

Neumonía por *Pneumocystis jirovecii* asociada a hemorragia alveolar difusa en un paciente con trasplante renal

Pneumocystis jirovecii pneumonia associated with diffuse alveolar hemorrhage in a renal transplant patient. Case report

Cinthia Carleo¹, Mariella Raijmakers¹ y Francisco Zamora¹

¹Universidad Santiago de Chile. Facultad de Ciencias Médicas, Hospital Barros Luco Trudeau.

Sin conflicto de interés.

Sin financiamiento

Recibido: 17 de mayo de 2023 / Aceptado: 9 de octubre de 2023

Resumen

La neumonía por *Pneumocystis jirovecii* es una enfermedad fúngica oportunista descrita principalmente en pacientes con VIH, sin embargo, tras la introducción de la TARV, ha incrementado su incidencia en pacientes con inmunosupresión no asociada a VIH, como neoplasias hematológicas y trasplantes de órganos sólidos. Presentamos el caso de un varón de 17 años, receptor de un trasplante renal, con inmunosupresión prolongada con corticoesteroides, con cuadro clínico de tos, disnea y fiebre. La TC mostró micronódulos pulmonares centrilobulillares y vidrio esmerilado. El LBA fue compatible con hemorragia alveolar difusa (HAD), con RPC positiva para *P. jirovecii*. Se descartaron otras infecciones y enfermedades autoinmunes. Recibió tratamiento con cotrimoxazol con buena evolución clínica y mejoría radiológica. Si bien las causas más frecuentes de HAD son etiologías autoinmunes como enfermedades reumatológicas o vasculitis, es prioritario descartar causas infecciosas, incluyendo *P. jirovecii*, ya que el tratamiento dirigido puede tener un impacto significativo en la mortalidad en este grupo de pacientes.

Palabras clave: Neumonía por *Pneumocystis jirovecii*; hemorragia alveolar difusa; inmunosupresión por trasplante; corticoesteroides.

Abstract

Pneumocystis jirovecii pneumonia is an opportunistic fungal infection, described mainly in HIV patients, however, after the introduction of ART, its presentation has increased in patients with non-HIV immunosuppression, such as hematological cancers, solid or hematopoietic stem cell transplantation. We report the case of a 17-year-old male, kidney transplant patient, with prolonged immunosuppression with corticosteroids, with history of cough, dyspnea, and fever. Chest CT evidences centrilobular pulmonary micronodules with ground glass. BAL was performed compatible with diffuse alveolar hemorrhage, with positive PCR for *P. jirovecii*. Other infections and autoimmune disease were ruled out. He received treatment with cotrimoxazole with clinical improvement of the patient, and follow up chest CT at the end of treatment showed decrease of pulmonary infiltrates. Although the most frequent causes of DAH are autoimmune etiologies such as rheumatic diseases or vasculitis, it is a priority to rule out infectious causes, including *P. jirovecii*, since targeted treatment could have a significant impact on mortality outcomes in this group of patients.

Keywords: *Pneumocystis jirovecii* pneumonia; diffuse alveolar hemorrhage; transplant immunosuppression; corticosteroids.

Introducción

La neumonía por *Pneumocystis jirovecii* es una enfermedad fúngica oportunista, potencialmente mortal en pacientes con inmunosupresión celular. Fue descrita en niños en los años 50s, con un aumento de incidencia en los años 80s con la epidemia del VIH/

SIDA. Sin embargo, con la introducción de la TARV es cada vez menos frecuente¹. Por otro lado, con las nuevas terapias inmunosupresoras, ha incrementado su aparición en pacientes con inmunosupresión no VIH, tales como neoplasias hematológicas, enfermedades del tejido conectivo y trasplantes de precursores hematopoyéticos y de órganos sólidos². Un estudio realizado en Reino Unido en 2016 reportó una inci-

Correspondencia a:

Cinthia Carleo
cinthiacarleo@gmail.com

dencia variable de neumonía por *P. jirovecii* en pacientes receptores de trasplantes de órganos sólidos: 0,3% riñón; 1,2% hígado; 5,5% corazón y 5,8% corazón-pulmón; respectivamente³. Otro estudio con 10.530 pacientes en Taiwán estimó una incidencia de 1,4% en pacientes con trasplante renal, siendo el riesgo más alto al año post-trasplante, especialmente en pacientes de 41 a 50 años o mayores de 60 años⁴.

La presentación clínica de la neumonía por *P. jirovecii* en pacientes receptores de trasplantes tiende a ser más agresiva y con peor pronóstico que en pacientes con VIH, con una mortalidad entre 30 y 60%, en contraste con la mortalidad de 7 a 20% en pacientes con VIH, principalmente con inicio precoz de TARV⁵. Además, los pacientes no-VIH tienen más riesgo de coinfección con bacterias, hongos y virus como citomegalovirus (CMV), síndrome de *distress* respiratorio agudo (SDRA), neumotórax y shock⁶.

Presentamos un caso clínico de una neumonía por *P. jirovecii* asociada a una hemorragia alveolar difusa (HAD) en un paciente trasplantado renal, en terapia prolongada con corticoesteroides.

Caso clínico

Varón de 17 años de edad, con antecedente de síndrome nefrótico resistente a terapia con corticoesteroides, secundario a una glomerulonefritis focal y segmentaria durante el primer año de vida, manejado con nefrectomía bilateral y peritoneodiálisis. A los tres años de edad se realizó un trasplante renal, y se inició terapia inmunosupresora con tacrolimus y prednisona. Evolucionó con múltiples episodios de rechazo al injerto, tanto humoral como celular, siendo manejado con plasmaféresis, rituximab y corticoesteroides. Posterior al último episodio de rechazo, se agregó micofenolato a su tratamiento basal. Finalmente, a la edad de 16 años por deterioro progresivo de su función renal, llegó a requerir terapia de reemplazo renal dialítico permanente. Se suspendió tacrolimus, y micofenolato y se mantuvo con prednisona 5 mg/día de manera permanente, sin profilaxis primaria con cotrimoxazol.

Después de ocho meses consultó por un día de fiebre hasta 38°C, disnea en reposo, sibilancias audibles y tos húmeda. Ingresó a Urgencias en buen estado general, con hemodinamia estable, y bajos requerimientos de oxígeno por naricera. Al examen físico destacaban crépitos y sibilancias difusas en ambos campos pulmonares. En los exámenes de ingreso destacó una anemia (hemoglobina 8,4 g/dl y hematocrito 26%), trombocitopenia moderada (plaquetas 75.000 células/mm³) y leucocitosis 15.840 células/mm³. La PCR al ingreso fue 17 mg/dl (VN: 0-10); LDH: ligeramente elevada (313 UI/L); gases arteriales: PH: 7,38, hipoxemia con pO₂: 75 mmHg y pCO₂: 32 mmHg.

Función renal: creatinina: 16 mg/dl y nitrógeno ureico: 106 mg/dl. Electrolitos plasmáticos: sodio 129 meq/l, potasio 4,9 meq/l. La RPC de hisopado nasofaríngeo para SARS-CoV-2 fue negativa. Las serologías para VIH, VHB y VHC fueron negativas y las pruebas de coagulación, dentro de límites normales (TP: 89%, 12 seg, INR: 1,08, TTPA: 27,7 seg). Se caracterizó la anemia con cinética de hierro (ferritina 519 ng/ml, hierro 25 µg/dl, transferrina 158 µg/dl, saturación de transferrina 12%), interpretándose como ferropenia asociada a inflamación aguda, por niveles de ferritina elevados. El electrocardiograma fue normal. Se realizó una TC de tórax, abdomen y pelvis que mostró micronódulos pulmonares centrolobulillares asociados a vidrio esmerilado, adenopatías laterales a la aorta y bajo el hilio renal izquierdo de hasta 11 mm (Figura 1).

Se trasladó a la Unidad de Cuidados Intermedios, iniciando tratamiento con ceftriaxona y levofloxacino i.v. El paciente evolucionó estable, sin aumento de los requerimientos de oxígeno, manteniéndose con 3 litros por naricera, sin hemoptisis, aunque con descenso en la hemoglobina por lo que requirió transfusión de hemoderivados en dos oportunidades.

Se realizó estudio etiológico ampliado de neumonía en contexto de paciente inmunocomprometido. El panel molecular respiratorio por hisopado nasofaríngeo fue negativo (NxTAG[®] Respiratory Pathogen Panel, IVD, Luminex). Posteriormente, se efectuó una fibrobroncoscopia con lavado broncoalveolar (LBA), cuya citología informó predominio linfocitario (51%), macrófagos 29%, neutrófilos 12,4%, eosinófilos 7,5% y 22% de hemoderivados, compatible con una HAD. El cultivo bacteriológico y de hongos del LBA fue negativo. El estudio molecular con RPC cualitativa para *P. jirovecii* fue positiva (real-time PCR, Light Cycler[®] Roche). La prueba molecular para TB (Xpert[®] MTB/RIF Ultra, Cepheid), y CMV (tiempo real) fueron negativas. Se realizaron dos determinaciones de galactomanano sérico (ELISA) con dos días de diferencia, ambos negativos. La carga viral en sangre de CMV fue indetectable (PCR, Cobas[®] CMV, 4800 System, Roche).

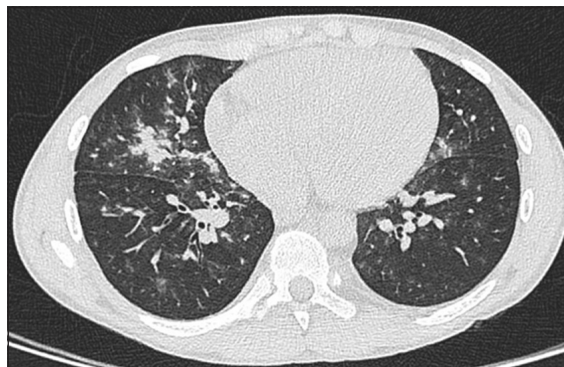


Figura 1. TC de tórax al ingreso: micronódulos pulmonares centrolobulillares asociados a vidrio esmerilado, adenopatías latero-aórticas.



Figura 2. TC de tórax a los ocho días de tratamiento: disminución de opacidades en vidrio esmerilado y micronódulos pulmonares.



Figura 3. TC de tórax a los 21 días de tratamiento: desaparición de micronódulos pulmonares e imágenes en vidrio esmerilado.

El estudio inmunológico fue normal (ANA, ANCA, anti-DNA, anti-ENA, C3 y C4).

Por los hallazgos moleculares y las características de la muestra del LBA se diagnosticó una HAD subaguda secundaria a una neumonía por *P. jirovecii*. Recibió tratamiento con cotrimoxazol forte vía oral (160 mg trimetoprim/800 mg sulfametoxazol), ajustado por requerimientos de diálisis peritoneal continua a 10 mg/kg/día en base a trimetoprim, sin efectos adversos asociados.

Evolucionó de manera satisfactoria, con disminución de requerimientos de oxígeno a 1 L a las 48 h, PCR 4 mg/dl (VN: 0-10); no hubo control de gasometría arterial por buena evolución, siendo trasladado a sala de menor complejidad para culminar monitorización y tratamiento. A los ocho días de iniciado el tratamiento se realizó TC de control evidenciando disminución de los infiltrados alveolares (Figura 2). Se dio alta médica una vez completado 21 días de tratamiento, con TC de tórax normal, manteniendo cotrimoxazol forte en dosis de profilaxis secundaria.

Discusión

Dentro de las infecciones graves en pacientes inmunocomprometidos, la neumonía es la primera causa

de hospitalización en UCI, principalmente bacteriana, seguido por virus y hongos⁵. *Pneumocystis jirovecii* es un hongo está ampliamente distribuido a nivel mundial. La infección se adquiere por vía aérea en etapas tempranas de la vida, con estudios de seroprevalencia que demuestran anticuerpos en 80% en niños a la edad de cuatro años, siendo el responsable de 1 a 2% de neumonía adquirida en la comunidad en niños bajo los 5 años¹.

Tras la inhalación de su forma quística, este se rompe con liberación de trofozoítos, el cual se adhiere a las células epiteliales tipo 1, estimulando una respuesta inflamatoria de predominio CD8+. Los macrófagos alveolares activados por INF y la respuesta por FNT α , promueven la eliminación directa de trofozoítos y quistes por fagocitosis, además de desempeñar un papel central en dirigir las respuestas inmunitarias inflamatorias y adaptativas⁴. Dado que estas citoquinas son producidas por los linfocitos y macrófagos activados, la posibilidad de una reducción en la producción de óxido nítrico e intermediarios reactivos de nitrógeno, en personas infectadas con el VIH y niveles bajos de células T CD4 también puede contribuir a una mayor susceptibilidad a la infección por *P. jirovecii*, especialmente con menos de 200 céls/mm³. Algunos pacientes pueden estar colonizados por *P. jirovecii* en el tracto respiratorio sin desarrollar neumonía, aunque se asocia a un aumento de la respuesta inflamatoria local y sistémica. Es así que, en pacientes con EPOC colonizados se han descrito mayores niveles de IL-6, IL-8 y TNF, al compararse con los no colonizados⁷. En receptores de trasplante renal se ha descrito una colonización de 18%⁸, y en usuarios de corticosteroides de 44%, con dosis de prednisona 20 mg o equivalente¹.

Es importante destacar que existen diferencias clínicas significativas en las manifestaciones clínicas y la evolución de la enfermedad entre los pacientes inmunocomprometidos por VIH y aquellos con inmunosupresión no relacionada al VIH. Los principales síntomas en pacientes con neumonía por *P. jirovecii* incluyen disnea de esfuerzo, tos seca y fiebre. Los pacientes con infección por VIH generalmente desarrollan un curso de enfermedad subaguda, mientras que los pacientes con inmunosupresión no-VIH tienden a evolucionar con un SDRA. Uno de los mecanismos descritos en el desarrollo de SDRA es la disrupción del surfactante pulmonar, tras la lisis del microorganismo, ya sea por antimicrobianos o por inmunidad. Esta respuesta es más intensa en pacientes no-VIH, resultando en colapso alveolar, disfunción de la barrera alveolar e hipoxia⁹.

En los exámenes generales, la LDH suele estar elevada, con sensibilidad de 100% en pacientes con VIH, sin embargo, hay estudios que han mostrado que en pacientes no VIH, ésta sería mucho menor (63%), por lo que debe

ser interpretada caso a caso. De manera complementaria, los marcadores en plasma como β -D-glucano tienen una sensibilidad de 94%, pero una especificidad de 86%, ya que se libera en otras infecciones fúngicas³. Algunos estudios han demostrado que ciertos marcadores y factores están asociados con un peor pronóstico en pacientes con neumonía por *P. jirovecii*. Por ejemplo, niveles elevados de PCR y dosis más altas de prednisona al inicio del tratamiento se han correlacionado con un mayor riesgo de muerte en pacientes con artritis reumatoide y neumonía por *P. jirovecii*⁷.

Dentro del estudio inicial, la radiografía de tórax, en general, muestra un infiltrado intersticial perihilar, pudiendo incluso estar normal en los pacientes no-VIH en etapas iniciales de la enfermedad. La TC de tórax, es el estudio de preferencia, con 100% de sensibilidad y 83% de especificidad, la que clásicamente muestra imagen en vidrio esmerilado, de distribución central. Con menos frecuencia, pueden observarse lesiones nodulares, consolidaciones y lesiones quísticas de pared fina.

Pneumocystis jirovecii es un microorganismo extremadamente difícil de cultivar, por lo que inicialmente se desarrollaron técnicas de visualización directa en muestras de esputo inducido y en LBA, dirigidas a identificar la pared del quiste, lo cual podría resultar en falsos negativos en fases activas de la enfermedad donde predominan los trofozoitos. Para la identificación histopatológica se recomienda las tinciones clásicas como hematoxilina-eosina, Diff-Quik y Grocott-Gomori, esta última con la mayor sensibilidad². El estándar de oro es la detección molecular por RPC cuantitativa, con un 97-98% de sensibilidad y 90-92% de especificidad en pacientes con inmunosupresión no-VIH. Actualmente se han descrito al menos 14 genes blanco para el diagnóstico e identificación de genotipos². En nuestro caso, se realizó una RPC cualitativa que no permite diferenciar entre colonización e infección, sin embargo, se descartaron otras causas infecciosas en LBA.

La detección de anticuerpos mediante ELISA no está recomendado por la falta de respuesta humoral. Recientemente, se están estudiando otros genes, que mediante mediciones cuantitativas, pudieran diferenciar la colonización de la enfermedad activa. Entre ellos se describe la amplificación isotérmica de ácidos nucleicos tipo LAMP, mediante la identificación de un gen mitocondrial similar (cox-1), que a pesar de tener buena sensibilidad y especificidad (84 y 99%; respectivamente), no es superior a la RPC convencional¹⁰.

Debido a la alta mortalidad en este grupo de pacientes, se han desarrollado tablas o *scores* de riesgo de mortalidad a los 90 días e ingreso en UCI, para orientar a un mejor manejo de los pacientes. Dentro de las variables asociadas a mortalidad, destaca la edad mayor a 60 años, disnea, enfermedad pulmonar crónica, BUN, LDH y coinfección con CMV. Para predecir ingreso a UCI se incluyen siete

variables: disnea, frecuencia respiratoria >25 por min, estertores pulmonares, LDH >550 U/L, BUN >8 mmol/L, derrame pleural en TC de tórax, y la razón PCR/albúmina >2 (RPA). Esta escala es más sensible que el CURB69 (88 vs 55%), que determina cinco factores: confusión, urea >7 mmol/L, frecuencia respiratoria >30 , presión arterial sistólica <90 mm Hg o diastólica ≤ 60 mm Hg y edad mayor a 65 años como factores de riesgo; con tres presentes se debería considerar ingreso a UCI. Por tanto el uso de estas nuevas escalas puede generar un cambio en el manejo de los pacientes con un traslado precoz a UCI para manejo intensivo.

Dentro de estas variables, la RPA sería el reflejo entre la respuesta inflamatoria y el estado nutricional del paciente. Aunque inicialmente se utilizó como marcador pronóstico en pacientes con tumores sólidos, en la actualidad se ha demostrado su relación con la mortalidad a los 90 días en pacientes con sepsis, y como pronóstico para pacientes con VIH con neumonía por *P. jirovecii*⁶.

El tratamiento de elección recomendado para pacientes receptores de trasplante de órganos sólidos es cotrimoxazol por 21 días, en dosis de 15-20 mg/kg/día de trimetoprim, vía oral o intravenosa, y el manejo de soporte de complicaciones asociadas.

La particularidad de nuestro caso clínico fue la forma de presentación de la neumonía, con una HAD. Entre las causas de HAD se describen frecuentemente las enfermedades autoinmunes con capilaritis, y con menor frecuencia las infecciones¹¹. Los principales microorganismos asociados a ella en pacientes inmunocomprometidos son: CMV, adenovirus, *Aspergillus* spp., *Mycoplasma*, *Legionella* y *Strongyloides*. En inmunocompetentes se ha descrito en relación a influenza A (H1N1), dengue, leptospirosis, malaria, e infección por *Staphylococcus aureus*¹².

Existen pocos casos publicados de la asociación de HAD con infección por *P. jirovecii*, uno en paciente de 57 años con púrpura de Schölein-Henoch, en tratamiento con corticoesteroides y ciclosporina A¹³, con una neumonía por *P. jirovecii* como posible desencadenante de la HAD, y otro caso en una mujer embarazada con infección por HTLV-1¹⁴. Un estudio del Reino Unido analizó biopsias pulmonares en pacientes con VIH/SIDA fallecidos por SDRA. Se incluyeron 250 pacientes, de los cuales 68 (27%) tenían neumonía por *P. jirovecii*, y de éstos cinco estaban asociados a HAD, seguido por cuatro casos asociados a CMV^{15,16}. También se han descrito infecciones bacterianas, como el caso de un paciente con una glomerulonefritis de cambios mínimos con una neumonía por *P. jirovecii* confirmada por estudio histológico y coinfección con *Pseudomonas aeruginosa*, *Streptococcus oralis* y *Neisseria sicca*¹⁷.

Si bien la causa más frecuente de HAD es la etiología autoinmune como las enfermedades reumatológicas o vasculitis, deben descartarse las causas infecciosas, ya

que pueden modificar el tratamiento y pronóstico de la enfermedad¹¹. La HAD siempre debe ser confirmada por estudio de LBA, donde la presencia de > 20% de hemosiderófagos es confirmatoria, y por otro lado, el estudio del mismo permite descartar las causas infecciosas: bacterias, micobacterias, hongos y virus^{12,18}.

Por último, es importante mencionar que la profilaxis con cotrimoxazol a dosis bajas, sin diferencias significativas entre dosis diaria vs trisemanal¹⁹, ha demostrado ser altamente segura y efectiva en la reducción de la incidencia de infección por *P. jirovecii* en los primeros seis meses posteriores al trasplante renal o de otros órganos³.

Referencias bibliográficas

- 1.- Avino L J, Naylor S M, Roecker A M. *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in the non-HIV-infected population. Ann Pharmacother 2016; 50: 673-9. <https://doi.org/10.1177/1060028016650107>.
- 2.- Bateman M, Oladele R, Kolls J K. Diagnosing *Pneumocystis jirovecii* pneumonia: A review of current methods and novel approaches. Med Mycol 2020; 58: 1015-28. <https://doi.org/10.1093/mmy/myaa024>.
- 3.- Brakemeier S, Pfau A, Zukunft B, Budde K, Nickel P. Prophylaxis and treatment of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia after solid organ transplantation. Pharmacol Res 2018; 134: 61-7. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2018.06.010>.
- 4.- Cheng Y-D, Huang C-H, Gau S-Y, Chung N-J, Huang S-W, Huang C-Y, et al. Risk of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia among solid organ transplant recipients: A population-based study. J Fungi (Basel) 2022; 9: 23. <https://doi.org/10.3390/jof9010023>.
- 5.- Azoulay E, Russell L, Van de Louw A, Metaxa V, Bauer P, Pova P, et al. Diagnosis of severe respiratory infections in immunocompromised patients. Intensive Care Med 2020; 46: 298-314. <https://doi.org/10.1007/s00134-019-05906-5>.
- 6.- Jin F, Liang H, Chen W-C, Xie J, Wang H-L. Development and validation of tools for predicting the risk of death and ICU admission of non-HIV-infected patients with *Pneumocystis jirovecii* pneumonia. Front Public Health 2022; 10: 972311. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2022.972311>.
- 7.- Morris A, Norris K A. Colonization by *Pneumocystis jirovecii* and its role in disease. Clin Microbiol Rev 2012; 25: 297-317. <https://doi.org/10.1128/CMR.00013-12>.
- 8.- Fritzsche C, Riebold D, Fuehrer A, Mitzer A, Klammt S, Mueller-Hilke B, et al. *Pneumocystis jirovecii* colonization among renal transplant recipients. Nephrology (Carlton) 2013; 18: 382-7. <https://doi.org/10.1111/nep.12054>.
- 9.- Gharamti A A. *Pneumocystis jirovecii* pneumonia: a proposed novel model of corticosteroid benefit. Ther Adv Infect Dis 2021; 8: 20499361211032034. <https://doi.org/10.1177/20499361211032034>.
- 10.- Scharmann U, Kirchhoff L, Schmidt D, Buer J, Steinmann J, Rath PM. Evaluation of a commercial Loop-mediated Isothermal Amplification (LAMP) assay for rapid detection of *Pneumocystis jirovecii*. Mycoses 2020; 63: 1107-14. <https://doi.org/10.1111/myc.13152>.
- 11.- Mirouse A, Parrot A, Audigier V, Demoule A, Mayaux J, Géri G, et al. Severe diffuse alveolar hemorrhage related to autoimmune disease: a multicenter study. Crit Care 2020; 24: 231. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-02936-0>.
- 12.- von Ranke FM, Zanetti G, Hochegger B, Marchiori E. Infectious diseases causing diffuse alveolar hemorrhage in immunocompetent patients: a state-of-the-art review. Lung 2013; 191: 9-18. <https://doi.org/10.1007/s00408-012-9431-7>.
- 13.- Hernández Roca JJ, Peláez Ballesta A, Lara G, Soto S, Mené Fenor E. Hemorragia alveolar difusa asociada a púrpura de Schönlein-Henoch e infección por *Pneumocystis jirovecii*: a propósito de un caso. Rev Clin Esp 2015; 215: e1-e4. <https://doi.org/10.1016/j.rce.2014.07.011>.
- 14.- Tamaki Y, Higa F, Tasato D, et al. *Pneumocystis jirovecii* pneumonia and alveolar hemorrhage in a pregnant woman with human T cell lymphotropic virus type-1 infection. Intern Med 2011; 50: 351-4. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.50.4482>.
- 15.- Soeiro A D M, Hovnanian A L D, Parra E R, Canzian M, Capelozzi V L. Post-mortem histological pulmonary analysis in patients with HIV/AIDS. Clinics (Sao Paulo) 2008; 63: 497-502. <https://doi.org/10.1590/S1807-59322008000400014>.
- 16.- Cortés A, Peña E, Vega R, Reyes G, Bautista E. Hemorragia alveolar masiva por citomegalovirus (CMV) e infección por VIH. Med Intensiva 2011; 35: 126-9. <https://doi.org/10.1016/j.medin.2010.03.002>.
- 17.- Hernández S, Puerto MP, Gomez C. Neumonía por *Pneumocystis jirovecii* en paciente adolescente inmunosuprimido no VIH positivo: Un reporte de caso. Infectio 2020; 25: 59. <https://doi.org/10.22354/in.v25i1.911>.
- 18.- Nasser M, Cottin V. Alveolar hemorrhage in vasculitis (primary and secondary). Semin Respir Crit Care Med 2018; 39: 482-93. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1668533>.
- 19.- Chen R-Y, Li D-W, Wang J-Y, Zhuang S-Y, Wu H-Y, Wu J-J, et al. Prophylactic effect of low-dose trimethoprim-sulfamethoxazole for *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in adult recipients of kidney transplantation: a real-world data study. Int J Infect Dis 2022; 125: 209-15. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2022.10.004>.