

Neumocistosis severa tratada con cloroquina y clindamicina en un paciente con SIDA alérgico a las sulfonamidas

Severe pneumocystis pneumonia treated with chloroquine and clindamycin in an AIDS patient allergic to sulfonamides.

Obed Adrián Márquez-Quiroz,¹ Óscar Israel Flores-Barrientos,² Jorge Torres-Pérez,³ Jesús Manuel Barrueta-Alegría,⁴ Marco Aurelio Gonzales-Romo⁵

Resumen

ANTECEDENTES: La neumonía por *Pneumocystis jirovecii* es causa frecuente de dificultad respiratoria en pacientes con infección por VIH, cerca del 90% de los casos ocurren en sujetos con conteo de CD4+ < 200 células/ μ L; la incidencia ha disminuido considerablemente con el tratamiento antirretroviral, pero la mortalidad continúa siendo alta, alrededor del 12%. Las manifestaciones clínicas son variables, desde una exploración física normal en casos leves hasta disnea, crépitos y taquicardia en casos más severos; la anomalía de laboratorio más característica es la hipoxemia y es frecuente observar elevación de lactato dehidrogenasa > 500 U/L, aunque no es patognomónico.

CASO CLÍNICO: Paciente masculino de 23 años, de ocupación estudiante, VIH positivo, alérgico a las sulfonamidas, en quien se diagnosticó neumonía por *Pneumocystis jirovecii* y recibió tratamiento con cloroquina y clindamicina. Fue necesaria la administración de prednisona concomitante a la administración de los antibióticos.

CONCLUSIONES: El tratamiento antibiótico de elección es trimetoprim/sulfametoxazol a dosis de 15-20 mg/kg/día con base en el trimetoprim, durante un periodo de 21 días; en casos moderados a severos debe prescribirse esteroide, el de elección es prednisona, también durante 21 días. Para pacientes con alergias a las sulfonamidas existen tratamientos alternativos, como primaquina 30 mg al día más clindamicina 600 mg cada 6 horas también por 21 días.

PALABRAS CLAVE: *Pneumocystis jirovecii*; neumonía; alergia; trimetoprim; sulfametoxazol; clindamicina; primaquina.

Abstract

BACKGROUND: *Pneumocystis jirovecii* pneumonia is a frequent cause of respiratory distress in patients with HIV infection, about 90% of cases occur in those with a CD4+ count < 200 cells/mm³. Incidence has decreased severely with antiretroviral treatment, but mortality continues to be high: around 12%. The clinical manifestations are variable, from a normal physical examination in mild cases to dyspnea, crackles and tachycardia in more severe cases. Most characteristic laboratory abnormality is hypoxemia, and lactate dehydrogenase > 500 U/L is frequently observed, although it is not pathognomonic.

CLINICAL CASE: A 23-year-old male patient, with a student occupation, HIV positive, allergic to sulfonamides, who was diagnosed with *Pneumocystis jirovecii* pneumonia and received treatment with chloroquine and clindamycin. The administration of prednisone concomitant to the administration of antibiotics was necessary.

CONCLUSIONS: The antibiotic treatment of choice is trimethoprim/sulfamethoxazole at a dose of 15-20 mg/kg/day based on trimethoprim, for a period of 21 days; in moderate

¹ Residente de Medicina Interna.

² Internista e infectólogo. Jefe del Servicio de Infectología.

³ Internista. Jefe del Servicio de Medicina Interna.

⁴ Internista y profesor titular del curso de Medicina Interna.

⁵ Médico especialista en Anatomía patológica.

Hospital Regional de Alta Especialidad Dr. Juan Graham Casasús, Villahermosa, Tabasco, México.

Recibido: 3 de abril 2020

Aceptado: de septiembre 2020

Correspondencia

Obed Adrián Márquez Quiroz
oamq_22@hotmail.com

Este artículo debe citarse como:

Márquez-Quiroz OA, Flores-Barrientos OI, Torres-Pérez J, Barrueta-Alegría JM, Gonzales-Romo MA. Neumocistosis severa tratada con cloroquina y clindamicina en un paciente con SIDA alérgico a las sulfonamidas. Med Int Méx 2022; 38 (2): 434-441.

to severe cases, steroids must be used, prednisone is of choice for 21 days as well. For patients with sulfonamide allergies, there are alternative treatments, such as primaquine 30 mg/day PO plus clindamycin 600 mg qid also for 21 days.

KEYWORDS: *Pneumocystis jirovecii*; Pneumonia; Allergy; Trimethoprim; Sulfamethoxazole; Clindamycin; Primaquine.

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 23 años, de ocupación estudiante, homosexual rol pasivo, negó consumo de alcohol y tabaco, así como exposición a biomasa. No tenía antecedentes quirúrgicos ni traumáticos, negó hemotransfusiones y hospitalizaciones previas. Como antecedentes de mayor relevancia era alérgico a las sulfonamidas y tenía infección por VIH de 6 meses de diagnóstico. Inició su padecimiento actual dos semanas previas al manifestar tos no productiva, acompañada de disnea de esfuerzo que fue progresiva hasta llegar a disnea de reposo, razón por la que acudió a su centro de salud de donde fue referido a urgencias de esta unidad. Al momento de su ingreso sus signos vitales eran los siguientes: presión arterial 121/70 mmHg, frecuencia cardíaca 90 latidos por minuto, frecuencia respiratoria 26 por minuto, temperatura 36.5°C; se observaba delgado y con uso de músculos accesorios para la ventilación, incluyendo tirajes supraesternales e intercostales, la exploración de fondo de ojo fue normal, el precordio rítmico e hiperdinámico, en cuanto a la exploración pulmonar, había crépitos difusos e incremento de la percepción de los frémits a la palpación. La exploración del abdomen, genitales, región perianal y extremidades fue normal. El electrocardiograma se encontró prácticamente normal, la radiografía de tórax reveló infiltrados bilaterales con patrón en alas de mariposa (**Figura 1**) y en la tomografía se

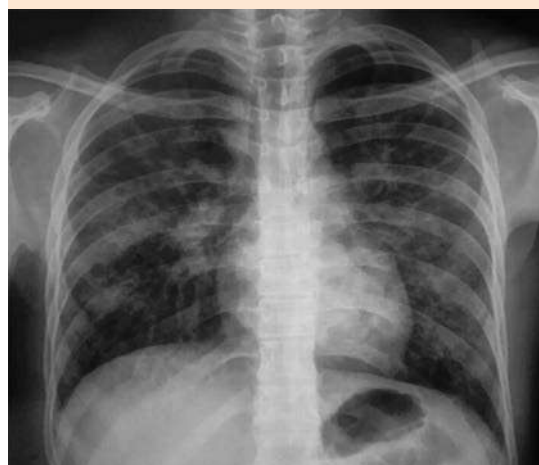


Figura 1. Radiografía de tórax en proyección posteroanterior, se observan zonas de llenado alveolar a nivel parahiliar bilateral, con patrón en alas de mariposa.

observaron zonas difusas de vidrio delustrado (**Figura 2**). En los estudios de laboratorio (**Cuadro 1**) llamó la atención la lactato deshidrogenasa de 816 U/L y en la gasometría arterial se observó alcalosis respiratoria descompensada hipoxémica; se calculó un gradiente alvéolo arterial de 58 mmHg. Lo anterior hizo sospechar neumonía por *Pneumocystis jirovecii*, por lo que se inició tratamiento empírico individualizado a este caso en particular; sin embargo, fue necesario

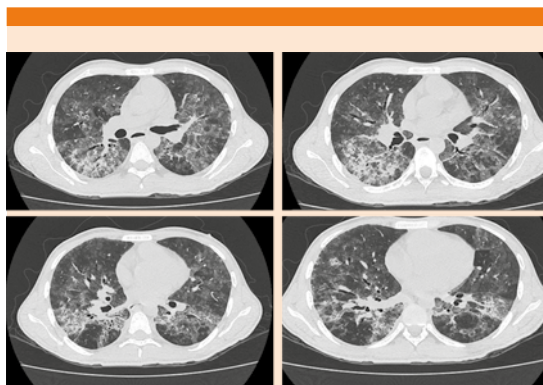


Figura 2. Tomografía computada en corte axial en ventana pulmonar, se observan zonas difusas de vidrio despolido.

obtener muestras de esputo para corroborar el diagnóstico; como la tos del paciente no era productiva fue necesario inducir la expectoración con mirconebulizaciones de solución hipertónica NaCl 3% y salbutamol, al obtenerse la muestra de esputo se envió al laboratorio y se tiñó con Wright-Giemsa, en la que se observaron formas quísticas de *Pneumocystis jirovecii* (**Figura 3A**); adicionalmente se hicieron tinciones de Gram y de Ziehl-Neelsen, que fueron negativas para coinfección bacteriana y *M. tuberculosis*, respectivamente, en la tinción de Ziehl-Neelsen se logró observar formas tróficas de *Pneumocystis jirovecii* (**Figura 3B**). En cuanto al tratamiento, las guías mencionan la administración de cloroquina 50 mg al día más clindamicina 600 mg cada 6 horas como alternativa al trimetoprim; debido a que en nuestra unidad no contábamos con primaquina, se decidió administrar 25 mg de cloroquina más 600 mg de clindamicina cada 6 horas durante 21 días. La enfermedad se catalogó como severa ante la hipoxemia y gradiente alvéolo-arterial de oxígeno elevado, por lo que fue necesaria la administración de prednisona concomitante a la administración de los antibióticos, iniciando con 40 mg cada 12 horas del día 1 al 5, del día 6 al 10 se administraron

Cuadro 1. Estudios de laboratorio al ingreso y al finalizar el tratamiento

Dato	Valor (al ingreso)	
Hemoglobina	13.5 g/dL	
Hematócrito	39.6%	
Leucocitos	8400/μL	
Linfocitos	1800 U/L	
Neutrófilos	6720/μL	
Estimado de CD4+	180/μL	
Plaquetas	362,000/μL	
Estudios de laboratorio		
	Al ingreso	Al finalizar el tratamiento
Glucosa (mg/dL)	77	80
BUN (mg/dL)	17.1	15.
Creatinina (mg/dL)	1.8	0.9
Urea (mg/dL)	36	25
Sodio (mmol/L)	136	138
Potasio (mmol/L)	4.8	4.6
Cloro (mmol/L)	102	105
Lactato deshidrogenasa (mmol/L)	816	416
Gasometría arterial		
	Al ingreso	Al finalizar el tratamiento
Fracción inspirada de oxígeno (%)	21	21
Presión parcial arterial de oxígeno (mmHg)	68.9	93
Presión parcial arterial de CO ₂ (mmHg)	24.20	35
Bicarbonato de sodio HCO ₃ (mmol/L)	22.20	19.02
pH	7.57	7.40
Saturación arterial de oxígeno (%)	96.0%	98.0
Gradiente alvéolo-arterial de oxígeno (mmHg)	58	
PaO ₂ /FiO ₂ (mmHg)	328	428

40 mg cada 24 horas y del día 11 al 21, 20 mg al día. También recibió apoyo mediante oxígeno suplementario, pero no requirió ventilación

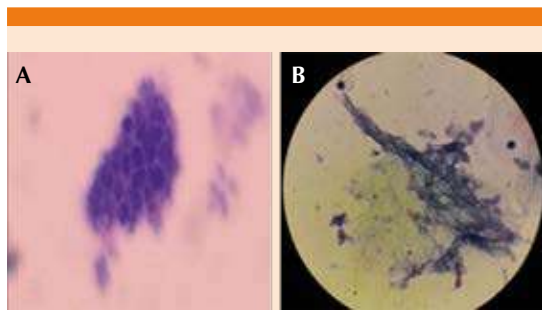


Figura 3. A. Tinción de Wright en la que se observan formas tróficas y quísticas de *Pneumocystis jirovecii*. B. Tinción de Ziehl-Neelsen en la que se observan formas tróficas de *Pneumocystis jirovecii*.

mecánica invasiva. El paciente tuvo evolución favorable, con descenso de lactato deshidrogenasa a 416 U/L, estudios de laboratorios dentro de los parámetros de corte y gasometría arterial prácticamente normal al final del tratamiento. Al inicio y al final del tratamiento se realizó un electrocardiograma y se hizo valoración del fondo de ojo; no hubo cambios en el intervalo QT ni alteraciones en el fondo de ojo. El paciente fue egresado por mejoría y actualmente está en seguimiento por la consulta externa.

DISCUSIÓN

La neumonía por *Pneumocystis* es causada por el hongo ubicuo *Pneumocystis jirovecii* (*P. carinii* solo infecta ratas y *jirovecii* específicamente humanos). La infección inicial ocurre en la infancia temprana; alrededor del 66% de los niños tienen anticuerpos para *P. jirovecii* entre los 2 y 5 años de edad.¹ Se piensa que *P. jirovecii* se disemina por dispersión aérea, la enfermedad puede resultar de una infección adquirida o de la reactivación de una infección latente, el 90% de los casos ocurre en pacientes con conteo de CD4+ menor a 200 células/mm³, otros factores de riesgo incluyen CD4 < 14%, muguet oral, episodios previos de neumonía por *Pneumo-*

cystis, neumonía bacteriana, pérdida de peso involuntaria y carga viral elevada.²⁻⁷ En pacientes con VIH las manifestaciones clínicas son de inicio subagudo, disnea progresiva, fiebre, tos no productiva, disconfort torácico que empeora en días o semanas. La neumonía fulminante observada en pacientes que no tienen VIH es inusual. En pacientes con VIH en reposo la exploración física por lo general es normal; sin embargo, en esfuerzo puede haber taquipnea, taquicardia y crépitos difusos. La candidiasis oral es una coinfección frecuente. En muchos casos la fiebre podría ser el signo predominante. La enfermedad extrapulmonar es rara, puede ocurrir en cualquier órgano y con frecuencia se asocia con pentamidina aerosolizada para profilaxis.^{8,9,10} La hipoxemia es la anomalía de laboratorio más característica, puede variar de leve, moderada a severa de acuerdo con el gradiente alvéolo-arterial de oxígeno (leve < 35 mmHg, moderada de 35 a 45 mmHg, Severa: > 45 mmHg). La desaturación de oxígeno frecuentemente es anormal, pero inespecífica. La elevación de la deshidrogenasa láctica mayor a 500 mg/dL es frecuente, pero inespecífica. La radiografía de tórax típicamente demuestra infiltrados intersticiales bilaterales difusos y simétricos en vidrio despulido desde los hilios, en patrón en alas de mariposa. Los hallazgos atípicos en las radiografías incluyen quistes, nódulos, bulas, enfermedad asimétrica de localización superior, adenopatía intratorácica y neumotórax. La cavitación y el derrame pleural son poco frecuentes en ausencia de malignidad o infección con otros patógenos. De hecho, del 13 al 18% de los pacientes con neumonía por *Pneumocystis* tienen otra causa concomitante de disfunción pulmonar, como tuberculosis, sarcoma de Kaposi pulmonar o neumonía bacteriana. En la tomografía de tórax se observa patrón de vidrio despulido en parches.¹¹⁻¹⁹ Para el diagnóstico se requiere muestra de secreción bronquial obtenida por lavado bronquioalveolar o expectoración inducida, ya que la expectoración espontánea

tiene baja sensibilidad;^{18,19,20} en las tinciones de Giemsa, Diff-Quik y Wright pueden observarse los quistes y las formas tróficas, pero no tiñen la pared quística; en cambio, las tinciones de metamina argéntica de Gomori-Grocott, Gram-Weigert, violeta de cresilo y azul de toluidina sí tiñen la pared quística. La reacción en cadena de polimerasa es un método alternativo altamente sensible para el diagnóstico.²¹⁻²⁴

Todos los pacientes adolescentes y adultos con un conteo de CD4+ menor de 200 células/mm³ o un porcentaje menor a 14% deben recibir profilaxis primaria contra neumonía por *Pneumocystis jirovecii*;²⁵ los pacientes que reciben primetamina y sulfadiazina para tratamiento de la toxoplasmosis no requieren profilaxis.²⁶ El agente de elección para la profilaxis es trimetoprim con sulfametoxazol en una sola dosis diaria; para los pacientes que no toleran tal fármaco existen alternativas, como: dapsona, dapsona más leucovorin más primetamina, pentamidina aerosolizada y atovaquona.²⁶⁻³³ La profilaxis primaria se suspenderá cuando en respuesta a la terapia antirretroviral haya incremento del conteo de CD4+ a más de 200 células/mm³ de manera sostenida por más de tres meses. El tratamiento de elección contra la neumonía por *Pneumocystis jirovecii* es trimetoprim/sulfametoxazol a dosis de 15 a 20 mg/kg con base en el trimetoprim.^{33,34} Los pacientes con enfermedad moderada a severa, definida por una presión parcial de oxígeno menor de 70 mmHg respirando oxígeno ambiente o un gradiente alvéolo-arterial de oxígeno mayor a 35 mmHg, deben recibir terapia coadyuvante con corticosteroides tan pronto como sea posible, de preferencia en las primeras 72 horas de haber iniciado el tratamiento contra la neumonía por *Pneumocystis jirovecii*. El esteroide de elección es prednisona, usando el siguiente esquema: del día 1 al 5, 40 mg cada 12 horas, del día 6 al 10, 40 mg cada 24 horas y del día 11 al 21, 20 mg cada 24 horas; de ser necesario el uso de la vía intra-

venosa puede administrarse metilprednisolona 75% de la dosis de prednisona.³⁵⁻⁴¹ En cuanto a la terapia antirretroviral, ésta debe iniciarse en las primeras dos semanas del diagnóstico de neumonía por *Pneumocystis*; el síndrome inflamatorio de reconstitución inmunológica es poco frecuente, pero se ha descrito, ocurriendo semanas después del episodio de neumonía por *Pneumocystis*, cursando con fiebre y recurrencia o exacerbación de los síntomas respiratorios, incluyendo tos y disnea, así como aumento de los infiltrados en la radiografía; el manejo del síndrome inflamatorio de reconstitución inmunológica asociado con *Pneumocystis jirovecii* no se ha establecido del todo; sin embargo, algunos expertos recomiendan administrar esteroides en pacientes con deterioro respiratorio.⁴²⁻⁴⁵ Es importante vigilar los posibles efectos adversos asociados con los fármacos prescritos. En los pacientes infectados con VIH que tienen tasa alta (20% a 85%) de efectos adversos al trimetoprim/sulfametoxazol, éstos incluyen: exantema (30-55%), fiebre (30-40%), leucopenia (30-40%) trombocitopenia (15%), azoemia (1-5%), hepatitis (20%) e hipercalemia. En cuanto a los fármacos alternativos, los efectos adversos son los siguientes: metahemoglobinemia y hemólisis en pacientes tratados con dapsona y primaquina; exantema y fiebre con dapsona; azoemia, pancreatitis, hipo o hiperglucemia, leucopenia, alteraciones electrolíticas y arritmias cardíacas con pentamidina; anemia, exantema, fiebre y diarrea con primaquina y clindamicina; cefalea, náusea, diarrea, exantema y elevación de transaminasas con atovaquona.⁴⁶ La profilaxis secundaria debe iniciarse inmediatamente al haber completado de manera exitosa el tratamiento antimicrobiano y deberá mantenerse hasta que haya ocurrido la reconstitución inmunológica en respuesta al tratamiento antirretroviral. La profilaxis secundaria se suspenderá cuando el conteo de CD4+ sea mayor a 200 células/mm³ y se haya mantenido así por más de tres meses. Deberá reintroducirse la profilaxis primaria y se-



cundaria cuando el conteo de CD4+ descienda a menos de 100 células/mm³, en caso de pacientes con un conteo de CD+ entre 100 y 200 células/mm³ que tengan una carga viral por encima de los niveles de detección, puede no requerirse en pacientes con un conteo de CD4+ entre 100 y 200 células/mm³ que mantengan carga viral indetectable por al menos 3 a 6 meses. Si ocurre un episodio de neumonía por *Pneumocystis jirovecii* en un paciente con conteo de CD4+ mayor a 200 células/mm³ que recibe terapia antirretroviral, es razonable continuar con la profilaxis de por vida o hasta que aumenten las concentraciones de CD4+ en respuesta al tratamiento antirretroviral.^{46,47}

REFERENCIAS

1. Pifer LL, Hughes WT, Stagno S, Woods D. *Pneumocystis carinii* infection: evidence for high prevalence in normal and immunosuppressed children. *Pediatrics* 1978; 61 (1): 35-41.
2. Keely SP, Stringer JR, Baughman RP, Linke MJ, Walzer PD, Smulian AG. Genetic variation among *Pneumocystis carinii* isolates in recurrent pneumocystosis. *J Infect Dis* 1995; 172 (2): 595-598. doi: 10.1093/infdis/172.2.595.
3. Helweg-Larsen J, Tsolaki AG, Miller RF, Lundgren B, Wakefield AE. Clusters of *Pneumocystis carinii* pneumonia: analysis of person-to-person transmission by genotyping. *QJM* 1998; 91 (12): 813-820. doi: 10.1093/qjmed/91.12.813.
4. Huang L, Beard CB, Creasman J, Levy D, et al. Sulfa or sulfone prophylaxis and geographic region predict mutations in the *Pneumocystis carinii* dihydropteroate synthase gene. *J Infect Dis* 2000; 182 (4): 1192-1198. doi: 10.1086/315824.
5. Phair J, Munoz A, Detels R, Kaslow R, Rinaldo C, Saah A. The risk of *Pneumocystis carinii* pneumonia among men infected with human immunodeficiency virus type 1. Multicenter AIDS Cohort Study Group. *N Engl J Med* 1990; 322 (3): 161-165. doi: 10.1056/NEJM199001183220304.
6. Kaplan JE, Hanson DL, Navin TR, Jones JL. Risk factors for primary *Pneumocystis carinii* pneumonia in human immunodeficiency virus-infected adolescents and adults in the United States: reassessment of indications for chemoprophylaxis. *J Infect Dis* 1998; 178 (4): 1126-1132. doi: 10.1086/515658.
7. Kaplan JE, Hanson DL, Jones JL, Dworkin MS. Viral load as an independent risk factor for opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents. *AIDS* 2001; 15 (14): 1831-1836. doi: 10.1097/00002030-200109280-00012.
8. Kovacs JA, Hiemenz JW, Macher AM, Stover D, et al. *Pneumocystis carinii* pneumonia: a comparison between patients with the acquired immunodeficiency syndrome and patients with other immunodeficiencies. *Ann Intern Med* 1984; 100 (5): 663-671. doi: 10.7326/0003-4819-100-5-663.
9. Selwyn PA, Pomerantz AS, Durante A, Alcades P, et al. Clinical predictors of *Pneumocystis carinii* pneumonia, bacterial pneumonia and tuberculosis in HIV-infected patients. *AIDS* 1998; 12 (8): 885-893. doi: 10.1097/00002030-199808000-00011.
10. Ng VL, Yajko DM, Hadley WK. Extrapulmonary pneumocystosis. *Clin Microbiol Rev* 1997; 10 (3): 401-418. doi: 10.1128/CMR.10.3.401.
11. Smith DE, McLuckie A, Wyatt J, Gazzard B. Severe exercise hypoxaemia with normal or near normal X-rays: a feature of *Pneumocystis carinii* infection. *Lancet* 1988; 2 (8619): 1049-1051. doi: 10.1016/s0140-6736(88)90066-9.
12. Zaman MK, White DA. Serum lactate dehydrogenase levels and *Pneumocystis carinii* pneumonia. Diagnostic and prognostic significance. *Am Rev Respir Dis* 1988; 137 (4): 796-800. doi: 10.1164/ajrccm/137.4.796.
13. Opravil M, Marincek B, Fuchs WA, Weber R, et al. Shortcomings of chest radiography in detecting *Pneumocystis carinii* pneumonia. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1994; 7 (1): 39-45.
14. Metersky ML, Colt HG, Olson LK, Shanks TG. AIDS-related spontaneous pneumothorax. Risk factors and treatment. *Chest* 1995; 108 (4): 946-951. doi: 10.1378/chest.108.4.946.
15. Sepkowitz KA, Telzak EE, Gold JW, Bernard E, et al. Pneumothorax in AIDS. *Ann Intern Med* 1991; 114 (6): 455-459. doi: 10.7326/0003-4819-114-6-455.
16. Baughman RP, Dohn MN, Frame PT. The continuing utility of bronchoalveolar lavage to diagnose opportunistic infection in AIDS patients. *Am J Med* 1994; 97 (6): 515-522. doi: 10.1016/0002-9343(94)90346-8.
17. Stover DE, Zaman MB, Hajdu SI, Lange M, Gold J, Armstrong D. Bronchoalveolar lavage in the diagnosis of diffuse pulmonary infiltrates in the immunosuppressed host. *Ann Intern Med* 1984; 101 (1): 1-7. doi: 10.7326/0003-4819-101-1-1.
18. Gruden JF, Huang L, Turner J, Webb W, et al. High-resolution CT in the evaluation of clinically suspected *Pneumocystis carinii* pneumonia in AIDS patients with normal, equivocal, or nonspecific radiographic findings. *AJR Am J Roentgenol* 1997; 169 (4): 967-975. doi: 10.2214/ajr.169.4.9308446.
19. Hidalgo A, Falco V, Mauleon S, Andreu J, 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 (5): 1179-1184. doi: 10.1007/s00330-002-1641-6.
20. Roger PM, Vandenbos F, Pugliese P, de Salvador F, 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 (2): 509-510. doi: 10.1086/517099.

21. Buchacz K, Lau B, Jing Y, Bosch R, et al. Incidence of AIDS-Defining Opportunistic Infections in a Multicohort Analysis of HIV-infected Persons in the United States and Canada, 2000-2010. *J Infect Dis* 2016; 214 (6): 862-872. doi: 10.1093/infdis/jiw085.
22. Pisculli ML, Sax PE. Use of a serum beta-glucan assay for diagnosis of HIV-related *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with negative microscopic examination results. *Clin Infect Dis* 2008; 46 (12): 1928-1930. doi: 10.1086/588564.
23. Sax PE, Komarow L, Finkelman MA, Grant P, et al. Blood (1->3)-beta-D-glucan as a diagnostic test for HIV-related *Pneumocystis jirovecii* pneumonia. *Clin Infect Dis* 2011; 53 (2): 197-202. doi: 10.1093/cid/cir335.
24. Li WJ, Guo YL, Liu TJ, Wang K, Kong JL. Diagnosis of *pneumocystis* pneumonia using serum (1-3)-beta-D-Glucan: a bivariate meta-analysis and systematic review. *J Thorac Dis* 2015; 7 (12): 2214-2225. doi: 10.3978/j.issn.2072-1439.2015.12.27.
25. Yamagishi T, Yoshida S, Fukutake K, Utsumi K, Ichinose K, Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for prophylaxis against *Pneumocystis carinii* pneumonia for persons infected with human immunodeficiency virus. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1989; 38 Suppl 5 (Suppl 5): 1-9.
26. Heald A, Flepp M, Chave JP, Malinverni R, et al. Treatment for cerebral toxoplasmosis protects against *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with AIDS. The Swiss HIV Cohort Study. *Ann Intern Med* 1991; 115 (10): 760-763. doi: 10.7326/0003-4819-115-10-760.
27. Bozzette SA, Finkelstein DM, Spector SA, Frame P, et al. A randomized trial of three antipneumocystis agents in patients with advanced human immunodeficiency virus infection. NIAID AIDS Clinical Trials Group. *N Engl J Med* 1995; 332 (11): 693-9. doi: 10.1056/NEJM199503163321101.
28. Schneider MM, Hoepelman AI, Eeftinck-Schattenkerk JK, Nielsen T, et al. A controlled trial of aerosolized pentamidine or trimethoprim-sulfamethoxazole as primary prophylaxis against *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with human immunodeficiency virus infection. The Dutch AIDS Treatment Group. *N Engl J Med* 1992; 327 (26): 1836-1841. doi: 10.1056/NEJM199212243272603.
29. Schneider MM, Nielsen TL, Nelsing S, Hoepelman A, et al. Efficacy and toxicity of two doses of trimethoprim-sulfamethoxazole as primary prophylaxis against *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with human immunodeficiency virus. *Dutch AIDS Treatment Group. J Infect Dis* 1995; 171 (6): 1632-1636. doi: 10.1093/infdis/171.6.1632.
30. Opravil M, Hirschel B, Lazzarin A, Heald A, et al. Once-weekly administration of dapsone/pyrimethamine vs. aerosolized pentamidine as combined prophylaxis for *Pneumocystis carinii* pneumonia and toxoplasmic encephalitis in human immunodeficiency virus-infected patients. *Clin Infect Dis* 1995; 20 (3): 531-541. doi: 10.1093/clinids/20.3.531.
31. Girard PM, Landman R, Gaudebout C, Olivares R, et al. Dapsone-pyrimethamine compared with aerosolized pentamidine as primary prophylaxis against *Pneumocystis carinii* pneumonia and toxoplasmosis in HIV infection. The PRIO Study Group. *N Engl J Med* 1993; 328 (21): 1514-1520. doi: 10.1056/NEJM199305273282102.
32. Chan C, Montaner J, Lefebvre EA, Morey G, et al. Atovaquone suspension compared with aerosolized pentamidine for prevention of *Pneumocystis carinii* pneumonia in human immunodeficiency virus-infected subjects intolerant of trimethoprim or sulfonamides. *J Infect Dis* 1999; 180 (2): 369-376. doi: 10.1086/314893.
33. El-Sadr WM, Murphy RL, Yurik TM, Luskin-Hawk R, et al. Atovaquone compared with dapsone for the prevention of *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with HIV infection who cannot tolerate trimethoprim, sulfonamides, or both. Community Program for Clinical Research on AIDS and the AIDS Clinical Trials Group. *N Engl J Med* 1998; 339 (26): 1889-1895. doi: 10.1056/NEJM199812243392604.
34. Hughes W, Leoung G, Kramer F, Bozzette S, et al. Comparison of atovaquone (566C80) with trimethoprim-sulfamethoxazole to treat *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with AIDS. *N Engl J Med* 1993; 328 (21): 1521-1527. doi: 10.1056/NEJM199305273282103.
35. Safran S, Finkelstein DM, Feinberg J, Frame P, et al. Comparison of three regimens for treatment of mild to moderate *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with AIDS. A double-blind, randomized, trial of oral trimethoprim-sulfamethoxazole, dapsone-trimethoprim, and clindamycin-primaquine. ACTG 108 Study Group. *Ann Intern Med* 1996; 124 (9): 792-802. doi: 10.7326/0003-4819-124-9-199605010-00003.
36. Nielsen TL, Eeftinck Schattenkerk JK, Jensen BN, Lundgren J, et al. Adjunctive corticosteroid therapy for *Pneumocystis carinii* pneumonia in AIDS: a randomized European multicenter open label study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1992; 5 (7): 726-731.
37. Bozzette SA, Sattler FR, Chiu J, Wu A, et al. A controlled trial of early adjunctive treatment with corticosteroids for *Pneumocystis carinii* pneumonia in the acquired immunodeficiency syndrome. California Collaborative Treatment Group. *N Engl J Med* 1990; 323 (21): 1451-1457. doi: 10.1056/NEJM199011223232104.
38. The National Institutes of Health-University of California Expert Panel for Corticosteroids as Adjunctive Therapy for Pneumocystis Pneumonia. Consensus statement on the use of corticosteroids as adjunctive therapy for pneumocystis pneumonia in the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1990; 323 (21): 1500-1504. doi: 10.1056/NEJM199011223232131.
39. Montaner JS, Lawson LM, Levitt N, Belzberg A, Schechter MT, Ruedy J. Corticosteroids prevent early deterioration in patients with moderately severe *Pneumocystis carinii* pneumonia and the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *Ann Intern Med* 1990; 113 (1): 14-20. doi: 10.7326/0003-4819-113-1-14.



40. Gallant JE, Chaisson RE, Moore RD. The effect of adjunctive corticosteroids for the treatment of *Pneumocystis carinii* pneumonia on mortality and subsequent complications. *Chest* 1998; 114 (5): 1258-1263. doi: 10.1378/chest.114.5.1258.
41. Briel M, Bucher HC, Boscacci R, Furrer H. Adjunctive corticosteroids for *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with HIV-infection. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 3: CD006150 (3): CD006150. doi: 10.1002/14651858.CD006150.
42. Zolopa A, Andersen J, Powderly W, Sanchez A, et al. Early antiretroviral therapy reduces AIDS progression/death in individuals with acute opportunistic infections: a multicenter randomized strategy trial. *PLoS One* 2009; 4 (5): e5575. doi: 10.1371/journal.pone.0005575.
43. Akgun KM, Miller RF. Critical care in human immunodeficiency virus-infected patients. *Semin Respir Crit Care Med* 2016; 37 (2): 303-317. doi: 10.1055/s-0036-1572561.
44. Grant PM, Komarow L, Andersen J, Sereti I, 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 (7): e11416. doi: 10.1371/journal.pone.0011416.
45. Jagannathan P, Davis E, Jacobson M, Huang L. Life-threatening immune reconstitution inflammatory syndrome after *Pneumocystis pneumonia*: a cautionary case series. *AIDS* 2009; 23 (13): 1794-1796. doi: 10.1097/QAD.0b013e32832d9b20.
46. Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents. B1. Federal HIV/AIDS Prevention and Control Office, Federal Ministry of Health, March 2008.
47. Zellweger C, Opravil M, Bernasconi E, Cavassini N, et al. Long-term safety of discontinuation of secondary prophylaxis against *Pneumocystis pneumonia*: prospective multicentre study. *AIDS* 2004; 18 (15): 2047-2053. doi: 10.1097/00002030-200410210-00009.

AVISO PARA LOS AUTORES

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

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