

NEUMONÍA POR *PNEUMOCYSTIS JIROVECI* EN LAS MUJERES EMBARAZADAS

María Mercedes Panizo¹

¹Departamento de Micología. Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Recibido para publicación 1 Noviembre 2018. Aceptado 23 Noviembre 2018.

RESUMEN:

El objetivo de este artículo es revisar la literatura actual sobre la neumonía causada por *Pneumocystis jirovecii* en las mujeres embarazadas. El embarazo produce cambios en la inmunidad mediada por células y en la inmunidad humoral, que alteran la susceptibilidad a adquirir enfermedades infecciosas e incrementan su gravedad, aumentando las tasas de morbilidad y mortalidad. Los estudios sobre neumocistosis en mujeres embarazadas han evidenciado que los cambios inmunitarios asociados al embarazo favorecen la colonización por este microorganismo, que la neumonía puede ser más grave y que *P. jirovecii* puede ser transmitido verticalmente de las mujeres infectadas a los neonatos. La patogénesis de la neumonía por *P. jirovecii* es multifactorial, por lo que los estudios deben concentrarse particularmente a esclarecer aspectos aún no resueltos, en pro de proteger la salud de la mujer embarazada.

Palabras clave: neumonía, *Pneumocystis jirovecii*, mujeres embarazadas.

PNEUMOCYSTIS JIROVECI PNEUMONIA IN PREGNANT WOMEN

SUMMARY

The aim of this article was to review the current literature about *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in pregnant women. Pregnancy produces changes in cell-mediated immunity and humoral immunity, which alter the susceptibility to acquire infectious diseases and raise their severity, increasing morbidity and mortality rates. Studies on pneumocystosis in pregnant women have shown that the immune changes associated with pregnancy stimulate colonization by this microorganism, pneumonia can be more severe, and *P. jirovecii* can be vertically transmitted from infected women to neonates. The pathogenesis of *P. jirovecii* pneumonia is multifactorial, so studies should focus particularly on clarifying aspects that have not yet been resolved, in order to protect the health of pregnant women.

Key words: pneumonia, *Pneumocystis jirovecii*, pregnant woman

Introducción

El embarazo causa cambios significativos en la anatomía y fisiología del sistema respiratorio de las mujeres. Es importante señalar que, pese a los avances en la terapia antimicrobiana y la atención médica, la neumonía antes del parto está asociada a una significativa morbilidad y mortalidad materna, fetal y neonatal (1,2).

El inicio de la neumonía no depende de la edad gestacional; en promedio se presenta a las 32 semanas. Las adaptaciones fisiológicas maternas al embarazo afectan la respuesta a la neumonía. La insuficiencia respiratoria se ha convertido en la tercera causa principal de intubación y ventilación mecánica, aumentando el riesgo de complicaciones y convirtiéndose en una causa importante de hospitalización en la temporada de influenza. Por otra parte, el neumotórax, la fibrilación auricular y el taponamiento pericárdico también

complican los casos de neumonía antes del parto. La mortalidad materna por neumonía adquirida en la comunidad, aunque sigue siendo significativa, se ha reducido con el uso de antibióticos; la mayoría de los casos fatales se presentan en pacientes con patologías cardiopulmonares preexistentes, por lo tanto, la comprensión de las adaptaciones cardiopulmonares que suceden durante el embarazo es importante para ayudar a reconocer los efectos de la neumonía y controlar el compromiso respiratorio (1-5).

El impacto de la progesterona y la gonadotropina coriónica, las alteraciones en la forma y dimensiones del pecho, y la elevación del diafragma por el ensanchamiento del útero grávido, provocan cambios respiratorios importantes durante el embarazo. Como resultado de estas alteraciones, la mayoría de las pacientes experimentan disnea, alcanzando su punto

Solicitar copia a: María Mercedes Panizo (mmpanizo@gmail.com)

máximo a principios del tercer trimestre. El consumo de oxígeno materno aumenta en un 15-20%. Las adaptaciones de la función pulmonar al embarazo resultan en un aumento de 30-40% en el volumen corriente, con un promedio de 700 ml. La frecuencia respiratoria y la capacidad vital no se modifican, lo que resulta en una disminución neta del 20% del volumen de reserva respiratoria, la capacidad residual funcional y el volumen residual. Estos cambios en la función pulmonar pueden resultar en una capacidad disminuida para compensar los efectos de la enfermedad respiratoria durante el embarazo (1,6-8).

Las adaptaciones respiratorias y renales al embarazo tienen implicaciones para el estado ácido-base de la madre. El embarazo resulta en una alcalosis respiratoria compensada. A medida que aumenta la ventilación por minuto entre 30-40%, la presión parcial de oxígeno en sangre arterial (PaO_2) aumenta a 104-108 mm Hg, y la presión parcial de dióxido de carbono en sangre arterial (PaCO_2) disminuye a 27-32 mm Hg en la línea de base. El pH arterial permanece en el rango normal debido al aumento de la excreción renal de bicarbonato. Las alteraciones de estos valores, compensados por la enfermedad respiratoria, pueden afectar la oxigenación fetal, y los cambios menores en las PaCO_2 y PaO_2 pueden indicar una disfunción respiratoria más severa, aunque no sea clínicamente aparente (1,7).

Ciertas alteraciones inmunológicas en el embarazo también ejercen efectos sobre la respuesta a la neumonía. El embarazo se asocia con una disminución de la inmunidad mediada por células, una disminución en el número de células T auxiliares y una disminución en la actividad de las células asesinas naturales. La mayor susceptibilidad a las neumonías virales y fúngicas en el embarazo se ha atribuido a la disminución de la actividad citotóxica de los linfocitos inducida por la gestación (1,9,10)

Neumonía por *Pneumocystis jirovecii* en la mujer embarazada

Históricamente, la neumonía durante el embarazo se ha asociado con un aumento de la morbilidad y la mortalidad, tanto para la madre como para el feto, en comparación con las mujeres no embarazadas (1,11).

Los patógenos fúngicos que se han asociado con neumonía incluyen al complejo *Cryptococcus neoformans/Cryptococcus gattii*, *Histoplasma*

capsulatum, *Sporothrix schenckii*, *Blastomyces dermatitidis* y *Coccidioides* spp. Estos hongos son adquiridos en zonas endémicas y por lo general causan enfermedad leve y autolimitada. La neumonía fúngica en el embarazo es rara y generalmente se resuelve con o sin tratamiento en mujeres sin enfermedad preexistente (1,6,8).

Ciertos patógenos pueden causar neumonía en pacientes inmunocomprometidos. Estos incluyen bacterias de los géneros *Staphylococcus*, *Mycoplasma* y *Mycobacterium*, virus, parásitos y hongos como *Pneumocystis jirovecii*, así como los citados anteriormente. La neumonía por *Pneumocystis* (PCP) es la causa más común de muerte relacionada con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) entre las pacientes embarazadas (1,6,8,12).

Los estudios sobre la PCP en pacientes con infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) en Venezuela son escasos y no se conoce bien su epidemiología. Esto se debe principalmente a que no se considera esta enfermedad en el diagnóstico diferencial de las infecciones oportunistas en pacientes inmunosuprimidos con y sin infección por VIH/SIDA, así como a la ausencia de métodos diagnósticos en los centros de atención a la salud (13-17).

En un estudio retrospectivo, realizado en el país durante el período 2007-2012, se obtuvo un 47,2% de frecuencia de PCP diagnosticada por inmunofluorescencia directa (IFD) en pacientes con infección por VIH/SIDA (17), registrándose un aumento de 10,6% en comparación con el estudio anterior, que reportó un 36,6% usando el mismo método, durante el período 2001-2006 (14,18).

Presentación clínica

La PCP puede tener un inicio subclínico insidioso, pero puede progresar rápidamente hasta una insuficiencia respiratoria aguda, que conduce a la muerte de la madre y el feto. La mayoría de las pacientes presentan tos seca, dolor en el pecho, disnea, taquipnea, taquicardia, cianosis y dificultad respiratoria. La PCP debe considerarse como un diagnóstico diferencial en todas las pacientes con infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) con sintomatología respiratoria (1,6,8,12,16,17,19,20).

Los gases en sangre arterial revelan hipoxia profunda y las radiografías de tórax muestran infiltrados intersticiales difusos. Éstas últimas también

pueden mostrar neumotórax y derrame pleural (1,6,8,12,16,17,21).

En una revisión de 22 casos de PCP durante el embarazo, Ahmad *et al.* demostraron una tasa de insuficiencia respiratoria del 59% con necesidad de ventilación mecánica. La mortalidad general en esta serie fue del 50%, en comparación con 1-16% en una población de no embarazadas. La mortalidad fetal fue alta, con cinco muertes intrauterinas y cuatro muertes neonatales. Aunque las pacientes fueron tratadas con trimetoprim/sulfametoxazol (TMP/SMX), con o sin corticosteroides dependiendo del caso, el episodio de PCP fue la enfermedad marcadora de la presencia del SIDA. En el mismo trabajo reportan y describen cinco casos adicionales de PCP en embarazadas (12).

Diagnóstico

En la mayoría de los casos, el diagnóstico puede realizarse en muestras de esputo inducido, aunque puede ser necesaria una broncoscopia para obtener lavado broncoalveolar. Tradicionalmente, *P. jirovecii* puede visualizarse mediante concentración de las muestras y posterior realización de coloraciones como Giemsa y azul de Toluidina, o mediante inmunofluorescencia directa o indirecta, más sensible y específica que las anteriores, sobre todo en pacientes con VIH/SIDA. En el caso de muestras de biopsia pulmonar se deben realizar las coloraciones histológicas de Hematoxilina-Eosina y Gomori-Grocott. Es recomendable la utilización de técnicas moleculares como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) anidada o en tiempo real (13-17,22,23).

La eficiencia y rentabilidad de estas técnicas varían según la experiencia del personal a cargo del diagnóstico, la prevalencia local de la PCP y la sensibilidad y especificidad particular de cada una de ellas. Generalmente, es necesaria la asociación de al menos dos técnicas; el uso de la PCR con la inmunofluorescencia ofrece un diagnóstico rápido y preciso. Es importante recordar que el diagnóstico actual de la PCP se sigue basando en la detección microscópica del hongo en las muestras respiratorias, y que el lavado broncoalveolar es usualmente considerado la muestra estándar de oro (*Gold-standard*) (13-17,22,23).

Tratamiento

La recomendación actual para el tratamiento de la PCP es TMP/SMX. Para los pacientes con PaO₂ de 70 mm Hg, se recomienda TMP/SMX oral a una dosis de dos tabletas cada 8 horas o 15 mg/kg/día, y para el componente TMP cada 8 horas por vía intravenosa durante 21 días. Para casos severos, con PaO₂ <70 mm Hg o gradiente de oxígeno alveolar-arterial >35 mm Hg, se inicia prednisona oral o metilprednisolona intravenosa antes de la adición de TMP/SMX. El diagnóstico precoz de la infección por el VIH y el uso de terapia antirretroviral pueden reducir el riesgo de PCP grave durante el embarazo (1,22,24-26).

La Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda actualmente profilaxis diaria con TMP/SMX para pacientes con infección por *Pneumocystis* o un recuento de linfocitos CD4 < 200 células/ml. Una revisión sistemática de la literatura concluyó que el TMP/SXT es seguro para ser administrado en embarazadas seropositivas para el VIH, ya que los efectos adversos se ven compensados por los beneficios. Los medicamentos alternativos incluyen dapsona o pentamidina en aerosol (1,22,24-28).

Colonización por *Pneumocystis jirovecii* en mujeres embarazadas

La PCP no está restringida sólo a pacientes gravemente inmunocomprometidos. La utilización de la PCR, amplificando regiones específicas del ADN de *P. jirovecii* en muestras no invasoras, sugiere que la infección es común en la población inmunocompetente o que posee un menor grado de compromiso inmune. Probablemente, en estas personas se desarrolla una forma leve o asintomática de infección por *P. jirovecii* o presentan un estado de portador; ambos estados pueden desempeñar un papel en la circulación de *P. jirovecii* en la comunidad, además de servir como reservorios silenciosos para la transmisión del hongo a las personas susceptibles. Esta descripción se adapta a los lactantes que adquieren la infección primaria por *Pneumocystis* de forma temprana, a los pacientes con trastornos respiratorios crónicos, a los adultos mayores y a otros grupos de riesgo (23,29-34). Sin embargo, hay investigaciones en las cuales la búsqueda del ADN de *P. jirovecii* en muestras no invasoras (hisopados nasales y

de garganta, saliva, enjuagues orales) de adultos sanos inmunocompetentes no ha sido exitosa (35).

La evidencia sugiere que la latencia de *P. jirovecii* es limitada en el tiempo y que la PCP es una infección adquirida de forma activa (29). La caracterización de reservorios potencialmente infecciosos podría conducir a nuevas estrategias de intervención para prevenir la transmisión. Un estudio experimental realizado en modelos animales murinos informó que los ratones colonizados con *Pneumocystis* pueden infectar a otros de la misma especie (36). Otros estudios en animales han mostrado que en la colonización por este hongo se presenta una pronunciada respuesta inflamatoria en el pulmón (37, 38).

Existen evidencias que indican que la PCP es más agresiva en mujeres infectadas por el VIH cuando están embarazadas (12), pero no les realizaron estudios sobre la posibilidad de que pudieran ser portadoras asintomáticas.

En Chile, en el año 2003, se realizó un estudio piloto prospectivo en 33 mujeres sanas, asintomáticas y en el tercer trimestre del embarazo, y en 28 mujeres sanas no embarazadas (controles). Se tomaron muestras de hisopado nasal profundo y la detección de *P. jirovecii* se realizó mediante PCR anidada. En cinco (15,5%) de las 33 mujeres embarazadas se detectó el ADN de *P. jirovecii* en sus muestras de hisopado nasal, mientras que el resultado fue negativo en las 28 mujeres sanas no embarazadas. Estos resultados mostraron que el embarazo es un factor que favorece el estado de portador asintomático nasal de *P. jirovecii*. Sin embargo, la detección del ADN de *P. jirovecii* en las fosas nasales de mujeres embarazadas no indica necesariamente una infección pulmonar activa leve o la presencia de organismos viables o transmisibles (39). Estos resultados también apoyan la hipótesis de que las mujeres embarazadas que portan nasalmente a *P. jirovecii* pueden desempeñar un papel como fuente de transmisión para las personas susceptibles, especialmente a sus recién nacidos, lo que justificaba en ese momento un mayor estudio en esta población de pacientes. La transmisión de madre a hijo explica el hecho de que la infección primaria por *P. jirovecii* se adquiere de forma temprana en la vida (39, 40). Además, la evidencia de la transmisión madre-hijo es clínicamente relevante para los bebés nacidos de madres infectadas con el VIH, que actualmente dependen de la terapia empírica anti-*Pneumocystis* iniciada al primer

mes de nacido, como su única opción profiláctica (27,39).

Transmisión vertical de *Pneumocystis jirovecii*

Debido a que la adquisición de *Pneumocystis* spp. en los humanos y en diferentes mamíferos ocurre a edades tempranas, se sugirió la posible transmisión vertical/transplacentaria de *Pneumocystis*, como una vía adicional de infección para este hongo.

Los estudios sobre la transmisión transplacentaria de *Pneumocystis* spp. en animales han informado que esta varía entre las especies de mamíferos en función del tipo de placenta (41). Se ha demostrado que en conejos no tratados la infección parece ser fácilmente transmitida de la madre al feto a través de la placenta (41, 42); en ratas tratadas con corticosteroides fue un evento raro (43) y en ratones con inmunodeficiencia combinada severa no sucedió (44).

En los seres humanos, la transmisión transplacentaria fue sugerida por primera vez en un informe publicado en 1962, antes de la epidemia del SIDA (45). Las investigaciones iniciales realizadas sobre este proceso en humanos han sido controversiales. Hace 22 años se publicó un polémico caso de transmisión vertical de *P. jirovecii*, en un feto con infección pulmonar nacido de una madre con infección por VIH y con PCP (46); en ese estudio no se identificó al microorganismo causal de la infección pulmonar del feto como *P. jirovecii* sino como *P. carinii*, denominado así en ese tiempo. En un trabajo realizado posteriormente, se comprobó, por la técnica de inmunofluorescencia indirecta, que la infección no fue causada por este hongo (47).

En el año 2009, un grupo de investigadores españoles y franceses realizó una investigación para evaluar la transmisión transplacentaria de *P. jirovecii* utilizando pruebas moleculares. Analizaron bloques de parafina de biopsias de placenta, provenientes de 20 mujeres inmunocompetentes embarazadas que abortaron espontáneamente a las 28 ± 8 semanas de gestación, y los pulmones de sus respectivos fetos; los resultados moleculares obtenidos evidenciaron la transmisión transplacentaria de *P. jirovecii* en los humanos, ya que el ADN del hongo se detectó en las placentas, y en el 35% de los pulmones de los fetos que fallecieron en el útero (48).

Existe evidencia morfológica y molecular de la

diseminación hematológica de *P. jirovecii* desde los pulmones, aunque no se ha demostrado la presencia de *Pneumocystis* en los órganos genitales femeninos (49). Por otra parte, se ha detectado el ADN de *Pneumocystis* en muestras de sangre y líquido amniótico de conejas embarazadas, en las que se documentó la transmisión transplacentaria de este hongo (42). Además, se ha informado la colonización por *P. jirovecii* en mujeres en el tercer trimestre de embarazo (39). Todos estos datos sugieren que la inmunodepresión fisiológica asociada al embarazo puede favorecer la colonización y la transmisión de la madre al feto de *P. jirovecii* por vía hematológica.

El aislamiento de microorganismos patógenos en un feto abortado no significa necesariamente que estos hayan causado su muerte, ya que algunos agentes pueden atravesar la barrera placentaria causando un daño limitado. Se ha documentado que la infección por hongos es una de las principales causas a nivel mundial de aborto en el ganado (50); esta evidencia y los resultados sobre la prevalencia de infección por *P. jirovecii* en fetos muertos en el estudio español-francés (48), enfatizan la necesidad de estudiar el posible papel de este hongo en el aborto humano, abriendo de esta manera un nuevo campo de investigación.

Comentarios finales

Las investigaciones realizadas hasta el momento indican que el embarazo induce una alteración de la respuesta inmune, producto de la combinación de la producción de hormonas y la disminución de la inmunidad mediada por células, lo que hace a las mujeres embarazadas más susceptibles ante ciertas infecciones. La colonización por *Pneumocystis* es frecuente en mujeres embarazadas, lo que incrementa el riesgo de transmisión del hongo a hospederos susceptibles, como el neonato. Por otra parte, la evidencia de la transmisión vertical tiene una potencial importancia clínica, por lo tanto, las investigaciones subsiguientes deben evaluar el alcance del problema y diseñar estrategias racionales de prevención, en caso de ser necesario.

La patogénesis de la PCP es multifactorial y muchos aspectos aún no están resueltos. Los estudios deben concentrarse particularmente en esclarecer la incidencia de la colonización, el riesgo de transmisión vertical, la detección temprana de la enfermedad

en pacientes inmunosuprimidos y la necesidad de instaurar tratamiento profiláctico en los pacientes con factores de riesgo.

Referencias

1. Goodnight WH, Soper DE. Pneumonia in pregnancy. Crit Care Med. 2005;33(Suppl. 10):S390-S397. doi: 10.1097/01.ccm.0000182483.24836.66.
2. Jenkins TM, Troiano NH, Graves CR, Baird SM, Boehm FH. Mechanical ventilation in an obstetric population: characteristics and delivery rates. Am J Obstet Gynecol. 2003;188(2):549-552. doi: 10.1067/mob.2003.68
3. Jin Y, Carriere KC, Marrie TJ, Predy G, Johnson DH. The effects of community-acquired pneumonia during pregnancy ending in a live birth. Am J Obstet Gynecol. 2003;188(3):800-806. doi: 10.1067/mob.2003.175
4. Panting-Kemp A, Geller SE, Nguyen T, Simonson L, Nuwayhid B, Castro L. Maternal deaths in an urban perinatal network, 1992-1998. Am J Obstet Gynecol. 2000;183(5):1207-1212. doi: 10.1067/mob.2000.108846
5. Hartert TV, Neuzil KM, Shintani AK, Mitchel EF Jr, Snowden MS, Wood LB, et al. Maternal morbidity and perinatal outcomes among pregnant women with respiratory hospitalization during influenza season. Am J Obstet Gynecol. 2003;189(6):1705-1712. doi: 10.1016/s0002-9378(03)00857-3
6. Ramsey PS, Ramin KD. Pneumonia in pregnancy: medical complications of pregnancy. Obstet Gynecol Clin North Am. 2001;28:553-569.
7. Cruikshank DP, Wigton TR, Hays PM. Maternal physiology in pregnancy. In: Obstetrics: normal and problem pregnancies. Gabbe SG, Niebyl JR, Simpson JL (Eds). New York: Churchill Livingstone, 1996. pp 93-95.
8. Annamraju H, Mackillip L. Respiratory disease in pregnancy. Obstet Gynaecol Reprod Med. 2017;27:105-111.
9. Goodrum LA. Pneumonia in pregnancy. Semin Perinatol. 1997;21(4):276-283. doi: 10.1016/s0146-0005(97)80070-5
10. Ie S, Rubio ER, Alper B, Szerlip HM. Respiratory complications of pregnancy. Obstet Gynecol Surv. 2001;57(1):39-46. doi: 10.1097/00006254-200201000-00022
11. Tamaki Y, Higa F, Tasato D, Nakamura H, Uechi K, Tamayose M, et al. *Pneumocystis jirovecii* pneumonia and alveolar haemorrhage in a pregnant woman with human T cell lymphotropic virus type-1 infection. Intern Med. 2011;50(4):351-354. doi: 10.2169/internalmedicine.50.4482
12. Ahmad H, Mehta NJ, Manikal VM, Lamoste TJ, Chapnick EK, Lutwick LI, et al. *Pneumocystis carinii*

- pneumonia in pregnancy. *Chest*. 2001;120(2):666-671. doi: 10.1378/chest.120.2.666
13. Borelli K, Brito A, Rivas G, Panizo MM, Roldán Y. Diagnóstico de *Pneumocystis carinii*: Estudio comparativo entre inmunofluorescencia directa y la coloración histológica de Gomori-Grocott. *Bol Soc Ven Microbiol*. 2000;20:46-52. [Citado 10 septiembre 2018]. Disponible en: http://www.scielo.org.ve/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1315-2556200000100010&lng=en&nrm=iso&tlng=es.
 14. Panizo MM, Reviákina V, Navas T, Casanova K, Sáez A, Guevara RN, *et al*. Neumocistosis en pacientes venezolanos: diagnóstico y epidemiología (2001-2006). *Rev Iberoam Micol*. 2008;25:226-231. [Citado 12 septiembre 2018]. Disponible en: <http://www.reviberoammicol.com/2008-25/226231.pdf>
 15. Panizo MM, Alarcón V, Reviakina V, Navas T. Evaluación de la técnica de PCR anidada para el diagnóstico de *Pneumocystis jirovecii*. *Rev Soc Ven Microbiol*. 2009;29:136-139. [Citado 12 septiembre 2018]. Disponible en: <http://www.scielo.org.ve/pdf/rsvm/v29n2/art13.pdf>
 16. Casanova K, Sáez A, Navas T, Reviakina V, Panizo M, Chiriboga D. Epidemiología de la neumocistosis. *Med Interna (Caracas)*. 2006; 22:207-226. [Citado 28 septiembre 2018]. Disponible en: http://svmi.web.ve/wh/revista/V22_N3.pdf
 17. Panizo MM, Ferrara G, García N, Reviakina V, Navas T, Moreno X, *et al*. *Pneumocystis jirovecii* in Venezuelan patients with HIV infection and suspected pneumonia. Diagnosis and epidemiology (2007-2012). *Inv Clin*. 2017 (En prensa).
 18. Calderón EJ, de Armas Y, Panizo MM, Wissmann G. *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in Latin America. A public health problem? *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2013;11(6):565-570. doi: 10.1586/eri.13.41
 19. Albino JA, Shapiro JM. Respiratory failure in pregnancy due to *Pneumocystis carinii*: report of a successful outcome. *Obstet Gynecol*. 1994;83:823-824.
 20. Minkoff H, deRegt RH, Landesman S, Schwarz R. *Pneumocystis carinii* pneumonia associated with acquired immunodeficiency syndrome in pregnancy: a report of three maternal deaths. *Obstet Gynecol*. 1986;67:284-287. doi: 10.1097/00006250-198602000-00024.
 21. Curtis M, Patel A, Degeyter K, Neitzschman H. Radiology of the month: spontaneous bilateral pneumothoraces in an hiv infected patient. *J La State Med Soc*. 2016;168(3):120-121.
 22. Calderón EJ, Gutiérrez-Rivero S, Durand-Joly I, Dei-Cas E. *Pneumocystis* infection in humans: diagnosis and treatment. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2010;8(6):683-701. doi: 10.1586/eri.10.42
 23. Calderón EJ. Epidemiology of *Pneumocystis* infection in human. *J Mycol Med*. 2009;19:270-275. [Citado 12 Septiembre 2018]. Disponible en: <https://www.iberopneumocystis.com/media/7580/jmedmycol-epidemiopneumocystis-human.pdf>
 24. Gilbert DN, Moellering RC, Eliopoulos GM, *et al* (Eds): *The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy* 2004. 34th Edition. Hyde Park, VT: Antimicrobial Therapy; 2004.
 25. Benson CA, Kaplan JE, Masur H, Pau A, Holmes KK. Treating opportunistic infections among HIV-infected adults and adolescents. Recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association/Infectious Diseases Society of America. *MMWR Recomm Rep*. 2004;53(RR-15):1-112. [Citado 12 Septiembre 2018]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5315a1.htm>
 26. Kaplan JE, Masur H, Holmes KK. Guidelines for preventing opportunistic infections among HIV-infected persons—2002. Recommendations of the U.S. Public Health Service and the Infectious Diseases Society of America. *MMWR Recomm Rep*. 2002;51(RR-8):1-52. [Citado 12 Septiembre 2018]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5108a1.htm>
 27. Church JA, Fitzgerald F, Walker AS, Gibb DM, Prendergast AJ. The expanding role of co-trimoxazole in developing countries. *Lancet Infect Dis*. 2015; 15(3):327-339. doi: 10.1016/S1473-3099(14)71011-4
 28. Forna F, McConnell M, Kitabire FN, Homsy J, Brooks JT, Mermin J, *et al*. Systematic review of the safety of trimethoprim-sulfamethoxazole for prophylaxis in HIV-infected pregnant women: implications for resource limited settings. *AIDS Rev*. 2006;8(1):24-36.
 29. Wakefield AE. *Pneumocystis carinii*. *Br Med Bull*. 2002;61(1):175-188. doi: 10.1093/bmb/61.1.175
 30. Contini C, Villa MP, Romani R, Merolla R, Delia S, Ronchetti R. Detection of *Pneumocystis carinii* among children with chronic respiratory disorders in the absence of HIV infection and immunodeficiency. *J Med Microbiol*. 1998;47(4):329-333. doi: 10.1099/00222615-47-4-329
 31. Sing A, Geiger AM, Hogardt M, Heesemann J. *Pneumocystis carinii* carriage among cystic fibrosis patients, as detected by nested PCR. *J Clin Microbiol*. 2001;39(7):2717-2118. doi: 10.1128/JCM.39.7.2717-2718.2001
 32. Alanio A, Bretagne S. *Pneumocystis jirovecii* detection in asymptomatic patients: what does its natural history tell us? *F1000Research*. 2017;6:739. doi: 10.12688/f1000research.10619.1.
 33. Huang L, Crothers K, Morris A, Groner G, Fox M, Turner JR, *et al*. *Pneumocystis* colonization in HIV-infected patients. *J Eukaryot Microbiol*. 2003;50:616-617. doi: 10.1111/j.1550-7408.2003.tb00651.x

34. Panizo MM, Reviakina V, Navas T, García N, Alarcón V, Marelli A, *et al.* Colonización por *Pneumocystis jirovecii* en contactos de pacientes con neumocistosis: detección por técnicas moleculares. Estudio preliminar. *Med Interna (Caracas)* 2011;27:110-118. [Citado 18 Septiembre 2018]. Disponible en: <https://www.svmi.web.ve/ojs/index.php/medint/article/view/189>
35. Oz HS, Hughes WT. Search for *Pneumocystis carinii* DNA in upper and lower respiratory tract of humans. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2000;37(3):161-164. doi: 10.1016/s0732-8893(00)00146-2
36. Gigliotti F, Harmsen AG, Wright TW. Characterization of transmission of *Pneumocystis carinii* f. sp. muris through immunocompetent BALB/c mice. *Infect Immun.* 2003;71(7):3852-3856. doi: 10.1128/iai.71.7.3852-3856.2003
37. An CI, Gigliotti F, Harmsen AG. Exposure of immunocompetent adult mice to *Pneumocystis carinii* f. sp. muris by chousing: growth of *P. carinii* f. sp. muris and host immune response. *Infect Immun.* 2003;71(4):2065-2070. doi: 10.1128/iai.71.4.2065-2070.2003
38. Board KF, Patil S, Lebedeva I, Capuano S, Trichel AM, Murphey-Corb M, *et al.* Experimental *Pneumocystis carinii* pneumonia in simian immunodeficiency virus-infected rhesus macaques. *J Infect Dis.* 2003;187(4):576-588. doi: 10.1086/373997
39. Vargas SL, Ponce CA, Sánchez CA, Ulloa AV, Bustamante R, Juárez G. Pregnancy and asymptomatic carriage of *Pneumocystis jirovecii*. *Emerg Infect Dis.* 2003;9(5):605-606. doi: 10.3201/eid0905.020660
40. Miller RF, Ambrose HE, Novelli V, Wakefield AE. Probable mother to infant transmission of *Pneumocystis carinii* f. sp. *hominis* infection. *J Clin Microbiol.* 2002;40(4):1555-1557. doi: 10.1128/JCM.40.4.1555-1557.2002
41. Sanchez C, Chabé M, Aliouat El M, Durand-Joly I, Gantois N, Conseil V, *et al.* Exploring transplacental transmission of *Pneumocystis oryctolagi* in first-time pregnant and multiparous rabbit does. *Med Mycol.* 2007;45(8):701-707. doi: 10.1080/13693780701531156.
42. Cere N, Drouet-Viard F, Dei-Cas E, Chanteloup N, Coudert P. In utero transmission of *Pneumocystis carinii* sp. f. *oryctolagi*. *Parasite.* 1997;4:325-330. [Citado 30 Septiembre 2018]. Disponible en: <https://www.parasite-journal.org/articles/parasite/pdf/1997/04/parasite1997044p325.pdf>
43. Hong ST, Park YK, Kim J, Kim DH, Yun CK. Is *Pneumocystis carinii* vertically transmitted to neonatal rats? *Korean J Parasitol.* 1999;37(3):149-156. doi: 10.3347/kjp.1999.37.3.149
44. Ito M, Tsugane T, Kobayashi K, Kuramochi T, Hioki K, Furuta T, Nomura T. Study on placental transmission of *Pneumocystis carinii* in mice using immunodeficient SCID mice as a new animal model. *J Protozool.* 1991;38(6):218S-219S.
45. Pavlica F. The first observation of congenital *Pneumocystis* pneumonia in a fully developed stillborn child. *Ann Paediatr.* 1962;198:177-184.
46. Mortier E, Pouchot J, Bossi P, Molinie V. Maternal-fetal transmission of *Pneumocystis carinii* in human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med.* 1995;332(12):825-829. doi: 10.1056/NEJM199503233321219
47. Hughes WT. *Pneumocystis* in infants and children. *N Engl J Med.* 1995;333(5):320-321. doi: 10.1056/NEJM199508033330515
48. Montes-Cano MA, Chabe M, Fontillon-Alberdi M, de la Horra C, Respaldiza N, Medrano FJ, *et al.* Vertical transmission of *Pneumocystis jirovecii* in humans. *Emerg Infect Dis.* 2009;15(1):125-127. doi: 10.3201/eid1501.080242
49. Ng VI, Yajko DM, Hadley WK. Extrapulmonary pneumocystosis. *Clin Microbiol Rev.* 1997;10(3):401-418. [Citado 2 Octubre 2018]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC172927/pdf/100401.pdf>
50. Kirkbride CA. Etiologic agents detected in a 10-year study of bovine abortions and stillbirths. *J Vet Diagn Invest.* 1992;4(2):175-180. doi: 10.1177/104063879200400210