

Neumonía por *Pneumocystis jirovecii* en pacientes con VIH

Arturo Cortés-Télles,* ✉ Fortunato Juárez Hernández,† Ericka Sagrario Peña Mirabal‡

*Departamento de Neumología Clínica, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas (INER);

†Departamento de Imagenología, INER; ‡Departamento de Anatomía Patológica, INER.

Trabajo recibido: 05-V-2011; aceptado: 16-VI-2011

RESUMEN. La neumonía por *Pneumocystis jirovecii* se mantiene como una de las infecciones oportunistas que define con mayor frecuencia al síndrome de inmunodeficiencia adquirida, sobre todo en países con bajo ingreso económico, bajo estrato social y sin acceso universal a la terapia antirretroviral altamente activa o de gran actividad. Es una condición clínica que se manifiesta de forma insidiosa y progresiva habitualmente en un período de 2 a 4 semanas. Este aspecto favorece, en casos aislados, el desarrollo de insuficiencia respiratoria rápidamente progresiva que requiere el apoyo de ventilación mecánica y manejo en la unidad de cuidados intensivos. Avances tecnológicos han permitido reconocer de forma oportuna al microorganismo. Del mismo modo, se han identificado con mayor certeza las características biológicas, el espectro de presentación clínica, la presentación por imagen y el tratamiento. Por lo tanto, se requiere mantener un conocimiento constante sobre la evolución de la enfermedad.

Palabras clave: Neumonía, *Pneumocystis jirovecii*, virus de inmunodeficiencia humana, tratamiento.

ABSTRACT. *Pneumocystis jirovecii* pneumonia remains one of the opportunistic infections that most often defines the acquired immunodeficiency syndrome, particularly in countries with low income, low socioeconomic status and without universal access to highly active antiretroviral therapy. It's a clinical condition that occurs usually in an insidious manner and progresses over a period of 2 to 4 weeks. This point can promote, in isolated cases, to develop rapidly progressive acute respiratory failure requiring mechanical ventilatory support and management in the intensive care unit. Advances in technology have allowed us to recognize the organism in a timely manner. Also, biological characteristics have been identified with greater certainty, as well as, the spectrum of clinical and radiological presentation and treatment. Therefore, it is required to maintain a constant awareness of the evolution of this disease.

Key words: Pneumonia, *Pneumocystis jirovecii*, human immunodeficiency virus, treatment.

INTRODUCCIÓN

A pesar de los avances en el conocimiento, diagnóstico y tratamiento de las infecciones oportunistas (IO) en los pacientes infectados con el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), se mantienen como la causa principal que define al síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) en países subdesarrollados.¹ La Organización Mundial de la Salud (OMS), ha informado sobre los avances en el acceso a la terapia antirretroviral altamente activa o de gran actividad (TARAA o TARGA) en los países en desarrollo; no obstante, hasta un 70% de los pacientes con VIH carecen del tratamiento. Además, se ha observado que en áreas geográficas con recursos limitados en el diagnóstico y tratamiento, las IO favorecen mayor tiempo de estancia hospitalaria y aumentan el costo total de atención médica con elevada mortalidad.^{2,3}

Clínicamente es complicado discernir entre potenciales microorganismos oportunistas causales de un evento agudo, dado que pueden manifestarse bajo el mismo

síndrome clínico y favorecer un rápido deterioro de la función orgánica. Por lo tanto, es una prioridad realizar un abordaje diagnóstico oportuno, adecuado y efectivo en este grupo de pacientes.⁴ El retraso en cualesquiera de estos apartados se asocia con una elevada frecuencia de la mortalidad en pacientes con VIH.^{5,6} Cotidianamente, estos antecedentes justifican el inicio de un tratamiento empírico con base en la epidemiología local enfocado a la cobertura de las posibilidades etiológicas.

Debido a la constante generación de información médica relacionada con la neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (PJP) en pacientes con VIH, es necesario mantener constancia en el conocimiento de este microorganismo.

ASPECTOS HISTÓRICOS

A principios del siglo XX, Chagas identificó nuevos organismos en el tejido pulmonar de cobayos infectados con *Trypanosoma cruzi*. En 1910, Antonio Carini observó microorganismos morfológicamente similares a los

Este artículo puede ser consultado en versión completa en <http://www.medigraphic.com/neumologia>

descritos por Chagas en pulmones de ratas infectadas con *Trypanosoma lewisi*, definiéndolos como un nuevo tipo de *Trypanosoma*. Sin embargo, fue en 1912 cuando Delanoe y Delanoe reprodujeron el trabajo de Carini, ratificando la presencia de un nuevo microorganismo al cual le nombraron *Pneumocystis* por su tropismo hacia el tejido pulmonar y *carinii* en honor a quien previamente lo identificó.⁷ No obstante, en 1976 Frenkel identificó diferencias fenotípicas entre diversas especies de *Pneumocystis*, proponiendo por primera vez que la especie capaz de generar un proceso infeccioso en el ser humano debía ser nombrado como *Pneumocystis jirovecii* (*P. jirovecii*) en honor a los hallazgos informados previamente por Jirovec.^{8,9}

La nomenclatura no tuvo la aceptación esperada. Gracias al avance tecnológico se logró reconocer mediante análisis genómicos que el subtipo *carinii* afecta principalmente ratas inmunodeprimidas, en tanto el *jirovecii* compromete específicamente a los seres humanos.^{10,11} Recientemente se ha identificado que el *Pneumocystis* es un microorganismo micótico atípico que se caracteriza por: 1) una incapacidad para ser aislado en medio de cultivo para hongos *in vitro*, 2) tiene respuesta a fármacos antiparasitarios como trimetoprim/sulfametoxazol y/o pentamidina y 3) la pared celular contiene colesterol en lugar de ergosterol, motivo por el cual es resistente a la anfotericina B.⁷

BIOLOGÍA E INMUNOPATOGENESIS

En la actualidad no se ha podido generar un ambiente favorable para cultivar *in vitro* especies de *P. jirovecii*. La microscopía electrónica se mantiene como la técnica diagnóstica que permite identificar la ultraestructura del microorganismo en sus formas de presentación: 1) trofozoito y 2) quiste. El trofozoito mide entre 1 y 4 μm , predomina con una relación de 15 a 1 sobre la forma quística durante la fase infectante. Por otro lado, el quiste mide entre 8 y 12 μm en su forma madura, además, contiene en su interior alrededor de 8 núcleos intraquísticos capaces de generar nuevos trofozoitos con la ruptura del mismo.¹² El *P. jirovecii* reside casi exclusivamente en la superficie alveolar, donde posiblemente mantiene su existencia extracelular nutriéndose de líquido alveolar y otras células.¹³ Se ha identificado al beta-1,3-glucan como el principal componente de la pared del *P. jirovecii*. Es el responsable, al menos en parte, de la respuesta inflamatoria pulmonar en el huésped infectado.¹⁴

Al desarrollarse el proceso infeccioso, la adherencia del trofozoito al epitelio alveolar se facilita con la presencia de fibronectina, vitronectina y receptores de manosa, desencadenando una serie de vías inflamatorias selectivas de kinasas que resultan en la quimiotaxis de

neutrófilos, macrófagos alveolares, linfocitos T CD4+ para contrarrestar la agresión.¹⁵ Aunque en ausencia de un reconocimiento y control adecuado del microorganismo, función desempeñada por los linfocitos T CD4+ y macrófagos alveolares, se genera una respuesta inflamatoria no controlada culminando en la génesis de daño alveolar difuso con alteraciones en el intercambio gaseoso y en casos graves, desarrollo de insuficiencia respiratoria aguda.¹⁶ La principal citocina involucrada en el desarrollo del proceso inflamatorio es el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α). Esta citocina tiene la capacidad de estimular la producción de otras citocinas y quimiocinas incluyendo IL-8 e interferón gamma (IFN- γ), de igual forma reclutar células para fortalecer la respuesta inflamatoria. El estímulo no controlado favorece la liberación de proteasas, proteínas catiónicas y oxidantes capaces de lesionar el tejido pulmonar.¹⁷

EPIDEMIOLOGÍA

El inicio de la epidemia del SIDA modificó la prevalencia de la PJP hasta un total de 20 casos por 100 personas/año para los pacientes con recuento celular CD4 < 200 células/ μL . Esta asociación permite conocer al número absoluto de CD4 como el principal factor de riesgo para desarrollar un proceso infeccioso por *P. jirovecii*. Aproximadamente entre 90 y 95% de los casos de PJP ocurren en adolescentes y adultos cuyo recuento celular CD4 es menor a 200 células/ μL o 15% del total de células T.¹⁴ Sin embargo, entre 10 y 15% de los casos ocurren en pacientes con recuento celular mayor a 200 células/ μL .¹⁸ Otros factores de riesgo como edad, sexo, raza y transmisión del VIH no han logrado reproducirse para ser considerados de importancia en la evaluación de los pacientes.¹⁹ Se ha estimado que hasta un 75% de los pacientes con SIDA desarrollarán un evento de PJP durante la vida.

Con la introducción del TARAA o TARGA, la incidencia de PJP ha disminuido durante la última década, sin embargo, se mantiene como la IO que define al SIDA principalmente en países en desarrollo sin acceso universal al tratamiento, donde permanece como una causa elevada de morbilidad y mortalidad.^{10,19} Entre los grupos de pacientes que afecta con mayor frecuencia están: 1) pacientes que desconocen el estado serológico de la infección por VIH, 2) aquellos que no tienen acceso a servicios médicos y 3) en quienes no tienen una adherencia a TARAA y/o que no siguen un régimen de profilaxis antimicrobiana.^{4,20} Cabe destacar que actualmente se está documentando la infección por *P. jirovecii* de forma constante en regiones donde era considerado un patógeno raro (África Subsahariana).¹⁴

Durante varios años se consideraba a la enferme-

dad como resultado de reactivar una infección latente bajo un ambiente propicio de inmunosupresión.²¹ En la actualidad, existe evidencia de la transmisión persona a persona, así como la adquisición a través del medio ambiente.²²

MICROBIOLOGÍA E HISTOLOGÍA

Desde el punto de vista microbiológico *P. jirovecii* no puede aislarse *in vitro*. Además, únicamente se logra confirmar la presencia del microorganismo en muestras de origen pulmonar (esputo inducido, lavado broncoalveolar o biopsia pulmonar). La broncoscopia con lavado broncoalveolar proporciona el diagnóstico hasta en 90% de los casos.

En los cortes histológicos teñidos con hematoxilina y eosina, la infección se caracteriza por presentar inflamación crónica moderada del parénquima pulmonar, hiperplasia de neumocitos tipo II, asociado a exudado espumoso intraalveolar, eosinofílico, este exudado se encuentra rodeado de puntos basofílicos que corresponden a organismos unicelulares que presentan formas de ascas o quistes que miden de 4 a 8 micras, en tanto los trofozoitos miden de 2 a 4 micras. Este exudado puede ser focal o difuso, dependiendo de la gravedad de la infección. La tinción con ácido periódico de Schiff lo hace más evidente.

En el análisis citológico del lavado o cepillado bronquial pueden identificarse los trofozoitos utilizando la tinción de Papanicolaou modificado, Wright-Giemsa o Gram-Weigert, mientras que los quistes son identificados utilizando la tinción de metenamina de plata,

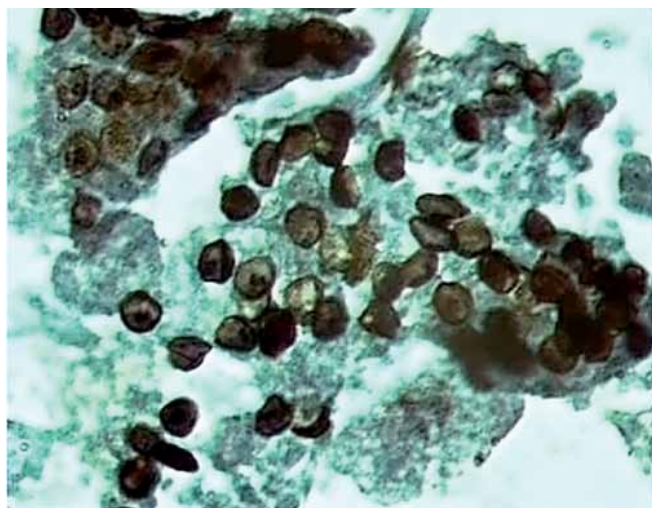


Figura 1A. Formas típicas de *Pneumocystis jirovecii* en una muestra de lavado broncoalveolar teñidas bajo la técnica de Grocott. 40x.

azul de toluidina, blanco de calcoflour, violeta cresylo o grocott (figura 1A).^{7,14,22} Hoy, la técnica de anticuerpos monoclonales marcados con fluoresceína es considerada el estándar de oro para el diagnóstico de PJP (figuras 1B y 1C).⁷

CUADRO CLÍNICO Y DIAGNÓSTICO

Habitualmente los síntomas se presentan de forma subaguda e insidiosa (3 a 4 semanas de evolución); no obstante, existen reportes de enfermedad aguda con rápida progresión.¹⁰ Con mayor frecuencia manifiestan



Figura 1B. Positividad de inmunohistoquímica con reforzamiento de la pared sin evidencia de trofozoito. IHQ 100x.

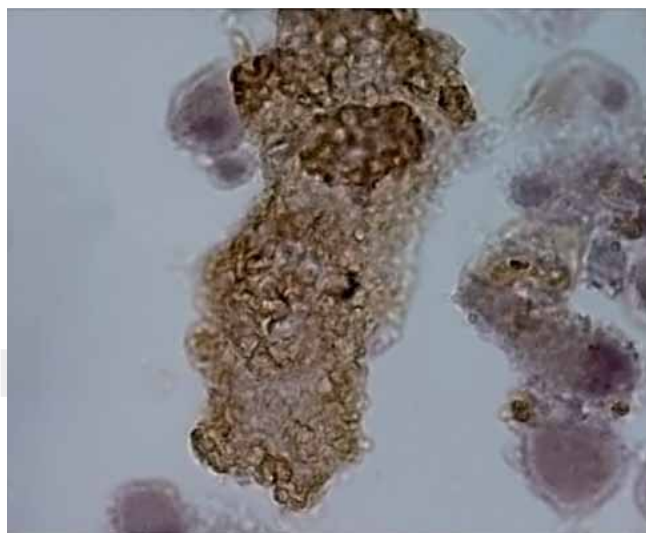


Figura 1C. Se muestran quistes agrupados y fragmentos de paredes dispersas. IHQ40x.

fiebre, tos no productiva gradualmente progresiva y disnea.^{10,14,22} La presencia clínica de disnea con inicio súbito y dolor torácico de tipo pleurítico nos obliga a descartar la presencia de neumotórax, aspecto clínico que ha sido reportado como manifestación inicial con una frecuencia entre 2 y 4%.^{7,22} Entre los hallazgos a la exploración física destacan la presencia de crepitantes finos, taquicardia, taquipnea, aunque puede ser irrelevante en un 50% de los casos.^{7,14,22} Los casos graves se asocian con insuficiencia respiratoria rápidamente progresiva y casi siempre requieren de apoyo en la Unidad de Cuidados Intensivos.^{21,22}

La medición del nivel sérico de lactato deshidrogenasa (LDH) es muy sensible para identificar a los pacientes con sospecha de PJP; si bien, la especificidad reportada es muy baja (47%).²³ Se ha informado que hasta un 90% tiene elevado el nivel de LDH, pero no se ha generado un nivel de cohorte universal con adecuada sensibilidad y especificidad para su diagnóstico.^{10,14} Por tanto, el valor sérico de LDH para el diagnóstico de PJP no debe ser sobreestimado. Entre las herramientas diagnósticas complementarias más recientes, el análisis sérico de beta-1.3-glucan proporciona el apoyo para identificar un proceso neumónico relacionado con *P. jirovecii*, sobre todo en casos graves con alta sospecha clínica. Además, se han sugerido puntos de cohorte diagnóstico (valor sérico entre 30 y 60 pg/mL) con valores predictivos positivo y negativo adecuados.^{24,25}



Figura 2A. Placa simple de tórax en PA donde se observa patrón en vidrio deslustrado generalizado con zonas de hiperclaridad hacia las regiones de los lóbulos superiores.

CARACTERÍSTICAS RADIOLÓGICAS

El patrón radiológico es amplio, es frecuente la presencia de opacidades nodulares con distribución intersticial, mayormente localizados a nivel perihiliar y que pueden presentarse diseminados de manera bilateral (figura 2A). Hallazgos menos frecuentes incluyen consolidaciones lobares, neumatoceles (10% de los casos), presencia de neumotórax e incluso radiografías normales hasta en un 30% de los casos.²⁶

En casos con sospecha de PJP y una radiografía simple del tórax normal es mandatorio realizar una tomogra-



Figura 2B. TAC de tórax con ventana de parénquima pulmonar a nivel de los lóbulos superiores, en donde se aprecia vidrio deslustrado así como múltiples imágenes quísticas y engrosamiento de los septos interlobulillares.



Figura 2C. TAC de tórax con ventana de parénquima pulmonar donde se visualiza la presencia de vidrio deslustrado bilateral.

fía de alta resolución del tórax, pues puede visualizarse la presencia de opacidades en vidrio deslustrado y/o lesiones quísticas (10 a 34% de los casos) (figuras 2B y 2C). Es rara la presencia de derrame pleural y adenomegalias.²⁷ Pacientes que reciben pentamidina en aerosol tienen mayor riesgo de presentar enfermedad en lóbulos superiores, formación de quistes y neumotórax.^{7,10,14,22}

TRATAMIENTO

El esquema primario de elección para el tratamiento de PJP, independientemente de la gravedad, es el trimetoprin/sulfametoxazol (TMP/SMX).⁷ Es el fármaco más efectivo, barato y disponible para el tratamiento, tanto en presentación oral como intravenosa.¹⁰ La duración recomendada para el tratamiento es por 21 días, seguido de profilaxis secundaria.¹⁴ En algunos casos se pueden manifestar reacciones adversas, habitualmente en las primeras dos semanas de tratamiento. En caso de que sean manifestadas pueden emplearse esquemas alternos para el tratamiento de PJP (tabla 1).^{7,22} Se ha descrito que la principal causa por la que falla un tratamiento y/o profilaxis con TMP/SMX es debido a una mutación en la enzima dihidropteroato sintetasa (DHPS), sin que se haya confirmado con precisión esta asociación.²⁸

La administración de corticosteroides al inicio del tratamiento de PJP disminuye la probabilidad de insuficiencia respiratoria, deterioro en el estado de oxigenación y fallecimiento en pacientes con neumonía moderada o

grave. En la actualidad, valores de oxigenación obtenidos a nivel del mar (PaO_2 menor a 70 mmHg y gradiente alveoloarterial de oxígeno mayor a 35) son empleados como referencia para el inicio del tratamiento.²² Cabe destacar que no se ha observado un beneficio del tratamiento con corticosteroides en casos con alteraciones en el intercambio gaseoso menos graves o en aquellos pacientes que comienzan el tratamiento antiinflamatorio en un plazo mayor a 72 horas de haber iniciado el tratamiento anti-PJP.¹⁰ El esquema recomendado para los pacientes que reúnen los criterios se basa en prednisona 40 mg dos veces por día durante 5 días, luego 40 mg por día en los días 6 a 11, finalmente 20 mg por día en los días 12 a 21 y suspender.^{22,29}

Hasta un 16% de los pacientes con PJP que ingresan a sala de hospitalización en países desarrollados requieren de manejo en la unidad de cuidados intensivos, de éstos hasta un 13% con apoyo de ventilación mecánica invasiva, asociación terapéutica con una mortalidad reportada del 54%. Este grupo de pacientes casi siempre mantiene la característica de desconocer su estado serológico o uso inadecuado de profilaxis antimicrobiana.³⁰ Además, el desarrollo de sepsis grave se relaciona con una importante causa de mortalidad a 28 días HR 3.13 (IC 95%, 1.21-8.07) y a 6 meses HR 3.35 (IC 95%, 1.42-7.86).³¹

Aquellos casos que evolucionan hacia la mejoría desarrollan nuevas opacidades en la radiografía del tórax empeorando el curso clínico, esto debe hacernos sos-

Tabla 1. Esquemas de tratamiento para los casos de neumonía por *P. jirovecii*.

Fármaco	Dosis	Vía de administración	Efectos adversos	Comentarios
Trimetoprin con sulfametoxazol	15-20 mg/kg y 75-100 mg/kg en dosis divididas 3 ó 4 veces por día	Oral o intravenosa	Citopenias, reacciones en piel (necrólisis tóxica epidérmica) Hepatitis, pancreatitis, hiperkalemia, insuficiencia renal	Contraindicado en caso confirmado de alergia a sulfas Esquema de primera elección
Primaquina con clindamicina	30 mg diarios y 600 mg tres veces al día	Oral	Fiebre, neutropenia, rash, metahemoglobinemia	Contraindicado en caso de DG6FD* Esquema de segunda elección
Atovacuona	750 mg dos veces al día	Oral	Rash, hepatitis, fiebre, alteraciones gastrointestinales	Aumento en la disponibilidad con alimentos ricos en grasas Esquema alterno
Pentamidina	4 mg/kg por día ó 600 mg por día	Intravenoso o aerosol	Hipotensión, arritmias cardíacas (torsades de pointes), hipercalemia, hipocalcemia, insuficiencia renal, pancreatitis, hepatitis, neutropenia	Esquema alterno en casos moderados a graves

* DG6FD: Deficiencia de glucosa 6-fosfato deshidrogenasa.

Tabla 2. Esquemas sugeridos para la profilaxis contra *P. jirovecii*.

	Medicamento	Dosis	Vía de administración	Comentarios
Primera elección	Trimetoprin + sulfametoxazol	80-160/400 - 800 mg por día	Oral o intravenoso	Contraindicado en casos de alergias a sulfas
	Trimetoprin + sulfametoxazol	160/800 mg 3 veces por semana	Oral o intravenoso	Contraindicado en casos de alergias a sulfas
Esquema alternativo	Dapsona	100 mg al día	Oral	Contraindicado en caso de DG6FD* Posible reacción cruzada con sulfas
	Dapsona + Pirimetamina	50 mg al día + 50 mg por semana con leucovorin 25 mg cada semana	Oral	Contraindicado en caso de DG6FD* Posible reacción cruzada con sulfas
	Atovacuna	750 mg dos veces por día	Oral	Aumento en la disponibilidad con alimentos ricos en grasas
	Pentamidina	300 mg mensuales	Aerosol	Administrarlo en decúbito para lograr una mejor distribución

* DG6FD: Deficiencia de glucosa 6-fosfato deshidrogenasa.

pechar la presencia de otra infección oportunista sobreagregada, principalmente citomegalovirus (CMV). Esta sospecha se basa en las descripciones del CMV como coinfectante reportándose con una frecuencia del 75% de los casos.³² Además, siempre debemos mantener bajo sospecha la asociación descrita en aquellos pacientes que reciben corticosteroides, dado que se ha postulado un mayor estado de inmunosupresión y es más latente la reactivación de un proceso infeccioso por CMV.³³

Todos los pacientes infectados con el VIH incluyendo mujeres embarazadas que presenten un recuento celular de CD4 menor a 200 células/ μ L, un porcentaje menor al 15% del recuento total de CD4 o candidiasis orofaríngea deben recibir profilaxis para *P. jirovecii*.^{7,14} El fármaco de elección es el TMP/SMX, la tasa de protección alcanza entre 89-100% utilizando la dosis recomendada.⁷ Este medicamento tiene efecto dual, ya que es útil en la prevención de otras infecciones en pacientes con VIH (toxoplasmosis cerebral).¹⁰ Los esquemas alternos se describen en la tabla 2. Tanto la profilaxis primaria o secundaria pueden ser suspendidas de manera segura, siempre y cuando mantengan niveles de CD4 mayor a 200 células/ μ L durante tres meses consecutivos.³⁴

Agradecimientos

Los autores agradecen al Ing. Baltazar Cortés Téllez por su apoyo en la edición de las imágenes presentadas en el manuscrito.

REFERENCIAS

- Hull MW, Phillips P, Montaner JS. *Changing global epidemiology of pulmonary manifestations of HIV/AIDS*. Chest 2008;134:1287-1298.
- Powell K, Davis JL, Morris AM, Chi A, Bensley MR, Huang L. *Survival for patients with HIV admitted to the ICU continues to improve in the current era of combination antiretroviral therapy*. Chest 2009;135:11-17.
- Rosen MJ, Narasimhan M. *Critical care of immunocompromised patients: human immunodeficiency virus*. Crit Care Med 2006;34(9 Suppl):245-250.
- Linden PK. *Approach to the immunocompromised host with infection in the intensive care unit*. Infect Dis Clin North Am 2009;23:535-556.
- Davey PG, Marwick C. *Appropriate vs. inappropriate antimicrobial therapy*. Clin Microbiol Infect 2008;14(Suppl 3):15-21.
- Kuti EL, Patel AA, Coleman Cl. *Impact of inappropriate antibiotic therapy on mortality in patients with ventilator-associated pneumonia and blood stream infection: a meta-analysis*. J Crit Care 2008;23:91-100.
- Catherinot E, Lanternier F, Bougnoux ME, Lecuit M, Couderc LJ, Lortholary O. *Pneumocystis jirovecii pneumonia*. Infect Dis Clin North Am 2010;24:107-138.
- Vanek J, Jirovec O. *Parasitic pneumonia. Interstitial plasma cell pneumonia of premature, caused by Pneumocystis carinii*. Zentralbl Bakteriell Parasitenkd Infektionskr Hyg 1952;158:120-127.
- Frenkel JK. *Pneumocystis jirovecii n. sp. from man: morphology, physiology, and immunology in relation to pathology*. Natl Cancer Inst Monogr 1976;43:13-30.
- Rosen MJ. *Pulmonary complications of HIV infection*. Respirology 2008;13:181-190.
- Stringer JR, Beard CB, Miller RF, Wakefield AE. *A new name (Pneumocystis jirovecii) for Pneumocystis from humans*. Emerg Infect Dis 2002;8:891-896.
- Wyder MA, Rasch EM, Kaneshiro ES. *Quantitation of absolute Pneumocystis carinii nuclear DNA content. Trophic and cystic forms isolated from infected rat lungs are haploid organisms*. J Eukaryot Microbiol 1998;45:233-239.
- Limper AH, Martin WJ 2nd. *Pneumocystis carinii: inhibition of lung cell growth mediated by parasite attachment*. J Clin Invest 1990;85:391-396.

14. Huang L, Crothers K. *HIV-associated opportunistic pneumonias*. *Respirology* 2009;14:474-485.
15. 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;3:655-664.
16. Wright TW, Gigliotti F, Finkelstein JN, McBride JT, An CL, Harmsen AG. *Immune-mediated inflammation directly impairs pulmonary function, contributing to the pathogenesis of Pneumocystis carinii pneumonia*. *J Clin Invest* 1999;104:1307-1317.
17. Hoffman OA, Standing JE, Limper AH. *Pneumocystis carinii stimulates tumor necrosis factor-alpha release from alveolar macrophages through a beta-glucan-mediated mechanism*. *J Immunol* 1993;150:3932-3940.
18. Kovacs JA, Masur H. *Evolving health effects of Pneumocystis: one hundred years of progress in diagnosis and treatment*. *JAMA* 2009;301:2578-2585.
19. Morris A, Lundgren JD, Masur H, et ál. *Current epidemiology of Pneumocystis pneumonia*. *Emerg Infect Dis* 2004;10:1713-1720.
20. Hung CC, Chang SC. *Impact of highly active antiretroviral therapy on incidence and management of human immunodeficiency virus-related opportunistic infections*. *J Antimicrob Chemother* 2004;54:849-853.
21. Boyton RJ. *Infectious lung complications in patients with HIV/AIDS*. *Curr Opin Pulm Med* 2005;11:203-207.
22. Thomas CF Jr, Limper AH. *Pneumocystis pneumonia*. *N Engl J Med* 2004;350:2487-2498.
23. Vogel MN, Weissgerber P, Goeppert B, et ál. *Accuracy of serum LDH elevation for the diagnosis of Pneumocystis jirovecii pneumonia*. *Swiss Med Wkly* 2011;141:w13184.
24. Tasaka S, Hasegawa N, Kobayashi S, et ál. *Serum indicators for the diagnosis of Pneumocystis pneumonia*. *Chest* 2007;131:1173-1180.
25. de Boer MG, Gelinck LB, van Zelst BD, et ál. *β -D-glucan and S-adenosylmethionine serum levels for the diagnosis of Pneumocystis pneumonia in HIV-negative patients: a prospective study*. *J Infect* 2011;62: 93-100.
26. Boisselle PM, Crans CA Jr, Kaplan MA. *The changing face of Pneumocystis carinii pneumonia in AIDS patients*. *AJR Am J Roentgenol* 1999;172:1301-1309.
27. Kennedy CA, Goetz MB. *Atypical roentgenographic manifestations of Pneumocystis carinii pneumonia*. *Arch Intern Med* 1992;152:1390-1398.
28. Feldman C. *Pneumonia associated with HIV infection*. *Curr Opin Infect Dis* 2005;18:165-170.
29. *Consensus statement on the use of corticosteroids as adjunctive therapy for Pneumocystis pneumonia in the acquired immunodeficiency syndrome. The National Institutes of Health-University of California Expert Panel for Corticosteroids as Adjunctive Therapy for Pneumocystis pneumonia*. *N Engl J Med* 1990;323:1500-1504.
30. Fei MW, Kim EJ, Sant CA, et ál. *Predicting mortality from HIV-associated Pneumocystis pneumonia at illness presentation: an observational cohort study*. *Thorax* 2009;64:1070-1076.
31. Japiassú AM, Amâncio RT, Mesquita EC, et ál. *Sepsis is a major determinant of outcome in critically ill HIV/AIDS patients*. *Crit Care* 2010;14: R152.
32. Cunha BA. *Cytomegalovirus pneumonia: community-acquired pneumonia in immunocompetent hosts*. *Infect Dis Clin North Am* 2010;24:147-158.
33. Cortés A, Peña E, Vega R, Reyes G, Bautista E. *Massive alveolar hemorrhage due to cytomegalovirus (CMV) and HIV infection*. *Med Intensiva* 2011;35:126-129.
34. López BQJC, Miro JM, Peña JM, et ál; Grupo de Estudio del SIDA 04/98. *A randomized trial of the discontinuation of primary and secondary prophylaxis against Pneumocystis carinii pneumonia after highly active antiretroviral therapy in patients with HIV infection. Grupo de Estudio del SIDA 04/98*. *N Engl J Med* 2001;344:159-167.

✉ **Correspondencia:**

Dr. Arturo Cortés-Télles,
Departamento de Neumología Clínica.
Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias
Ismael Cosío Villegas. Calzada de Tlalpan Núm.
4502, colonia Sección XVI. México, D.F., 14080.
Teléfono y fax: (55) 54- 87-17-00
Correo electrónico: dr_morenheim@hotmail.com

Los autores declaran no tener conflictos de interés