

Lorenzo Cantarelli
Fernando Gutiérrez Nicolás
Gloria Julia Nazco Casariego
Sara García Gil

Adecuación a las recomendaciones diagnósticas en pacientes con neumonía por *Pneumocystis jirovecii* tratados con pentamidina intravenosa

Servicio de Farmacia. Complejo Hospitalario Universitario de Canarias, Tenerife (España).

Article history

Received: 23 April 2021; Revision Requested: 16 July 2021; Revision Received: 13 August 2021; Accepted: 5 October 2021; Published: 1 December 2021

RESUMEN

Objetivos. Determinar la tasa de confirmación microbiológica en el diagnóstico de la neumonía por *Pneumocystis jirovecii* en pacientes tratados con pentamidina intravenosa y la potencial correlación con la efectividad y seguridad del tratamiento.

Material y métodos. Estudio retrospectivo unicéntrico (2010-2020), que incluyó aquellos pacientes que recibieron tratamiento con pentamidina intravenosa durante al menos 48 horas. Se registró el procedimiento de recogida de la muestra y el análisis microbiológico realizado. Se determinó la eficacia según la tasa de mortalidad a los 14 días e ingreso en Unidad de Vigilancia Intensiva (UVI), y el control de la enfermedad, mediante la duración de estancia hospitalaria y tiempo desde la finalización del tratamiento hasta el alta. El perfil de seguridad se evaluó según la Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.0.

Resultados. Un total de 17 pacientes con neumonía por *P. jirovecii* fueron tratados con pentamidina (76,5% hombres (n=13); edad media [desviación estándar]: 58,6 [15,5]).

En el 47,1% (n=8) de los casos se estableció una confirmación microbiológica del patógeno. El empleo dirigido con pentamidina redujo de forma significativa el tiempo desde la finalización del tratamiento hasta el alta hospitalaria (p=0,019). El perfil de seguridad fue aceptable, apareciendo toxicidad grado I en un paciente.

Conclusiones. El estudio muestra como más del 50% de los pacientes reciben tratamiento a partir de un diagnóstico presuntivo y sin ajustarse a las recomendaciones establecidas, repercutiendo en la duración de ingreso y recuperación del pa-

ciente. Serán necesarios futuros estudios con un mayor tamaño muestral para consolidar los resultados obtenidos.

Palabras clave: *Pneumocystis jirovecii*; Diagnóstico; pentamidina

Adequacy to diagnostic recommendations in patients with *Pneumocystis jirovecii* pneumonia treated with intravenous pentamidine

ABSTRACT

Objectives. To determine the rate of microbiological confirmation in the diagnosis of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients treated with intravenous pentamidine and the potential correlation with treatment effectiveness and safety.

Material and methods. Single-centre retrospective study (2010-2020), which included those patients who received intravenous pentamidine treatment for at least 48 hours. The sample collection procedure and the microbiological analysis performed were recorded. Efficacy was determined by 14-day mortality rate and admission to the Intensive Care Unit (ICU), and disease control was determined by length of hospital stay and time from completion of treatment to discharge. The safety profile was assessed according to the Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.0.

Results. A total of 17 patients with *P. jirovecii* pneumonia were treated with pentamidine (76.5% male (n=13); mean age [standard deviation]: 58.6 [15.5]). Microbiological confirmation of the pathogen was established in 47.1% (n=8) of cases. Targeted use of pentamidine significantly reduced the time from treatment completion to hospital discharge (p=0.019). The safety profile was acceptable, with grade I toxicity occurring in one patient.

Conclusions. The study shows that more than 50% of patients receive treatment based on a presumptive diagnosis and without adhering to the established recommendations,

Correspondencia:
Lorenzo Cantarelli
Servicio de Farmacia. Complejo Hospitalario Universitario de Canarias, Tenerife (España). Carretera Ofra s/n, La Laguna (Tenerife); Código postal: 38320
Teléfono: 922 678 038
E-mail: Lorenzo.adeje@gmail.com

with repercussions on the duration of admission and recovery of the patient. Future studies with a larger sample size will be necessary to consolidate the results obtained.

Keywords: *Pneumocystis jirovecii*; Diagnostic; pentamidine.

INTRODUCCIÓN

Pneumocystis jirovecii es considerado uno de los agentes etiológicos más prevalentes a nivel mundial en el desarrollo de infecciones oportunistas [1,2]. La presencia del patógeno se manifiesta a través de una neumonía micótica potencialmente mortal (PCP) en individuos altamente inmunocomprometidos. Si bien la tasa de incidencia de la PCP en pacientes diagnosticados del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) se ha reducido debido al desarrollo de nuevos tratamientos antirretrovirales de alta actividad (TARGA) [2], continúa manifestándose de forma asidua en pacientes oncohematológicos que reciben terapia inmunosupresora [2]. En este grupo poblacional, la PCP ha demostrado presentar una evolución más aguda y un pronóstico más desfavorable [3], alcanzando tasas de mortalidad del 35-55%, en comparación con los pacientes VIH, cuyos porcentajes han reflejado ser inferiores (10-20%) [4].

En la actualidad, la estrategia terapéutica estándar en el tratamiento y profilaxis en pacientes de alto riesgo, ha consistido en el empleo de la combinación antibiótica trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX) [5,6]. Sin embargo, debido a la frecuente aparición de toxicidad asociada al uso de este fármaco, el empleo en práctica clínica del antimicótico pentamidina ha resultado ser equivalente en términos de efectividad como terapia alternativa en esta patología [7].

En práctica clínica, el abordaje óptimo de la patología consiste en llevar a cabo, tras una primera sospecha diagnóstica de PCP en pacientes de alto riesgo, una confirmación microbiológica de la presencia del patógeno con el fin de poder instaurar un tratamiento dirigido efectivo. En este sentido, debido a las múltiples limitaciones para el aislamiento y cultivo de este patógeno, se ha establecido como técnica estándar de diagnóstico, junto a pruebas de imagen a nivel pulmonar, la realización de un examen microscópico a partir de métodos de tinción que permiten visualizar e identificar las estructuras morfológicas del patógeno [8]. La recogida de la muestra para su posterior análisis, se realiza a partir de muestras respiratorias del paciente obtenidas mediante técnicas de lavado broncoalveolar o esputo inducido [9].

Sin embargo, la escasa carga microbiológica obtenida, junto a la limitada especificidad de las pruebas de imagen y signos clínicos de la patología, ha justificado el creciente uso de métodos diagnósticos de elevada sensibilidad y especificidad, entre los que destaca la inmunofluorescencia directa a partir del empleo de anticuerpos monoclonales dirigidos frente a las glicoproteínas de superficie [10,11], así como técnicas moleculares basadas en la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) [12]. En este contexto, la PCR cuantitativa en tiempo real (qPCR-rt), una de las técnicas más avanzadas, aunque menos disponible en la mayoría de los centros hospitalarios, ha de-

mostrado ser el método más apropiado para la cuantificación del material genético y diagnóstico del patógeno [13,14].

Debido a la elevada morbimortalidad asociada a esta patología infecciosa [4], las principales guías clínicas establecen la posibilidad de la instauración del tratamiento empírico precoz [15] y una posterior confirmación microbiológica de misma. No obstante, en situaciones de práctica clínica habitual, tras recibir una primera pauta terapéutica empírica, en un reducido número de casos se lleva a cabo un diagnóstico definitivo por confirmación microbiológica del patógeno durante el ingreso. Como consecuencia, un elevado porcentaje de pacientes inmunodeprimidos con alta sospecha de PCP, reciben tratamiento con pentamidina a partir de un diagnóstico meramente presuntivo e inespecífico [16], lo que puede repercutir sobre el control de la enfermedad, así como en la efectividad y seguridad del tratamiento, en aquellos pacientes con signos de infección moderado-graves [15,17].

Por todo ello, el objetivo principal del presente estudio ha consistido en determinar la tasa de adecuación diagnóstica mediante confirmación microbiológica, en pacientes con una alta sospecha de infección por *P. jirovecii* tratados con pentamidina, y evaluar su potencial implicación en el control de la enfermedad, efectividad y seguridad del tratamiento en práctica clínica.

MATERIAL Y METODOS

Diseño del estudio. Se trata de un estudio retrospectivo y unicéntrico, que incluyó a todos aquellos pacientes que recibieron tratamiento con pentamidina intravenosa (IV), durante al menos 48 horas, por diagnóstico confirmado o sospecha de neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (PCP) en un periodo comprendido entre enero 2010 y enero 2020. Se definió como cumplimiento de los criterios diagnósticos a la confirmación de la presencia del patógeno mediante el empleo de técnicas microbiológicas y moleculares. Se llevó a cabo un análisis de subgrupos, identificando aquellos pacientes cumplidores de los criterios diagnósticos establecidos de PCP (grupo dPCP) y aquellos que recibieron tratamiento a partir de una simple prueba de imagen, en ausencia de una confirmación diagnóstica específica durante la estancia hospitalaria (grupo ePCP).

Diagnóstico etiológico. Se registró en cada caso, el procedimiento de recogida de muestra para la identificación del patógeno: lavado broncoalveolar y esputo inducido. Asimismo, se determinó el tipo de técnica empleada para el posterior estudio microbiológico: tinción en frotis (técnica de Gomori-Grocott), inmunofluorescencia directa y PCR.

Efectividad y perfil de seguridad del tratamiento. Se analizó la correlación entre la presencia de una confirmación microbiológica del patógeno y la efectividad del tratamiento, a partir de la variable de mortalidad bruta a los 14 días tras la finalización del tratamiento y necesidad de ingreso en la unidad de vigilancia intensiva (UVI). Asimismo, se analizaron las variables subrogadas correspondientes a la duración total de

Tabla 1	Características basales de los pacientes.		
	Total	ePCP	dPCP
Pacientes, n (%)	17	9 (52,9)	8 (47,1)
Edad (años)			
Media (DE)	58,6 (15,5)	62,2 (13,8)	54,5 (17,2)
Rango	27-79	35-79	27-79
Sexo, n (%)			
Hombres	13 (76,5)	7 (77,8)	6 (75,0)
Mujeres	4 (23,5)	2 (22,2)	2 (25,0)
Patología basal, n (%)			
Linfoma	3 (17,6)	1 (11,1)	2 (25,0)
SMD	2 (11,7)	2 (22,2)	0 (0,0)
VIH	6 (35,3)	2 (22,2)	4 (50,0)
Otra	6 (35,3)	4 (44,4)	2 (25,0)
Tratamiento previo, n (%)			
TMP-SMX	13 (76,5)	5 (55,6)	8 (100)

DE: desviación estándar; PCP: Neumonía por *P. jirovecii*; SMD: síndrome mielodisplásico; TMP-SMX: trimetoprim-sulfametoxazol; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; ePCP: grupo de pacientes que recibieron tratamiento en ausencia de una confirmación diagnóstica específica durante la estancia hospitalaria; dPCP: pacientes cumplidores de los criterios diagnósticos establecidos de PCP.

estancia hospitalaria, así como el tiempo desde la finalización del tratamiento hasta el alta hospitalaria.

Se evaluó el perfil de seguridad del tratamiento con pentamidina, registrando la tasa de efectos adversos durante su administración, siguiendo los criterios de la Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.0.

Análisis estadístico. Las comparaciones entre las variables continuas del estudio, expresadas como promedios y desviación estándar (DE), se realizaron a partir del método estadístico de U-Mann Whitney. Se consideró significación estadística a un valor de $p < 0,05$, con un IC 95%. Todos los análisis se realizaron con la ayuda del programa estadístico SPSS® IBM (Statistical Package for the Social Sciences) versión 25.0. El estudio contó con la aprobación del Comité Ético del Hospital Universitario de Canarias.

RESULTADOS

Durante el periodo de estudio, un total de 22 pacientes con diagnóstico de PCP cursaron tratamiento con pentamidina intravenosa. Fueron excluidos 5 pacientes debido a una duración de tratamiento inferior a 48h, incluyéndose un total de 17 pacientes en el análisis final. Las características basales de los pacientes se detallan en la tabla 1. En el 23,5% de los casos

Tabla 2	Metodología de diagnóstico de la neumonía por <i>Pneumocystis jirovecii</i> (PCP).		
	Total	ePCP	dPCP
Técnica de toma de muestra microbiológica, n (%)			
BAL	6 (35,3)	-	6 (75,0)
Espujo inducido	1 (5,9)	-	1 (12,5)
Otra	1 (5,9)	-	1 (12,5)
Técnica de prueba diagnóstica, n (%)			
RX tórax	7 (41,2)	7 (77,8)	-
TACAR tórax	2 (11,8)	2 (22,2)	-
IFD	8 (47,1)	0 (0,0)	8 (100,0)
Tinción en frotis (Gomori-Grocott)	3 (17,6)	0 (0,0)	3 (37,5)
PCR	1 (5,9)	0 (0,0)	1 (12,5)
Cumplimiento de los criterios diagnósticos, n (%)	8 (47,1)	-	8 (100)

BAL: Lavado broncoalveolar; IFD: inmunofluorescencia directa; PCP: Neumonía por *P. jirovecii*; PCR: reacción en cadena de la polimerasa; RX: radiografía; TACAR: tomografía axial computarizada de alta resolución; ePCP: grupo de pacientes que recibieron tratamiento en ausencia de una confirmación diagnóstica específica durante la estancia hospitalaria; dPCP: pacientes cumplidores de los criterios diagnósticos establecidos de PCP.

(n=4) la pentamidina se administró como tratamiento de primera línea.

La metodología diagnóstica, incluyendo el procedimiento de toma de la muestra y las pruebas microbiológicas confirmatorias, se ha recogido en la Tabla 2. El análisis mostró como en el 47,1% (n=8) de los casos se llevó a cabo una confirmación microbiológica según las pautas establecidas. En los casos restantes, la pentamidina se administró a partir de un diagnóstico del patógeno basado en pruebas de imagen altamente inespecíficas como una radiografía simple y/o tomografía axial computarizada de alta resolución (TACAR) de tórax, sin haberse efectuado una toma de muestra microbiológica de forma previa o posterior al inicio del tratamiento (Tabla 2).

Tal y como queda reflejado en la tabla 3, la administración de pentamidina en pacientes con una confirmación microbiológica de PCP (grupo dPCP) redujo de forma significativa el tiempo desde la finalización de la terapia con pentamidina hasta el alta hospitalaria ($p=0,019$). Sin embargo, no se observaron mejorías en los parámetros correspondientes a tiempo de estancia hospitalaria global ($p=0,743$), mortalidad bruta a los 14 días tras la finalización del tratamiento ($p=0,201$) y tasa de ingreso en UVI ($p=0,772$).

El análisis del perfil de seguridad de pentamidina reveló que el fármaco fue seguro en el 94,1% de los casos (n=16), detectándose únicamente un evento de toxicidad gastrointestinal grado I, el cual no supuso la interrupción precoz del tratamiento.

Tabla 3		Análisis de eficacia y seguridad en el tratamiento con pentamidina en grupo ePCP vs. dPCP			
	Total	ePCP	dPCP	p	
Duración de estancia hospitalaria (días)					
Media (DE)	35,8 (19,8)	40,2 (25,8)	30,8 (9,0)	0,743	
Rango	8,0-75,0	8,0-75,0	21,0-45,0	-	
Duración de tratamiento con pentamidina IV (días)					
Media (DE)	13,7 (11,8)	17,0 (14,3)	10 (7,4)	0,200	
Rango	2,0-50,0	3,0-50,0	2,0-21,0	-	
Tiempo desde la finalización del tratamiento hasta el alta hospitalaria (días)					
Media (DE)	11,9 (12,4)	23,0 (12,3)	4,5 (4,8)	0,019	
Rango	0,0-34,0	2,0-34,0	0,0-13,0		
Ingreso en UVI, n (%)	7 (41,2)	4 (44,4)	3 (37,5)	0,772	
Mortalidad a los 14 días tras la finalización del tratamiento, n (%)	7 (41,2)	5 (55,6)	2 (25,0)	0,201	
Toxicidad, n (%)	1 (5,9)	0 (0)	1 (12,5)	-	

DE: desviación estándar; IV: intravenoso; PCP: Neumonía por *P. jirovecii* UVI: unidad de vigilancia intensiva; ePCP: grupo de pacientes que recibieron tratamiento en ausencia de una confirmación diagnóstica específica durante la estancia hospitalaria; dPCP: pacientes cumplidores de los criterios diagnósticos establecidos de PCP.

DISCUSIÓN

Los individuos que presentan un sistema inmune altamente comprometido, como pacientes oncohematológicos y VIH, son considerados un grupo de alto riesgo para el desarrollo de infecciones oportunistas [1,2], siendo la PCP una de las infecciones fúngicas invasivas más prevalentes en la actualidad y con una elevada tasa de morbimortalidad asociada [3,4]. A pesar del empleo de TMP-SMX como terapia de elección tanto para la profilaxis como para el tratamiento de la PCP [5,6], la falta de respuesta o intolerancia al mismo, ha implementado el uso de pentamidina como una alternativa segura y efectiva en práctica clínica [7].

Si bien las principales guías de práctica clínica recomiendan la instauración de un tratamiento empírico precoz por la elevada morbimortalidad asociada a la patología infecciosa [4,15], con el fin de llevar a cabo un apropiado abordaje terapéutico, resulta necesario llevar a cabo una posterior confirmación diagnóstica del patógeno que permita la administración de un tratamiento óptimo dirigido. En este contexto, debido a las considerables dificultades relacionadas con el cultivo del microorganismo, el diagnóstico confirmatorio debe establecerse a partir de técnicas microbiológicas y moleculares [10,11,12]. Sin embargo, la actual falta de protocolos rutinarios, conlleva a una limitación en el empleo de dichos métodos diagnósticos en la práctica clínica, sometiendo a los pacientes al tratamiento con pentamidina a partir de pruebas de imagen

altamente inespecíficas [16], condicionando la efectividad y seguridad del mismo.

Con el presente trabajo, hemos querido reflejar como el empleo de las técnicas microbiológicas y moleculares de alta sensibilidad como método estándar de diagnóstico en pacientes con alta sospecha de infección por *P. jirovecii* tratados con pentamidina, permite un mejor control de la enfermedad, disminuyendo el tiempo de ingreso desde la finalización de la terapia con pentamidina hasta el alta hospitalaria ($p=0,019$). No obstante, no se encontraron diferencias significativas en los parámetros de efectividad medidos en el estudio, no observándose una correlación entre la ausencia de un diagnóstico específico y un aumento de la mortalidad a los 14 días tras la finalización del tratamiento antibiótico ($p=0,201$) y necesidad de estancia en UVI ($p=0,772$). Asimismo, debido a limitaciones en cuanto al carácter retrospectivo y al reducido tamaño muestral del estudio, las conclusiones extraídas deben ser tomadas con cierta cautela.

El presente trabajo muestra como en práctica clínica habitual, en menos de la mitad de los pacientes con una alta sospecha de PCP se lleva a cabo una confirmación microbiológica del patógeno. Este fenómeno, a pesar de haber demostrado no tener implicación directa en la mortalidad del paciente, puede dar lugar a potenciales complicaciones durante el ingreso, aumentando los tiempos de estancia hospitalaria. Por ello, los resultados obtenidos ponen en evidencia la urgente necesidad de incorporar de manera rutinaria protocolos para el diagnós-

tico y análisis de muestras en aquellos pacientes con un alto riesgo de infección oportunista por *P. jirovecii*. Serán necesarios futuros estudios con un mayor número de pacientes para afianzar los resultados obtenidos.

FINANCIACIÓN

Los autores declaran que no han recibido financiación para la realización de este trabajo.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Avino LJ, Naylor SM, Roecker AM. Pneumocystis jirovecii Pneumonia in the Non-HIV-Infected Population. *Ann Pharmacother*. 2016;50(8):673–9. doi: 10.1177/1060028016650107.
2. Cillóniz C, Dominedò C, Álvarez-Martínez MJ, Moreno A, García F, Torres A, et al. Pneumocystis pneumonia in the twenty-first century: HIV-infected versus HIV-uninfected patients. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2019;17(10):787–801. doi:10.1080/14787210.2019.1671823
3. Salzer HJF, Schäfer G, Hoenigl M, Günther G, Hoffmann C, Kalsdorf B, et al. Clinical, Diagnostic, and Treatment Disparities between HIV-Infected and Non-HIV-Infected Immunocompromised Patients with Pneumocystis jirovecii Pneumonia. *Respiration*. 2018;96(1):52–65. doi: 10.1159/000487713
4. Rego de Figueiredo I, Vieira Alves R, Drummond Borges D, Torres M, Lourenço F, Antunes AM, et al. Pneumocystosis pneumonia: A comparison study between HIV and non-HIV immunocompromised patients. *Pulmonology*. 2019;25(5):271–4. doi: 10.1016/j.pulmoe.2019.04.003.
5. Huang YS, Yang JJ, Lee NY, Chen GJ, Ko WC, Sun HY, et al. Treatment of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in HIV-infected patients: a review. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2017;15(9):873–92. doi: 10.1080/14787210.2017.1364991
6. Cooley L, Dendle C, Wolf J, Teh BW, Chen SC, Boutlis C, et al. Consensus guidelines for diagnosis, prophylaxis and management of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with haematological and solid malignancies, 2014. *Intern Med J*. 2014;44(12):1350–63. doi: 10.1111/imj.12599
7. Klein NC, Duncanson FP, Lenox TH, Forszpaniak C, Sherer CB, Quentzel H et al. Trimethoprim-sulfamethoxazole versus pentamidine for *Pneumocystis carinii* pneumonia in AIDS patients: results of a large prospective randomized treatment trial. *AIDS*. 1992. Mar;6(3):301–5. doi: 10.1097/00002030-199203000-00007.
8. Kato H, Samukawa S, Takahashi H, Nakajima H. Diagnosis and treatment of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in HIV-infected or non-HIV-infected patients difficulties in diagnosis and adverse effects of trimethoprim-sulfamethoxazole. *J Infect Chemother*. 2019;25(11):920–4. doi:10.1016/j.jiac.2019.06.007
9. Bateman M, Oladele R, Kolls JK. Diagnosing *Pneumocystis jirovecii* pneumonia: A review of current methods and novel approaches. *Med Mycol*. 2020;58(8):1015–28. doi: 10.1093/mmy/myaa024
10. Choe PG, Kang YM, Kim G, Park WB, Park SW, Kim H Bin, et al. Diagnostic value of direct fluorescence antibody staining for detecting *Pneumocystis jirovecii* in expectorated sputum from patients with HIV infection. *Med Mycol*. 2014;52(3):326–30. doi: 10.1093/mmy/myu002.
11. Procop GW, Haddad S, Quinn J, Wilson ML, Henshaw NG, Reller LB, et al. Detection of *Pneumocystis jirovecii* in respiratory specimens by four staining methods. *J Clin Microbiol*. 2004;42(7):3333–5. doi: 10.1128/JCM.42.7.3333-3335.2004
12. Tasaka S. Recent advances in the diagnosis and management of Pneumocystis pneumonia. *Tuberc Respir Dis (Seoul)*. 2020;83(2):132–40. doi: 10.4046/trd.2020.0015
13. Guegan H, Robert-Gangneux F. Molecular diagnosis of Pneumocystis pneumonia in immunocompromised patients. *Curr Opin Infect Dis*. 2019;32(4):314–21. doi: 10.1097/QCO.0000000000000559
14. Chotiprasitsakul D, Pehloungsawat P, Setthaudom C, Santanirand P, Pornsuriyasak P. Performance of real-time PCR and immunofluorescence assay for diagnosis of Pneumocystis pneumonia in real-world clinical practice. *PLoS One*. 2021;15(12 December):1–12. doi: 10.1371/journal.pone.0244023
15. CDC. Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in Adults and Adolescents with HIV: Mycobacterium avium Complex Disease. 2019; Available at https://clinicalinfo.hiv.gov/sites/default/files/guidelines/documents/Adult_OI.pdf
16. White P, Price J, Backx M. Therapy and Management of *Pneumocystis jirovecii* Infection. *J Fungi*. 2018;4(4):127. doi: 10.3390/jof4040127.
17. Liu Y, Su L, Jiang SJ, Qu H. Risk factors for mortality from pneumocystis carinii pneumonia (PCP) in non-HIV patients: A meta-analysis. *Oncotarget*. 2017;8(35):59729–39. doi: 10.18632/oncotarget.19927