentro de las dos semanas posteriores al diagnóstico de *Pneumocystis* o cuando estén suficientemente estables como para comenzar el tratamiento.

Pautas de profilaxis para inmunocomprometidos

Se recomienda profilaxis primaria a:

- Pacientes con neoplasia maligna y que toman dosis de glucocorticoides mayores de 20 mg diarios durante un mes o más.
- Pacientes que han recibido terapias supresoras de la médula ósea o terapias antineoplásicas.
- Pacientes con trasplante de células hematopoyéticas o de órganos sólidos.



- Personas que viven con VIH con recuentos de CD4 <200 células/mm³. Considerar a las personas que tienen un porcentaje de células CD4 <14%.

TMP-SMX es el fármaco de primera línea, y se debe administrar 1 comprimido de doble concentración día de por medio o 1 comprimido de simple concentración por VO por día. Las personas que reciben pirimetamina-sulfadiazina para el tratamiento o la supresión de la toxoplasmosis no requieren profilaxis adicional para la PCP.

Para las personas con alergia a las sulfas, la profilaxis recomendada incluye alguno de los siguientes regímenes:

- Dapsona 100 mg/día VO.
- Dapsona 50 mg/día VO con pirimetamina 50 mg más leucovorina 25 mg por VO semanalmente.
- Dapsona 200 mg más pirimetamina 75 mg más leucovorina 25 mg por VO semanalmente.
- Atovacuona 1500 mg/día por VO.
- Atovacuona 1500 mg más pirimetamina 25 mg más leucovorina 10 mg por VO diariamente.
- Pentamidina en aerosol 300 mg mensuales a través del nebulizador Respigard II.

VIII – Prevención de la transmisión de *Pneumocystis* relacionada a la atención médica

A pesar de los datos y los conocimientos obtenidos de los estudios de brotes de PCP, el desarrollo y la implementación de recomendaciones integrales para la prevención de la transmisión de *P. jirovecii* relacionada con la atención médica se han retrasado³⁴. El uso prudente de las precauciones para evitar la transmisión deben garantizarse para lograr este objetivo. Las medidas disponibles se justifican en el contexto de lo que se sabe actualmente sobre la compleja biología y epidemiología de *P. jirovecii*. A partir de ahí, se pueden deducir estrategias de prevención gradual y práctica para equilibrar los esfuerzos, los costos y las consecuencias negativas de las precauciones de aislamiento con



el efecto beneficioso de prevenir la transmisión de *P. jirovecii* relacionada con la atención médica y el desarrollo de la PCP.³⁵ (Tabla 3)

Tabla 3. *Pneumocystis jirovecii* en el hospital.

Hospitalizar a los pacientes con PCP en habitación individual y utilizar máscara quirúrgica para el transporte de este fuera de la habitación.
Identificar a los contactos directos recientes en riesgo de PCP y si es necesario considerar quimioprofilaxis.
Si se encuentran casos secundarios nuevos con nexo epidemiológico monitorear la aparición de nuevos casos.
En situaciones de casos relacionados (>3) se puede considerar utilizar quimioprofilaxis. Si es factible tipificar molecularmente a los aislamientos de <i>Pneumocystis</i>

Adaptado de: de Boer et al. prevention. Transpl Infect Dis. 2018 Oct;20(5):e 12942.



Bibliografía

1. Calderón Sandubete E, de Armas Rodríguez Y, Capó de Paz V. *Pneumocystis jirovecii*: cien años de historia [Pneumocystis jirovecii: one hundred years of history]. *Rev Cubana Med Trop*. 2011 May-Aug;63(2):97-116. Spanish. PMID: 23437517.
2. Edman JC, Kovacs JA, Masur H, Santi DV, Elwood HJ, Sogin ML. Ribosomal RNA sequence shows *Pneumocystis carinii* to be a member of the fungi. *Nature*. 1988 Aug 11;334(6182):519-22. doi: 10.1038/334519a0.
3. Stringer SL, Stringer JR, Blase MA, Walzer PD, Cushion MT. *Pneumocystis carinii*: sequence from ribosomal RNA implies a close relationship with fungi. *Exp Parasitol*. 1989 May;68(4):450-61. doi: 10.1016/0014-4894(89)90130-6.
4. Ma L, Cissé OH, Kovacs JA. A Molecular Window into the Biology and Epidemiology of *Pneumocystis* spp. *Clin Microbiol Rev*. 2018 Jun 13;31(3):e00009-18. doi: 10.1128/CMR.00009-18.
5. Skalski JH, Kottom TJ, Limper AH. Pathobiology of *Pneumocystis pneumonia*: life cycle, cell wall and cell signal transduction. *FEMS Yeast Res*. 2015 Sep;15(6):fov046. doi: 10.1093/femsyr/fov046.
6. Calderon EJ. Epidemiology of *Pneumocystis* infection in human. *J Mycol Medic* 2009 dec; 19(4):270-75. doi: 10.1016/j.mycmed.2009.08.001
7. Nevez G, Chabé M, Rabodonirina M, Virmaux M, Dei-Cas E, Hauser PM, Totet A. Nosocomial *Pneumocystis jirovecii* infections. *Parasite*. 2008 Sep;15(3):359-65. doi: 10.1051/parasite/2008153359.
8. Schmoltd S, Schuegger R, Wendler T, Huber I, Söllner H, Hogardt M, et al. Molecular evidence of nosocomial *Pneumocystis jirovecii* transmission among 16 patients after kidney transplantation. *J Clin Microbiol*. 2008 Mar;46(3):966-71. doi: 10.1128/JCM.02016-07.
9. Montes-Cano MA, Chabe M, Fontillon-Alberdi M, de-Lahorra C, Respaldiza N, Medrano FJ, Varela JM, Dei-Cas E, Calderon EJ. Vertical transmission of *Pneumocystis jirovecii* in humans. *Emerg Infect Dis*. 2009 Jan;15(1):125-7. doi: 10.3201/eid1501.080242.
10. Alanio A, Bretagne S. *Pneumocystis jirovecii* detection in asymptomatic patients: what does its natural history tell us? *F1000Res*. 2017 May 23;6:739. doi: 10.12688/f1000research.10619.1.
11. Gaffi - Global Action Fund for Fungal Infections. *Fungal Disease Frequency (website)*, 2019. Disponible en: <https://www.gaffi.org/why/fungal-disease-frequency/>
12. Roux A, Canet E, Valade S, Gangneux-Robert F, Hamane S, Lafabrie A, et al. *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with or without AIDS, France. *Emerg Infect Dis*. 2014 Sep;20(9):1490-7. doi: 10.3201/eid2009.131668.
13. Kelley CF, Checkley W, Mannino DM, Franco-Paredes C, Del Rio C, Holguin F. Trends in hospitalizations for AIDS-associated *Pneumocystis jirovecii* Pneumonia in the United States (1986 to 2005). *Chest*. 2009 Jul;136(1):190-197. doi:



- 10.1378/chest.08-2859.
14. Calderón EJ, de Armas Y, Panizo MM, Wissmann G. *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in Latin America. A public health problem? *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2013 Jun;11(6):565-70. doi: 10.1586/eri.13.41.
 15. 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 Nov;140(5):1204-9. doi: 10.1164/ajrccm/140.5.1204.
 16. Fillatre P, Decaux O, Jouneau S, Revest M, Gacouin A, Robert-Gangneux F, et al. Incidence of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia among groups at risk in HIV-negative patients. *Am J Med*. 2014 Dec;127(12):1242.e11-7. doi: 10.1016/j.amjmed.2014.07.010.
 17. Rey A, Losada C, Santillán J, Fiorentini F, Schiaffino M, Peroni HJ, et al. Comparación de infecciones por *Pneumocystis jirovecii* en pacientes con y sin diagnóstico de infección por VIH [Pneumocystis jirovecii infection in patients with and without HIV: A comparison]. *Rev Chilena Infectol*. 2015 Apr;32(2):175-80. Spanish. doi: 10.4067/S0716-10182015000300006.
 18. Bienvenu AL, Traore K, Plekhanova I, Bouchrik M, Bossard C, Picot S. *Pneumocystis pneumonia* suspected cases in 604 non-HIV and HIV patients. *Int J Infect Dis*. 2016 May;46:11-7. doi: 10.1016/j.ijid.2016.03.018.
 19. Salzer HJF, Schäfer G, Hoeningl M, Günther G, Hoffmann C, Kalsdorf B, et al. Clinical, Diagnostic, and Treatment Disparities between HIV-Infected and Non-HIV-Infected Immunocompromised Patients with *Pneumocystis jirovecii* Pneumonia. *Respiration*. 2018;96(1):52-65. doi: 10.1159/000487713.
 20. Kales CP, Murren JR, Torres RA, Crocco JA. Early predictors of in-hospital mortality for *Pneumocystis carinii* pneumonia in the acquired immunodeficiency syndrome. *Arch Intern Med*. 1987 Aug;147(8):1413-7. PMID: 3115209.
 21. Luks AM, Neff MJ. *Pneumocystis jirovecii* pneumonia. *Respir Care*. 2007 Jan;52(1):59-63. PMID: 18330040.
 22. Ng VL, Yajko DM, Hadley WK. Extrapulmonary pneumocystosis. *Clin Microbiol Rev*. 1997 Jul;10(3):401-18. doi: 10.1128/CMR.10.3.401.
 23. Cordonnier C, Cesaro S, Maschmeyer G, Einsele H, Donnelly JP, Alanio A, et al; Fifth European Conference on Infections in Leukemia (ECLIL-5), a joint venture of The European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT), The European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC), the Immunocompromised Host Society (IHS) and The European Leukemia-Net (ELN). *Pneumocystis jirovecii* pneumonia: still a concern in patients with haematological malignancies and stem cell transplant recipients. *J Antimicrob Chemother*. 2016 Sep;71(9):2379-85. doi: 10.1093/jac/dkw155.
 24. Tasaka S. *Pneumocystis Pneumonia in Human Immunodeficiency Virus-infected Adults and Adolescents: Current Concepts and Future Directions*. *Clin Med Insights Circ Respir Pulm Med*. 2015 Aug 12;9(Suppl 1):19-28. doi: 10.4137/



CCRPM.S23324.

25. Hidalgo A, Falcó V, Mauleón S, Andreu J, Crespo M, Ribera E, Pahissa A, Cáceres J. Accuracy of high-resolution CT in distinguishing between *Pneumocystis carinii* pneumonia and non-*Pneumocystis carinii* pneumonia in AIDS patients. *Eur Radiol.* 2003 May;13(5):1179-84. doi: 10.1007/s00330-002-1641-6.
26. Huang L, Morris A, Limper AH, Beck JM; ATS *Pneumocystis* Workshop Participants. An Official ATS Workshop Summary: Recent advances and future directions in pneumocystis pneumonia (PCP). *Proc Am Thorac Soc.* 2006 Nov;3(8):655-64. doi: 10.1513/pats.200602-015MS.
27. Huang L. Clinical presentation and diagnosis of *Pneumocystis pneumonia* in HIV-infected patients. In: Walzer P, editor. *Pneumocystis pneumonia*. 3a ed. Marcel and Dekker. 2005, p349-406.
28. Panel on Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. 2023. Disponible en: <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/hiv-clinical-guidelines-adult-and-adolescent-opportunistic-infections/whats-new>
29. Zaman MK, White DA. Serum lactate dehydrogenase levels and *Pneumocystis carinii* pneumonia. Diagnostic and prognostic significance. *Am Rev Respir Dis.* 1988 Apr;137(4):796-800. doi: 10.1164/ajrccm/137.4.796.
30. Schildgen V, Mai S, Khalfaoui S, Lüsebrink J, Pieper M, et al. *Pneumocystis jirovecii* can be productively cultured in differentiated CuFi-8 airway cells. *mBio.* 2014 May 13;5(3):e01186-14. doi: 10.1128/mBio.01186-14.
31. Song Y, Ren Y, Wang X, Li R. Recent Advances in the Diagnosis of *Pneumocystis Pneumonia*. *Med Mycol J.* 2016;57(4):E111-E116. doi: 10.3314/mmj.16-00019.
32. Morris A, Norris KA. Colonization by *Pneumocystis jirovecii* and its role in disease. *Clin Microbiol Rev.* 2012 Apr;25(2):297-317. doi: 10.1128/CMR.00013-12.
33. Maertens J, Cesaro S, Maschmeyer G, Einsele H, Donnelly JP, Alanio A, et al; 5th European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL-5), a joint venture of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT), the European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC), the Immunocompromised Host Society (ICHS) and the European Leukemia-Net (ELN). ECIL guidelines for preventing *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with haematological malignancies and stem cell transplant recipients. *J Antimicrob Chemother.* 2016 Sep;71(9):2397-404. doi: 10.1093/jac/dkw157.
34. Yiannakis EP, Boswell TC. Systematic review of outbreaks of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia: evidence that *P. jirovecii* is a transmissible organism and the implications for healthcare infection control. *J Hosp Infect.* 2016 May;93(1):1-8. doi: 10.1016/j.jhin.2016.01.018.



35. de Boer MGJ, Walzer PD, Mori S. Healthcare related transmission of *Pneumocystis pneumonia*: From key insights toward comprehensive prevention. *Transpl Infect Dis*. 2018 Oct;20(5):e12942. doi: 10.1111/tid.12942.
36. Hernández-Morales MR, Mancilla-Hernández E. Eficacia y seguridad de dos esquemas de desensibilización a trimetoprima con sulfametoxazol en pacientes positivos a VIH [The efficacy and safety of two schemes of desensitization to trimethoprim-sulfamethoxazole in HIV-positive patients]. *Rev Alerg Mex*. 2020 Jul-Sep;67(3):237-244. Spanish. doi: 10.29262/ram.v67i3.745.

