



Revisión

Actualización sobre *Aspergillus*, *Pneumocystis* y otras micosis pulmonares oportunistas



Jose Curbelo^a, Jose María Galván^a y Javier Aspa^{b,*}

^a Servicio de Medicina Interna, Instituto Princesa de Investigación IIS-IP, Madrid, España

^b Servicio de Neumología, Instituto Princesa de Investigación IIS-IP, Madrid, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 22 de octubre de 2014

Aceptado el 20 de febrero de 2015

On-line el 14 de mayo de 2015

Palabras clave:

Micosis pulmonares oportunistas

Aspergillus

Aspergilosis pulmonar invasiva

Mucormicosis

Cryptococcus

Pneumocystis jirovecii

R E S U M E N

Las micosis son enfermedades graves y potencialmente letales. Con el desarrollo de terapias inmunosupresoras y técnicas de soporte vital, la inmunosupresión en sus diferentes grados es cada vez más prevalente. El deterioro de la respuesta inmune es el factor de riesgo principal para el desarrollo de las micosis oportunistas. El diagnóstico y tratamiento precoces son factores cruciales para mejorar el pronóstico de estas enfermedades. Sin embargo, los aislamientos mediante cultivos o las técnicas de detección antigénicas no son capaces de distinguir entre colonización e infección invasiva, y las biopsias rara vez se pueden realizar por la situación clínica. Ello sitúa al médico en una situación de incertidumbre en la que debe reconocer precozmente los signos clínicos y radiológicos e interpretar los resultados microbiológicos en su contexto. El objetivo de esta revisión es aportar una visión general del perfil de paciente que sufre estas infecciones, el papel de su sistema inmune, y de forma más detallada, los principales avances diagnósticos más reconocidos y recomendados por la comunidad científica.

© 2014 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Updates on *Aspergillus*, *Pneumocystis* and other opportunistic pulmonary mycoses

A B S T R A C T

Mycoses are serious diseases with potentially fatal outcome. The introduction of immunosuppressive treatments and life support techniques has led to a growing prevalence of different degrees of immunosuppression. Compromised immune response is the primary risk factor for the development of opportunistic mycoses. Early diagnosis and treatment are crucial for improving prognosis. However, isolation in cultures or identification using antigen detection techniques cannot distinguish between colonization and invasive infection, and the clinical status of the patient often prevents biopsy sampling. Clinicians thus find themselves in an uncertain position, requiring them to quickly recognize clinical and radiological signs and interpret microbiological results in context. The aim of this review is to provide a general overview of the profile of patients susceptible to these infections, the role of the immune system and, in more detail, the major diagnostic developments that have gained most acceptance and recognition among the scientific community.

© 2014 SEPAR. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Keywords:

Opportunistic pulmonary mycoses

Aspergillus

Invasive pulmonary aspergillosis

Mucormycosis

Cryptococcus

Pneumocystis jirovecii

Introducción

Los hongos son un amplio reino eucariota del que pocos miembros son capaces de producir enfermedad. La presente revisión

centra el análisis en aquellos hongos que producen patología respiratoria en estados de inmunosupresión mediante invasión tisular. Por tanto, no son objeto de revisión los procesos secundarios a una respuesta inmune desadaptativa (aspergilosis broncopulmonar alérgica) o las micosis endémicas, menos frecuentes y menos dependientes del estado inmune.

Las micosis oportunistas son producidas por hongos ubicuos, que incluso forman parte de la flora comensal. El control de la

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jaspa@separ.es (J. Aspa).

Tabla 1
Factores de riesgo para el desarrollo de micosis oportunistas

- Disrupción de las barreras naturales: mucositis, vías venosas, heridas quirúrgicas, intubación
- Neutropenia prolongada
- Neoplasias hematológicas, asociadas o no a trasplante de precursores hematopoyéticos o enfermedad injerto contra huésped
- Neoplasias malignas sólidas diseminadas
- Trasplantes de órganos sólidos
- Infección por VIH, especialmente con recuento de linfocitos CD4 menor de 200 células/mm³
- Neumopatías crónicas
- Conectivopatías
- Fármacos inmunosupresores: principalmente los corticoides. Otros inmunosupresores asociados son los fármacos anti-TNF α y el alemtuzumab

invasión micótica se realiza mediante la integridad de piel y mucosas, la actividad de los neutrófilos, y la respuesta inmune celular mediada por linfocitos CD4 y macrófagos. No existe una respuesta común a todos los hongos, sino que presenta datos diferenciales; ello justificaría que el deterioro de linfocitos CD4 se relacione con hongos como *Pneumocystis* y *Cryptococcus*, mientras que la neutropenia favorece infecciones por *Aspergillus* u hongos mucorales.

Las formas de inmunodepresión asociadas a estas micosis están recogidas en la tabla 1. Merece la pena destacar que muchos de los factores de riesgo señalados llevan aparejado el uso de corticoterapia a dosis elevada, de manera crónica, lo que refuerza la necesidad de ajustar la inmunosupresión y plantear alternativas terapéuticas a estos fármacos.

Las manifestaciones clínicas de las micosis pulmonares no son específicas, y aunque en el contexto de una inmunosupresión conocida la sospecha es más sencilla, este enfoque no debe ser unidireccional: la presencia de un cuadro pulmonar difuso con evolución tórpida debe alertar sobre una posible infección fúngica y buscar una posible inmunosupresión subyacente. Una anamnesis y exploración detalladas pueden mostrar datos orientativos: afectación de senos paranasales sugerentes de *Mucor*, afectación cutánea en formas diseminadas que faciliten biopsias, etc.

Respecto al diagnóstico, la radiografía de tórax puede resultar incluso normal. La tomografía computarizada (TC) torácica es por ello de elección. Son características comunes la presencia de infiltrados bilaterales difusos con áreas de vidrio deslustrado y/o patrones multinodulares, si bien no son específicos¹. Los cultivos microbiológicos o la detección de antígenos fúngicos pueden resultar positivos en el seno de una colonización, disminuyendo su valor diagnóstico. Las pruebas serológicas tienen escasa rentabilidad en pacientes con deterioro inmune. Clásicamente se señala la biopsia como la prueba inequívoca que muestra la proliferación fúngica invasiva, pero en muchos casos la situación clínica del paciente impide realizarla. Además, la extrema gravedad de estas infecciones obliga a instaurar un tratamiento empírico adecuado de forma precoz.

La *European Organization of Research and Treatment of Cancer/Mycoses Study Group* (EORTC/MSG) ha acuñado la terminología de micosis invasiva probada (anatomía patológica compatible o cultivo positivo en medio estéril), probable (evidencia microbiológica de menor grado, en paciente con factores de riesgo y cuadro clínico apropiado) y posible (pacientes con cuadro clínico y factores de riesgo, a pesar de ausencia de resultados microbiológicos)². Todo ello traduce un esfuerzo en unificar criterios y ayudar al clínico en la gestión de la incertidumbre diagnóstica.

En lo referente al tratamiento es necesario resaltar que no depende exclusivamente del uso de antifúngicos, sino también de revertir o reducir el grado de inmunosupresión, en búsqueda de un equilibrio poco definido. Un estado de inmunosupresión irreversible escasamente responderá al tratamiento antifúngico, pero la recuperación inmunológica puede suponer un empeoramiento

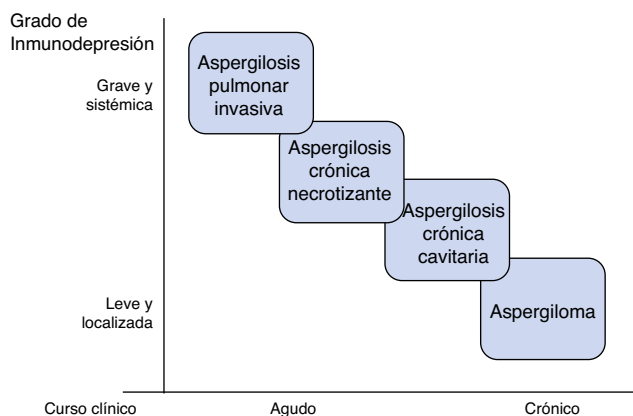


Figura 1. Relación entre el grado de deterioro inmunológico y el tipo de aspergilosis pulmonar.

clínico secundario a la respuesta inflamatoria. Este hecho es bien conocido en sujetos con VIH, pero también está descrito en pacientes no VIH³.

Aspergilosis

Es la principal micosis pulmonar en pacientes críticos⁴. Destacan las especies: *fumigatus*, *flavus*, *niger* y *terreus*. Se adquieren por inhalación de conidias, pero la actividad de los macrófagos alveolares y neutrófilos es capaz de erradicarlas en situación de competencia inmune. La patología se desarrolla por deterioro de esa línea defensiva, o, más raramente, inhalación excesiva de conidias como ocurre en derrumbamientos o grandes catástrofes⁵. Se describen diferentes formas clínicas pulmonares, entre las que cabe destacar: aspergilosis pulmonar invasiva (API), aspergilosis crónica y aspergiloma⁶. Las características del enfermo determinan el tipo y la gravedad de la aspergilosis (fig. 1); estados de inmunosupresión grave y generalizada como la neutropenia prolongada, se asocian con cuadros invasivos agudos, mientras que estados de inmunosupresión moderados y localizados, como la presencia de cavernas, favorecen formas como el aspergiloma.

Aspergilosis pulmonar invasiva

Es la forma más grave con una mortalidad cercana al 50%. Se produce por proliferación masiva de *Aspergillus*, con invasión tisular y elevado tropismo vascular que favorece fenómenos de isquemia y diseminación.

Suponen factores de riesgo mayores: la neutropenia prolongada en el seno de neoplasias hematológicas, el trasplante de precursores hematopoyéticos (TPH) y el trasplante de órganos sólidos, especialmente pulmonar y cardíaco. Otros factores considerados intermedios son: ingreso en unidad de cuidados intensivos, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) en tratamiento con corticoides inhalados o sistémicos, quimioterapia y radioterapia, sida, etc.^{5,7}. A pesar del diferente peso de los factores de riesgo, por su elevada prevalencia, la mayor parte de los cuadros de API en pacientes críticos se asocian principalmente a EPOC y al uso prolongado de corticoides⁴.

Cursa con fiebre, tos, expectoración, hemoptisis, disnea y dolor pleurítico. Puede asociar afectación traqueobronquial, especialmente en trasplante pulmonar⁸. En caso de diseminación puede afectar a la piel, el sistema nervioso central (SNC), el hígado y los riñones⁵.

El TC muestra áreas en vidrio deslustrado con múltiples nódulos y lesiones cavitadas. Las lesiones nodulares pueden presentar hemorragia perinodular dando el aspecto típico del signo del

halo. Posteriormente, en su evolución se produce necrosis periférica y cavitación con el signo del menisco aéreo, o necrosis y atenuación central con el signo del halo inverso. Estos signos radiológicos, clásicamente relacionados con API, pueden ser imitados por otras micosis e incluso otras infecciones no fúngicas. Además muchos pacientes no los desarrollan, especialmente aquellos con corticoterapia y sin neutropenia^{9,10}.

Los cultivos de esputo o lavado bronquioalveolar (LBA) presentan ciertas limitaciones: baja sensibilidad (hasta el 50% de las API muestran cultivos negativos) y especificidad subóptima por no diferenciar la infección de una posible colonización. Sin ir más lejos se estima que en trasplantados de pulmón el 30-60% de los cultivos positivos son secundarios a colonización. Los hemocultivos carecen de rentabilidad por ser negativos incluso en formas diseminadas^{4,11}.

Con la finalidad de mejorar la sensibilidad y de reducir el tiempo de espera de los cultivos, se han propuesto diversas técnicas diagnósticas. El galactomanano es un componente de la pared celular de *Aspergillus*. Su determinación en suero tiene una sensibilidad del 71% y una especificidad del 89% en pacientes oncohematológicos¹². Su rendimiento es menor en trasplantados o con EPOC^{13,14}. La determinación de galactomanano en LBA incrementa la sensibilidad y especificidad frente a la determinación en sangre, tanto en pacientes oncohematológicos como en otros grupos¹⁵. Sin embargo, se han detectado falsos positivos relacionados con el uso de betalactámicos, colonización por *Bifidobacterium* y presencia de histoplasmosis, blastomicosis o penicilosis^{16,17}.

Otro antígeno de la pared de *Aspergillus* es el 1,3-β-D-glucano, y su determinación en suero arroja resultados similares a los del galactomanano. Sin embargo, es menos específico por formar parte de la estructura de la mayoría de hongos, entre ellos *Candida* y *Pneumocystis* y por tanto resultar positivo en otras micosis invasivas¹⁷. Finalmente se ha propuesto el uso de técnicas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en LBA con una sensibilidad y especificidad de 91 y 92% respectivamente¹⁸. La biopsia supone la prueba definitiva, pero muchas veces es impracticable por la situación de inestabilidad clínica del enfermo.

El retraso terapéutico está asociado a mayor mortalidad¹⁹. Por tanto, ante una sospecha fundamentada se debe iniciar el tratamiento. El antifúngico de elección es el voriconazol mientras que la anfotericina B liposomal es una alternativa. Son de segunda línea el posaconazol, la caspofungina o la micafungina. La duración del tratamiento es de un mínimo de 12 semanas, y debe ser individualizada en función de la resolución de las lesiones o la estabilización prolongada de las mismas. Puede ser útil la monitorización de los niveles del galactomanano en sangre. La cirugía se reserva para desbridamiento de zonas necróticas superficiales e invasión de pericardio o grandes vasos por contigüidad. Los estimulantes de granulocitos se emplean en casos de neutropenia pero no existe evidencia de reducción de mortalidad^{7,10,20,21}.

Aspergiloma

Bola fúngica compuesta por hifas, fibrina, moco y detritus celulares, desarrollada en el interior de una cavidad pulmonar preexistente secundaria a tuberculosis, neoplasia, etc. Clínicamente tiene un curso asintomático o con síntomas locales a modo de tos y/o hemoptisis, ocasionalmente grave. En la TC se objetiva la lesión, que suele ser aislada y con escasos cambios evolutivos. Los cultivos de muestras respiratorias y los anticuerpos frente al *Aspergillus* (precipitinas) suelen ser positivos. Respecto al tratamiento, en formas asintomáticas se recomienda vigilancia en tanto que en formas sintomáticas el tratamiento de elección es la resección quirúrgica. Los antifúngicos orales o intralesionales no han demostrado eficacia a largo plazo, y su uso queda restringido a casos sintomáticos no susceptibles de cirugía^{5,10,22,23}.

Aspergilosis pulmonar crónica

La aspergilosis pulmonar crónica constituye un amplio espectro clínico secundario a la infección subaguda o crónica por *Aspergillus*. Se produce por crecimiento fúngico local de predominio en lóbulos superiores; la diseminación es excepcional. El principal factor de riesgo es la presencia de una neopatía crónica que genere algún grado de inmunosupresión local: tuberculosis, infección por otras micobacterias, asma y EPOC con corticoterapia, neoplasia pulmonar y bullas. Se ha asociado con polimorfismos en lectinas de unión a manosa, déficit de surfactante y deficiencia de producción de interferón^{22,23}.

La clasificación más aceptada subdivide la aspergilosis pulmonar crónica en 3 formas: cavitaria, necrosante o necrotizante, y fibrosante²⁴. Las características del paciente y la eficacia de su sistema inmune determinan el subtipo clínico.

- A. Aspergilosis crónica cavitaria: consiste en un cuadro progresivo caracterizado por el desarrollo de múltiples nódulos pulmonares cavitados. El curso clínico es crónico, de meses de duración, y en él destacan síntomas generales como pérdida de peso, malestar general, sudoración nocturna, febrícula o fiebre. Los síntomas respiratorios son escasos e inespecíficos: tos crónica productiva, posible hemoptisis y disnea. En la TC se objetiva la afectación multinodular, con progresión a cavidades de pared gruesa, sobre las que pueden formarse aspergilomas^{23,25}.
- B. Aspergilosis crónica necrosante: algunos autores la consideran una forma subaguda de API. Ocurre en pacientes con mayor grado de inmunosupresión, y se caracteriza por una progresión clínica más rápida y agresiva que la cavitaria, con mayor grado de invasión y destrucción tisulares. En su presentación, además de los síntomas generales, hay mayor frecuencia de fiebre y la clínica respiratoria es más florida. La TC revela afectación parcheada con áreas de necrosis; las cavidades suelen presentar pared más fina y es posible objetivar el signo del menisco aéreo propio de la API^{23,25}.
- C. Aspergilosis crónica fibrosante: evolución tardía de la forma cavitaria o, más raramente, de la necrosante. En ella se evidencia una fibrosis progresiva en pruebas de imagen, con repercusión en las pruebas funcionales respiratorias.

La sospecha diagnóstica se basa en los hallazgos clínico-radiológicos. En la analítica destaca la elevación de reactantes inflamatorios, y las precipitinas son positivas en la mayoría de los casos. Puede detectarse IgE frente a *Aspergillus* sin datos de aspergilosis broncopulmonar alérgica. La positividad del cultivo de esputo es cercana al 40-50%, rentabilidad que se incrementa con PCR o detección de galactomanano en muestras respiratorias. Aunque con menos frecuencia que en la API, el galactomanano puede estar elevado en sangre, especialmente en las formas necrotizantes.

En el contexto clínico-radiológico adecuado, la presencia de precipitinas o cultivos positivos es muy sugerente de esta entidad clínica. Sin embargo, algunos pacientes tienen resultados microbiológicos negativos; además existen procesos intercurrentes o imitadores (infección por micobacterias especialmente), por lo que muchas veces se hace necesaria la realización de broncoscopia para la obtención de muestras de mayor rentabilidad. El diagnóstico definitivo lo aporta la biopsia, con las hifas, necrosis local y/o reacción granulomatosa. No suele haber angiainvasión, y de existir es más frecuente en las formas necrotizantes^{22,23,25}.

El tratamiento de las formas crónicas de aspergilosis se realiza mediante azoles orales (itraconazol o voriconazol) de manera prolongada, incluso indefinida por alto riesgo de recurrencia. Son alternativas el posaconazol, o anfotericina B en casos graves. Así mismo se recomienda optimizar la inmunidad en caso de ser posible. Hay casos aislados en la literatura de mejoría con

Tabla 2
Principales indicaciones de profilaxis primaria para la aspergilosis

Pacientes oncológicos
Leucemia mieloide aguda o síndrome mielodisplásico en tratamiento intensivo
Trasplante de precursores hematopoyéticos alogénico con previsible neutropenia prolongada (superior a 2 semanas)
Enfermedad injerto contra huésped grave que requiera altas dosis de corticoides
Trasplante pulmonar
Colonización previa al trasplante
Colonización durante el año posterior al trasplante
Presencia de al menos 2 de los siguientes factores de riesgo:
Inducción con alemtuzumab o timoglobulina
Trasplante de pulmón único
Colonización posterior a infección por citomegalovirus
Rechazo y aumento de inmunosupresión
Hipogammaglobulinemia adquirida (IgG inferior a 400 mg/dl)

inferferón^{23,25}. Para la monitorización terapéutica se recomienda vigilancia clínico-radiológica y del título de precipitinas^{10,21}. A pesar del tratamiento, el control de la infección a medio o largo plazo muchas veces es subóptimo.

La profilaxis primaria de la aspergilosis es motivo de debate. Las principales indicaciones están recogidas en la [tabla 2](#)²⁶⁻²⁸. En pacientes oncohematológicos con neutropenia que previsiblemente durará menos de 7 días, o tumores sólidos con quimioterapia convencional se desaconseja su uso. El fármaco más recomendado en las distintas guías es el posaconazol, por ser el más estudiado en ensayos clínicos y tener la ventaja de ser activo frente a hongos mucorales. El voriconazol es una alternativa razonable.

Respecto a la profilaxis en pacientes sometidos a trasplante pulmonar, existe bajo grado de evidencia de las diferentes recomendaciones por ausencia de estudios adecuados^{29,30}. En la práctica habitual existe una tendencia a la profilaxis antifúngica universal³¹. La pauta adecuada de profilaxis tampoco está bien definida, pero se suele emplear alguno de los azoles activos frente a *Aspergillus* (itraconazol, voriconazol o posaconazol) y/o anfotericina B inhalada.

Mucormicosis

Enfermedad producida por hongos del orden de los mucorales. Los géneros más implicados son: *Rhizopus*, *Mucor* y *Rhizomucor*.

Se adquiere por inhalación o a través de soluciones de continuidad en piel y mucosas. Producen rápida invasión vascular, trombosis y necrosis secundaria³². La mucormicosis presenta factores de riesgo similares a la aspergilosis, pero además destacan otros como la diabetes mellitus con mal control metabólico, la sobrecarga férrica y el uso de desferroxamina. Existe controversia sobre si el uso de profilaxis con voriconazol podría favorecer la mucormicosis³²⁻³⁵; la razón de esta relación no ha sido aclarada pero se postula que podría ser secundaria a un desplazamiento de *Aspergillus* con selección positiva para mucorales, la mayoría resistentes a voriconazol. Paradójicamente es poco habitual en VIH salvo en casos asociados a uso de drogas parenterales y corticoterapia³².

Las localizaciones más frecuentes son los senos paranasales, los pulmones y la piel. La forma rinoorbitaria destaca en diabéticos, en tanto que las formas pulmonares predominan en pacientes hematológicos. La afectación pulmonar se comporta como una neumopatía intersticial micronodular muy grave y rápidamente invasiva. Tiene una mortalidad cercana al 70-75%^{32,36}. Cursa con disnea, tos, dolor torácico y hemoptisis, ocasionalmente masiva. Además presenta alta capacidad para producir cavitación e invasión progresiva que puede afectar al pericardio, la pleura, el mediastino y la pared torácica. Al igual que *Aspergillus*, también puede producir afectación endobronquial y obstrucción de vía aérea²⁰. Los hallazgos radiológicos son muy variados: infiltrados,

nódulos, cavitaciones, atelectasias, derrame pleural y linfadenopatías mediastínicas. Como *Aspergillus* produce el signo del halo y, más característicamente, el signo del halo inverso^{32,37}.

Como puede apreciarse la presentación es similar a la API; algunos datos orientativos de mucormicosis son: mayor afectación rinosinusal, palatina o facial, o presencia de inflamación del tejido subcutáneo torácico³⁸. Respecto a los hallazgos radiológicos la presencia de más de 10 nódulos y el derrame pleural son factores más asociados a mucormicosis que a API³⁹. Así mismo, el galactomanano y el 1,3-β-D-glucano son negativos en esta micosis. El antecedente de uso de voriconazol o la ausencia de respuesta a este apoyan la sospecha. Ninguno de estos hallazgos es específico pero orientan a la espera de resultados microbiológicos.

El diagnóstico lo aportan los cultivos respiratorios o biopsias. Dado que su presencia en muestras respiratorias es poco habitual, su aislamiento en un contexto clínico adecuado se considera diagnóstico. Los hemocultivos son negativos incluso en formas invasivas^{37,38}.

El tratamiento también debe ser precoz^{40,41} mediante reversión de los factores de riesgo, desbridamiento quirúrgico de zonas accesibles y antifúngicos³². Solo la anfotericina B y el posaconazol tienen eficacia conocida. La anfotericina B es el tratamiento de primera línea empleándose el posaconazol en casos de deterioro de la función renal y en la secuenciación oral para el tratamiento de mantenimiento. La duración tampoco está establecida y se recomienda individualizar en función de la respuesta clínica y la remisión de las lesiones^{20,21,38,42,43}. La cirugía juega un papel fundamental en las formas locales. La efectividad de los estimulantes de granulocitos en pacientes neutropénicos tampoco ha sido definida en esta micosis^{42,44}.

Criptococosis

Las especies patógenas más importantes son *Cryptococcus neoformans* (*C. neoformans*) y la emergente, *Cryptococcus Gatti* (*C. gatti*). Son ubicuos, se aíslan en suelos, especialmente en aquellos transitados por aves y murciélagos⁴⁵. Si bien *C. neoformans* tiene una distribución universal, *C. gatti* es más frecuente en áreas subtropicales, con un incremento en los últimos años en algunas zonas del Pacífico Norte⁴⁶.

La capacidad invasiva de *Cryptococcus* se debe a la expresión de una cápsula polisacárida, con propiedades antifagocíticas. La vía respiratoria es la puerta de entrada para producir su cuadro clínico paradigmático: meningitis y meningoencefalitis. Sin embargo, su tránsito pulmonar puede ser bloqueado por una reacción inmune celular y desarrollo de granulomas, o en caso de inmunodepresión, producir invasión⁴⁷⁻⁴⁹.

El principal factor de riesgo es la infección por VIH, especialmente con niveles de linfocitos CD4 por debajo de 100 células/mm³, dominando el cuadro clínico la afectación del SNC⁵⁰. En otros estados de inmunosupresión, como las enfermedades pulmonares crónicas, pacientes con corticoterapia prolongada o receptores de trasplante de órgano sólido, se produce un cuadro de predominio respiratorio^{21,51}. En el caso de *C. gatti* se produce afectación pulmonar incluso en inmunocompetentes⁴⁶.

La criptococosis pulmonar se caracteriza por un cuadro febril de disnea, tos seca, sudoración nocturna y deterioro respiratorio progresivo, ocasionalmente fulminante^{47,52,53}. Las formas pulmonares graves presentan riesgo de diseminación al SNC y otras localizaciones, especialmente a la piel⁵⁴.

El patrón radiológico más habitual es de afectación nodular múltiple. Las formas reticulonodulares son más propias de los cuadros invasivos. También es posible la afectación como consolidación lobar o segmentaria. Pueden aparecer adenopatías torácicas. El derrame pleural o la cavitación son excepcionales⁵⁵.

Su presencia como colonizador no suele ser habitual, por lo que su aislamiento en cultivo de esputo o LBA en el contexto clínico es suficiente para el diagnóstico. La determinación de antígeno de *Cryptococcus* en plasma es muy útil, pero puede ser negativa en las formas pulmonares limitadas^{53,56}. La detección de antígeno en esputo o LBA muestra resultados inconsistentes⁴⁷. El estudio del líquido cefalorraquídeo (LCR) se realiza mediante tinción de tinta china, detección de antígeno y/o cultivo. La punción lumbar no se recomienda de rutina en todas las formas pulmonares, sino en presencia de síntomas neurológicos, inmunodepresión grave, datos de diseminación, o presencia de títulos altos de antígeno en suero⁵⁷.

El tratamiento de las formas pulmonares ha sido poco estudiado y las principales recomendaciones se basan en la experiencia terapéutica de la afectación del SNC en pacientes con infección por VIH. Para cuadros respiratorios leves o moderados se recomienda fluconazol durante 6-12 meses^{20,21,47,58}. En cuadros graves o con afectación del SNC se recomienda al menos 2 semanas de terapia combinada con anfotericina B y flucitosina^{21,58,59}. Tras ese tratamiento se procede a secuenciar con fluconazol durante 6-12 meses. La duración del tratamiento se debe individualizar en función de los factores de riesgo y de si ha revertido el estado de inmunosupresión; por ejemplo en sujetos con VIH debe mantenerse hasta controlar la replicación viral y obtener una cifra de linfocitos CD4 por encima de 100 células/mm³ de forma estable. Además se debe retrasar al menos 4-8 semanas el inicio de la terapia antirretroviral para evitar el síndrome de reconstitución inmune, subrayándose una vez más el difícil equilibrio inmunológico que se requiere en el manejo de las micosis oportunistas^{56,60}.

Neumocistosis

Pneumocystis jirovecii es un hongo atípico de adquisición por vía aérea incluso desde la infancia⁶¹. El principal factor de riesgo para el desarrollo de esta micosis es la presencia de infección por VIH especialmente con niveles de CD4 por debajo de 200 células/mm³. Sin embargo, también se produce en otros estados de inmunosupresión celular comunes a otras micosis^{62,63}. Cabe destacar que los corticoides han sido los inmunosupresores más implicados, especialmente con las modificaciones en su dosis, tanto incrementos, como descensos desde dosis previamente elevadas^{64,65}.

El cuadro clínico en pacientes con infección por VIH es subagudo, con fiebre, tos seca y disnea progresiva, así como síndrome constitucional y pérdida de peso. Sin embargo, en inmunodeprimidos VIH negativos, la clínica suele ser más aguda, de pronóstico más grave y con mayores tasas de fracaso respiratorio agudo, necesidad de soporte ventilatorio y mortalidad^{64,66-69}. Algunos autores han relacionado este exceso de mortalidad en pacientes no VIH con un estado de inmunodepresión más grave, y con el retraso diagnóstico-terapéutico al existir menor grado de sospecha⁶⁷.

La radiografía puede mostrar infiltrados intersticiales bilaterales difusos. La TC define mejor las áreas bilaterales de vidrio deslustrado, y posibles neomatoceles y neumotórax por destrucción parenquimatosa local. Rara vez se aprecian infiltrados lobares, nódulos, cavitaciones o derrame pleural. La normalidad de la TC debe hacer dudar del diagnóstico⁷⁰.

Los niveles de 1,3-β-D-glucano también se elevan en sangre en esta micosis, por lo que muchos autores han planteado que su determinación en paciente de alto riesgo y con cuadro clínico compatible puede ser suficiente para el diagnóstico. Sin embargo, dada la asociación de neumocistosis con otros procesos intercurrentes, se recomienda procurar un diagnóstico más específico^{71,72}. Puesto que no puede cultivarse, se recurre a la visualización mediante técnicas de inmunofluorescencia, de alta rentabilidad. Se puede emplear el esputo inducido, con una sensibilidad variable entre 55-90%, o LBA con sensibilidad cercana al 90-100%. La biopsia rara vez es necesaria. El valor de la PCR está por definir⁷³.

Tabla 3

Principales indicaciones de profilaxis primaria contra *Pneumocystis jirovecii*

- VIH con recuento de linfocitos CD4 menor de 200 células/mm³
- Tratamiento con prednisona en dosis superiores a 20 mg diarios durante más de un mes y presencia de otra causa de inmunosupresión
- Tratamiento con alemtuzumab
- Leucemia linfocítica aguda
- Pacientes oncohematológicos con régimen intensivo que incluya análogos de purinas
- Receptor de trasplante de precursores hematopoyéticos
- Receptor de trasplante de órgano sólido
- Enfermedad reumatológica que requiera terapia inmunosupresora de inducción (por ejemplo corticoides y ciclofosfamida)

Ante la sospecha clínica debe iniciarse tratamiento y no diferirlo por la obtención de muestras respiratorias; son necesarias varias semanas de terapia para lograr su erradicación de las secreciones respiratorias^{74,75}.

Sobre el tratamiento, en pacientes con VIH es de elección el cotrimoxazol durante 21 días. Como alternativas se pueden emplear pentamidina, dapsona, actovacuna o la combinación de clindamicina y primaquina en función de la gravedad. En formas graves se recomienda asociar corticoides⁷⁶. Además se debe retrasar la terapia antirretroviral al menos 2 semanas^{68,76,77}.

El tratamiento de los pacientes no VIH está menos estudiado y se extienden la mayoría de las recomendaciones en cuanto a los antimicrobianos. La corticoterapia es más controvertida en estos pacientes. Algunos estudios pequeños no han demostrado clara eficacia en términos de mortalidad, por lo que en pacientes que tomaban corticoides previamente se recomienda mantenerlos, e iniciarlos en aquellos casos de inflamación pulmonar grave^{21,78,79}. La profilaxis secundaria se realiza preferentemente con cotrimoxazol hasta la recuperación inmunológica. La profilaxis primaria se realiza también con cotrimoxazol. Son alternativas la actovacuna, la dapsona o la pentamidina aerosolizada. Sus principales indicaciones se enumeran en la tabla 3^{1,27,80,81}.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Reynolds JH, Banerjee AK. Imaging pneumonia in immunocompetent and immunocompromised individuals. *Curr Opin Pulm Med.* 2012;18:194-201.
2. De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, Stevens DA, Edwards JE, Calandra T, et al. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clin Infect Dis.* 2008;46:1813-21.
3. Perfect JR. The impact of the host on fungal infections. *Am J Med.* 2012;125:S39-51.
4. Garnacho-Montero J, Olaechea P, Alvarez-Lerma F, Alvarez-Rocha L, Blanquer J, Galván B, et al. Epidemiology, diagnosis and treatment of fungal respiratory infections in the critically ill patient. *Rev Esp Quimioter.* 2013;26:173-88.
5. Tunnicliffe G, Schomberg L, Walsh S, Brendan T, Harrison T, Chua F. Airway and parenchymal manifestations of pulmonary aspergillosis. *Respir Med.* 2013;107:1113-23.
6. Ascioglu S, Rex JH, de Pauw B, Bennett JE, Bille J, Crokaert F, et al. Defining opportunistic invasive fungal infections in immunocompromised patients with cancer and hematopoietic stem cell transplants: An international consensus. *Clin Infect Dis.* 2002;34:7-14.
7. Fortún J, Meije Y, Fresco G, Moreno S. Aspergillosis: formas clínicas y tratamiento. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2012;30:201-8.
8. Mehrad B, Paciocco G, Martinez FJ, Ojo TC, Iannetoni MD, Lynch JP. Spectrum of *Aspergillus* infection in lung transplant recipients: Case series and review of the literature. *Chest.* 2001;119:169-75.
9. Cornillet A, Camus C, Nimubona S, Gandemer V, Tattevin P, Belleguic C, et al. Comparison of epidemiological, clinical and biological features of invasive aspergillosis in neutropenic and nonneutropenic patients: A 6-year survey. *Clin Infect Dis.* 2006;43:577-84.
10. Walsh TJ, Anaissie EJ, Denning DW, Herbrecht R, Kontoyannis DP, Marr KA, et al. Treatment of Aspergillosis: Clinical Practice Guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2008;46:327-60.

11. Perfect JR, Cox GM, Lee JY, Kauffman CA, de Repentigny L, Chapman SW, et al. The impact of culture isolation of *Aspergillus* species: A hospital-based survey of aspergillosis. *Clin Infect Dis*. 2001;33:1824-33.
12. Pfeiffer CD, Fine JP, Safdar N. Diagnosis of invasive aspergillosis using galactomannan assay: A meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2006;42:1417-27.
13. Husain S, Kwak EJ, Obman A, Wagener MM, Kusne S, Stout JE, et al. Prospective assessment of platelia aspergillus galactomannan antigen for the diagnosis of invasive aspergillosis in lung transplant recipients. *Am J Transplant*. 2004;4:796-802.
14. Fortun J, Martín-Davila P, Alvarez ME, Sanchez-Sousa A, Quereda C, Navas E, et al. *Aspergillus* antigenemia sandwich-enzyme immunoassay test as serodiagnostic method for invasive aspergillosis in liver transplant recipients. *Transplantation*. 2001;71:145-9.
15. Guo YL, Chen YQ, Wang K, Qin SM, Wu C, Kong JL. Accuracy of bronchoalveolar lavage galactomannan in diagnosing invasive aspergillosis: A bivariate meta-analysis and systematic review. *Chest*. 2010;138:817-24.
16. Aubry A, Porcher R, Bottero J, Touratier S, Leblanc T, Brethon B, et al. Occurrence a kinetics of false-positive aspergillus galactomannan test results following treatment with beta-lactam antibiotics in patients with hematologic disorders. *J Clin Microbiol*. 2006;44:389-94.
17. Perfect JR. Review fungal diagnosis: How do we do it and can we do better? *Curr Med Reserch Opin*. 2013;29 Suppl4:3-11.
18. Sun W, Wang K, Gao W, Su X, Qian Q, Lu X, et al. Evaluation of PCR on bronchoalveolar lavage fluid for diagnosis of invasive aspergillosis: A bivariate metaanalysis and systematic review. *PLoS One*. 2011;6:e28467.
19. Upton A, Kirby KA, Carpenter P, Boeckh M, Marr KA. Invasive aspergillosis following hematopoietic cell transplantation: Outcomes and prognosis factors associated with mortality. *Clin Infect Dis*. 2007;44:531-40.
20. Smith JA, Kauffman CA. Pulmonary fungal infections. *Respirology*. 2012;17:913-26.
21. Limper AH, Knox KS, Sarosi GA, Ampel NM, Bennett JE, Catanzaro A, 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;183:96-128.
22. Kosmidis C, Denning DW. The clinical spectrum of pulmonary aspergillosis. *Thorax*. 2014, en prensa].
23. Patterson K, Streck ME. Diagnosis and treatment of pulmonary aspergillosis syndromes. *Chest*. 2014;146:1358-68.
24. Denning DW, Riniotis K, Dobrashian R, Sambatakou H. Chronic cavitory and fibrosing pulmonary and pleural aspergillosis: Case series, proposed nomenclatura change, and review. *Clin Infect Dis*. 2003;37:S265-80.
25. Schweer KE, Bangard C, Hekmat K, Cornely OA. Chronic pulmonary aspergillosis. *Mycoses*. 2014;57:257-70.
26. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the infectious diseases society of america. *Clin Infect Dis*. 2011;52:e56-93.
27. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology. Prevention and treatment of cancer-related infections. Version 2.2014. [consultado 15 Dic 2014]. Disponible en: <http://www.nccn.org>
28. Flowers CR, Seidenfeld J, Bow EJ, Karten C, Gleason C, Hawley DK, et al. Antimicrobial prophylaxis and outpatient management of fever and neutropenia in adults treated for malignancy: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol*. 2013;31:794-910.
29. Singh N, Husain S, AST Infectious Diseases Community of Practice. Aspergillosis in solid organ transplantation. *Am J Transplant*. 2013;13:228-41.
30. Neoh CF, Snell GI, Kotsimbos T, Levvey B, Morrissey CO, Slavin MA, et al. Antifungal prophylaxis in lung transplantation—a world-wide survey. *Am J Transplant*. 2011;11:361-6.
31. Schaanman JM. Is universal antifungal prophylaxis mandatory in lung transplant patients? *Curr Opin Infect Dis*. 2013;26:317-25.
32. Petrakos G, Skiada A, Lortholary O, Roilides E, Walsh TJ, Kontoyiannis DP. Epidemiology and clinical manifestations of mucormycosis. *Clin Infect Dis*. 2012;54:S23-34.
33. Marty FM, Cosimi LA, Baden LR. Breakthrough zygomycosis after voriconazole treatment in recipients of hematopoietic stem-cell transplants. *N Engl J Med*. 2004;350:950-2.
34. Skiada A, Pagano L, Groll A, Zimmerli S, Dupont B, Lagrou K, et al. Zygomycosis in Europe: Analysis of 230 cases accrued by the registry of European Confederation of Medical Mycology (ECMM) Working Group on Zygomycosis between 2005 and 2007. *Clin Microbiol Infect*. 2011;17:1859-67.
35. Chakrabarti A, Das A, Mandal J, Shivaprakash MR, George VK, Tarai B, et al. The rising trend of invasive zygomycosis in patients with uncontrolled diabetes mellitus. *Med Mycol*. 2006;44:335-42.
36. Roden MM, Zaoutis TE, Buchanan WL, Knudsen TA, Sarkisova TA, Schaufele RL, et al. Epidemiology and outcome of zygomycosis: A review of 929 reported cases. *Clin Infect Dis*. 2005;41:634-53.
37. Gonzalez CE, Rinaldi MG, Sugar AM. Mucormycosis. *Infect Dis Clin North Am*. 2002;16:895-914.
38. Kontoyiannis DP, Lewis RE. How I treat mucormycosis. *Blood*. 2011;118:1216-24.
39. Chamilos G, Marom EM, Lewis RE, Lionakis MS, Kontoyiannis DP. Predictors of pulmonary mucormycosis versus invasive pulmonary aspergillosis in patients with cancer. *Clin Infect Dis*. 2005;41:60-6.
40. Bhansali A, Bhadada S, Sharma A, Suresh V, Gupta A, Singh P, et al. Presentation and outcome of rhino-orbital-cerebral mucormycosis in patients with diabetes. *Postgrad Med J*. 2004;80:670-4.
41. Chamilos G, Lewis RE, Kontoyiannis DP. Delaying amphotericin B-based front-line therapy significantly increases mortality among patients with hematologic malignancy who have zygomycosis. *Clin Infect Dis*. 2008;44:503-9.
42. Sun HY, Singh N. Mycormycosis: Its contemporary face and management strategies. *Lancet Infect Dis*. 2011;11:301-11.
43. Kontoyiannis DP. Invasive mycosis: Strategies for effective management. *Am J Med*. 2012;125:S25-38.
44. Gil-Lamaignere C, Simitsopoulou M, Roilides E, Maloukou A, Winn RM, Walsh TJ. Interferon-gamma and granulocyte macrophage colony-stimulating factor augment the activity of polymorphonuclear leukocytes against medically important zygomycetes. *J Infect Dis*. 2005;191:1180-7.
45. Lazéra MS, Pires FD, Camillo-Coura L, Nishikawa MM, Bezerra CC, Trilles L, et al. Natural habitat of *Cryptococcus neoformans* var. *neoformans* in decaying wood forming hollows in living trees. *J Med Vet Mycol*. 1996;34:127-31.
46. Chambers C, MacDougall L, Li M, Galanis E. Tourism and specific risk areas for *Cryptococcus gattii*, Vancouver Island, Canada. *Emerg Infect Dis*. 2008;14:1781-3.
47. Shirley RM, Baddley JW. Cryptococcal lung disease. *Curr Opin Pulm Med*. 2009;15:254-60.
48. Jarvis JN, Harrison TS. Pulmonary cryptococcosis. *Semin Respir Crit Care Med*. 2008;29:141-50.
49. Eisenman HC, Casadevall A, McClelland EE. New insights on the pathogenesis of invasive *Cryptococcus neoformans* infection. *Curr Infect Dis Rep*. 2007;9:457-64.
50. Meyohas MC, Roux P, Bollens D, Chouaid C, Rozenbaum W, Meynard JL, et al. Pulmonary cryptococcosis: Localized and disseminated infections in 27 patients with AIDS. *Clin Infect Dis*. 1995;21:628-33.
51. Mirza SA, Phelan M, Rimland D, Graviss E, Hamill R, Brandt ME, et al. The changing epidemiology of cryptococcosis: An update from population-based active surveillance in 2 large metropolitan areas, 1992-2000. *Clin Infect Dis*. 2003;36:789-94.
52. Yang Hsu L, Shu-Ting E, PioKoh L. Common and emerging fungal pulmonary infections. *Infect Dis Clin N Am*. 2010;24:557-77.
53. Pappas PG, Perfect JR, Cloud GA, Larsen RA, Pankey GA, Lancaster DJ, et al. Cryptococcosis in human immunodeficiency virus-negative patients in the era of effective azole therapy. *Clin Infect Dis*. 2001;33:690-9.
54. Ding YG, Fang H. Edematous erythema, subcutaneous plaques, and severe pain in lower extremities in an immunocompromised patient. *JAMA*. 2013;309:1632-3.
55. Chang WC, Tzao C, Hsu HH, Lee SC, Huang KL, Tung HJ, et al. Pulmonary cryptococcosis: Comparison of clinical and radiographic characteristics in immunocompetent and immunocompromised patients. *Chest*. 2006;129:333-40.
56. Singh N, Alexander BD, Lortholary O, Dromer F, Gupta KL, John GT, et al. Pulmonary cryptococcosis in solid organ transplant recipients: Clinical relevance of serum cryptococcal antigen. *Clin Infect Dis*. 2008;46:e12-8.
57. Baddley JW, Perfect JR, Oster RA, Larsen RA, Pankey GA, Henderson H, et al. Pulmonary cryptococcosis in patients without HIV infection: Factors associated with disseminated disease. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2008;27:937-43.
58. La Hoz RM, Pappas PG. Criptococcal infections: Changing epidemiology and implications for therapy. *Drugs*. 2013;73:495-504.
59. Day JN, Chau TT, Wolbers M, Mai PP, Dung NT, Mai NH, et al. Combination antifungal therapy for criptococcal meningitis. *N Engl J Med*. 2013;368:1291-302.
60. Boulware DR, Meya DB, Muzoora C, Rolfes MA, Huppler Hullsiek K, Musubire A, et al. Timing of antiretroviral therapy after diagnosis of cryptococcal meningitis. *N Engl J Med*. 2014;370:2487-98.
61. Morris A, Wei K, Afshar K, Huang L. Epidemiology and clinical significance of pneumocystis colonization. *J Infect Dis*. 2008;197:10-7.
62. Sepkowitz KA. Opportunistic infections in patients with and patients without Acquired Immunodeficiency Syndrome. *Clin Infect Dis*. 2002;34:1098-107.
63. 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;127:e11-7.
64. Yale SH, Limper AH. *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients without acquired immunodeficiency syndrome: Associated illness and prior corticosteroid therapy. *Mayo Clin Proc*. 1996;71:5-13.
65. Rodriguez M, Fishman JA. Prevention of infection due to *Pneumocystis* spp. in human immunodeficiency virus-negative immunocompromised patients. *Clin Microbiol Rev*. 2004;17:770-82.
66. Bollée G, Sarfati C, Thiéry G, Bergeron A, de Miranda S, Menotti J, et al. Clinical picture of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in cancer patients. *Chest*. 2007;132:1305-10.
67. Kovacs JA, Hiemenz JW, Macher AM, Stover D, Murray HW, Shelhamer J, et al. *Pneumocystis carinii* pneumonia: A comparison between patients with the acquired immunodeficiency syndrome and patients with other immunodeficiencies. *Ann Intern Med*. 1984;100:663-71.
68. Cerón I, Rabagliati R, Langhaus J, Silva F, Guzmán AM, Lagos M. Características clínicas, diagnósticas y pronósticas de pacientes de neumonía por *Pneumocystis jirovecii* en individuos infectados por virus de inmunodeficiencia humana e individuos inmunocomprometidos por otra etiología. *Rev Chilena Infectol*. 2014;31:417-24.
69. 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;20:1490-7.

70. Hidalgo A, Falcó V, Mauleón S, Andreu J, Crespo M, Ribera E, et al. Accuracy of high-resolution CT in distinguishing between *Pneumocystis carinii* pneumonia and non-*Pneumocystis carinii* pneumonia in AIDS patients. *Eur Radiol*. 2003;13:1179–84.
71. Huang L, Stansell J, Osmond D, Turner J, Shafer KP, Fulkerson W, et al. Performance of an algorithm to detect *Pneumocystis carinii* pneumonia in symptomatic HIV-infected persons. *Pulmonary Complications of HIV Infection Study Group*. *Chest*. 1999;115:1025–32.
72. Miller RF, Huang L, Walzer PD. *Pneumocystis pneumonia* associated with human immunodeficiency virus. *Clin Chest Med*. 2013;34:229–41.
73. Reid AB, Chen SC, Worth LJ. *Pneumocystis jirovecii pneumonia* in non-HIV-infected patients: New risks and diagnostic tools. *Curr Opin Infect Dis*. 2011;24:534–44.
74. O'Donnell WJ, Picciak W, Chertow GM, Sanabria J, Lahive KC. Clearance of *Pneumocystis carinii* cysts in acute *P carinii pneumonia*: Assessment by serial sputum induction. *Chest*. 1998;114:1264–8.
75. Roger PM, Vandenbos F, Pugliese P, de Salvador F, Durant J, le Fichoux Y, et al. Persistence of *Pneumocystis carinii* after effective treatment of *P. carinii pneumonia* is not related to relapse or survival among patients infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis*. 1998;26:509–10.
76. Masur H, Brooks JT, Benson CA, Holmes KK, Pau AK, Kaplan JE. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents. 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;58:1308–11.
77. Grant PM, Komarow L, Andersen J, Sereti I, Pahwa S, Lederman MM, et al. Risk factor analyses for immune reconstitution inflammatory syndrome in a randomized study of early vs. deferred ART during an opportunistic infection. *PLoS One*. 2010;5:e11416.
78. Pareja JG, Garland R, Koziel H. Use of adjunctive corticosteroids in severe adult non-HIV *Pneumocystis carinii pneumonia*. *Chest*. 1998;113:1215–24.
79. Delclaux C, Zahar JR, Amraoui G, Leleu G, Lebagry F, Brochard L, et al. Corticosteroids as adjunctive therapy for severe *Pneumocystis carinii pneumonia* in non-human immunodeficiency virus-infected patients: Retrospective study of 31 patients. *Clin Infect Dis*. 1999;29:670–2.
80. Stern A, Green H, Paul M, Vidal L, Leibovici L. Prophylaxis for *Pneumocystis pneumonia (PCP)* in non-HIV immunocompromised patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;1:CD005590.
81. Martin SI, Fishman JA, the AST Infectious Diseases Community of Practice. *Pneumocystis pneumonia* in solid organ transplantation. *Am J Transplantation*. 2013;13:272–9.