

Original

Tratamiento complementario con corticoides en la neumonía por *Pneumocystis jirovecii* en pacientes no infectados por VIH: revisión sistemática y metanálisis de los estudios observacionales



Yuji Fujikura^{a,*}, Toshie Manabe^{b,c}, Akihiko Kawana^a y Shigeru Kohno^d

^a Division of Infectious Diseases and Respiratory Medicine, Department of Internal Medicine, National Defense Medical College, Saitama, Japón

^b Department of Pulmonary Medicine, University of Tsukuba, Graduate School of Comprehensive Human Science, Ibaraki, Japón

^c Department of Hygiene and Public Health, Teikyo University, School of Medicine, Tokio, Japón

^d Nagasaki University, Nagasaki, Japón

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 29 de marzo de 2016

Aceptado el 13 de junio de 2016

On-line el 9 de septiembre de 2016

Palabras clave:

Corticoides

Huésped inmunocomprometido

Neumonía por *Pneumocystis*

Pneumocystis jirovecii

Revisión

RESUMEN

Introducción: Los beneficios clínicos del tratamiento complementario con corticoides de la neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (*P. jirovecii*) en pacientes no infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) no se han evaluado mediante metanálisis.

Métodos: Realizamos una revisión sistemática de los estudios publicados que describen los efectos del tratamiento complementario con corticoides sobre la evolución de pacientes con neumonía por *P. jirovecii* no infectados por VIH. Dos investigadores hicieron búsquedas independientes de artículos elegibles escritos en inglés en las bases de datos PubMed y Cochrane. Se efectuó un metanálisis con un modelo de efectos aleatorios para determinar la mortalidad como variable principal, y la necesidad de intubación o ventilación mecánica como variable secundaria.

Resultados: Siete estudios observacionales resultaron elegibles. En ellos el tratamiento complementario con corticoides no afectó a la mortalidad en los pacientes no infectados por VIH (*odds ratio* [OR] 1,26; IC 95% 0,60–2,67) y no tuvo ningún efecto beneficioso para los pacientes con hipoxemia intensa ($\text{PaO}_2 < 70$ mmHg) (OR 0,90; IC 95% 0,44–1,83). No se observó ningún efecto significativo sobre la variable secundaria (OR 1,34; IC 95% 0,44–4,11).

Conclusiones: Aunque los estudios eran observacionales, el metanálisis mostró que el tratamiento complementario con corticoides no mejoraba la evolución de los pacientes con neumonía por *P. jirovecii* no infectados por VIH. Estos resultados justifican la realización de un ensayo controlado aleatorizado.

© 2016 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Adjunctive Corticosteroids for *Pneumocystis jirovecii* Pneumonia in Non-HIV-infected Patients: A Systematic Review and Meta-analysis of Observational Studies

ABSTRACT

Introduction: The clinical benefits of adjunctive corticosteroids for *Pneumocystis jirovecii* (*P. jirovecii*) pneumonia in patients not infected with the human immunodeficiency virus (HIV) has not been evaluated by meta-analysis.

Methods: We conducted a systematic review of published studies describing the effects of adjunctive corticosteroids on outcome in non-HIV *P. jirovecii* pneumonia patients. Two investigators independently searched the PubMed and Cochrane databases for eligible articles written in English. A meta-analysis was performed using a random-effects model for measuring mortality as the primary outcome, and the need for intubation or mechanical ventilation as the secondary outcome.

Keywords:

Corticosteroids

Immunocompromised host

Pneumocystis pneumonia

Pneumocystis jirovecii

Review

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: fujikura@ndmc.ac.jp (Y. Fujikura).

Results: Seven observational studies were eligible. In these studies, adjunctive corticosteroids did not affect mortality in non-HIV patients (odds ratio [OR] 1.26; 95% CI 0.60-2.67) and there was no beneficial effect in patients with severe hypoxemia ($\text{PaO}_2 < 70$ mmHg) (OR 0.90; 95% CI 0.44-1.83). No significant effect on the secondary outcome was observed (OR 1.34; 95% CI 0.44-4.11).

Conclusions: Although the studies were observational, meta-analysis showed that adjunctive corticosteroids did not improve the outcome of *P. jirovecii* pneumonia in non-HIV patients. The results warrant a randomized controlled trial.

© 2016 SEPAR. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (*P. jirovecii*) –NPJ– es una infección oportunista potencialmente mortal que afecta a sujetos inmunodeprimidos¹. La función de los linfocitos T CD4+ en la respuesta al antígeno y la producción de interferón gamma para la defensa del huésped frente al *P. jirovecii* es fundamental². Los linfocitos T CD4+ están especialmente suprimidos si hay infección avanzada por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Sin embargo, en el entorno clínico suelen observarse otras causas de inmunosupresión, como son el uso continuado de corticoides, las neoplasias malignas hematológicas, los tumores de órganos sólidos o los trasplantes de órganos^{3,4}. Por lo tanto, a pesar de que la NPJ es más frecuente en pacientes con VIH, esta patología no se debe ignorar en pacientes no infectados por este virus, en particular si se trata de pacientes inmunodeprimidos.

Existen diferencias en la epidemiología y la presentación clínica de la NPJ en los pacientes infectados y los no infectados por VIH. En los no infectados, la NPJ aparece a edades más tardías, el recuento de neutrófilos es más alto y la densidad de *P. jirovecii* en el lavado broncoalveolar más baja, en comparación con los pacientes con VIH⁵. Además, el inicio de la insuficiencia respiratoria es abrupto en estos pacientes, mientras que en pacientes con VIH es más lento¹. En general, debido a una variedad de patologías médicas subyacentes, la evolución de la NPJ es menos favorable en los pacientes no infectados por VIH que en los infectados por este virus².

La estrategia terapéutica de la NPJ se ha estudiado mucho, especialmente en pacientes con VIH. El tratamiento habitual suele ser sulfametoxazol-trimetoprim⁶ y, sobre la base de ensayos controlados aleatorizados efectuados en los años 90⁷, a los pacientes con NPJ y VIH que presentan una hipoxemia sustancial se les prescribe tratamiento complementario con corticoides. Un metanálisis y una revisión sistemática recientes han demostrado que el tratamiento complementario con corticoides tiene un efecto beneficioso sobre la mortalidad de los pacientes con hipoxemia (presión parcial de oxígeno arterial > 70 mmHg o gradiente alvéolo-arterial < 35 mmHg con aire ambiental)⁸.

Por otra parte, no está claro el valor de los corticoides complementarios en pacientes no infectados por VIH con NPJ. Los estudios observacionales publicados no han demostrado que tengan un efecto decisivo sobre la evolución y, hasta la fecha, no se han llevado a cabo estudios controlados aleatorizados. Esto podría deberse a la gran variedad de enfermedades y fisiopatologías subyacentes, y a la relativa rareza de NPJ en pacientes no infectados por VIH. No obstante, dadas las diferencias observadas en la fisiopatología de la NPJ entre los pacientes infectados o no por VIH, es posible que exista algún factor que afecte el curso clínico con el uso de corticoides complementarios.

Hemos efectuado una revisión sistemática y un metanálisis de los estudios observacionales publicados que abordan el uso de tratamiento complementario con corticoides en pacientes con NPJ no infectados por VIH.

Métodos

Búsqueda de estudios

Dos investigadores (YF y TM) realizaron búsquedas independientes en la literatura de artículos elegibles publicados entre 1949 y junio de 2015, para lo que revisaron de forma sistemática las bases de datos PubMed y Cochrane. Las búsquedas se efectuaron con términos libres, términos MeSH y combinaciones de los términos «*Pneumocystis*», «pneumonia», «*Pneumocystis* [MeSH]», «*Pneumocystis* infections [MeSH]», «*Pneumocystis carinii* [MeSH]», «*Pneumocystis jirovecii* [MeSH]», «PCP», «PJP», AND «non-HIV», «non-AIDS», «non-HIV-infected», «HIV-uninfected», «AIDS uninfected», «HIV-negative», AND «steroids», «corticosteroids», «hydroxycorticosteroids», «glucocorticoids», «prednisolone», «hydroxycortisone», e «hydrocortisone», restringidos al idioma inglés.

Criterios de selección y medidas de resultados

El metanálisis incluyó los estudios que cumplían los criterios de selección. 1) Diseño de los estudios: ensayos controlados aleatorizados y estudios observacionales; 2) población: pacientes no infectados por VIH con NPJ; 3) intervención: administración de tratamiento complementario con corticoides; 4) intervención comparativa: sin administración de corticoides complementarios o sin incremento del uso de corticoides, según la definición de cada estudio; 5) variables de resultados: mortalidad como variable principal y porcentaje de intubación (o necesidad de ventilación mecánica) como variable secundaria. En los estudios que identificaban a los pacientes con hipoxemia también se analizó la mortalidad de los casos de pacientes no infectados por VIH que presentaban NPJ e hipoxemia grave ($\text{PaO}_2 < 70$ mmHg). Se excluyeron los artículos que no definían la presencia o ausencia del VIH en la población del estudio o en los que no constaban datos exactos para su evaluación.

Análisis estadístico

El metanálisis se llevó a cabo de acuerdo con las recomendaciones PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analysis*)⁹ y MOOSE (*Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology*)¹⁰. Para el análisis de los datos se utilizaron los programas informáticos Review Manager (RevMan) 5.3.5 (Cochrane Collaboration, Copenhagen) y la versión 3.2.3 del programa R (R Foundation for Statistical Computing, Viena, Austria), que ofrecen paquetes estadísticos de código abierto para metanálisis. Para la agregación de datos se utilizó un modelo de efectos aleatorios y en el resumen se utilizaron *odds ratio* (OR). La heterogeneidad de los estudios originales se evaluó mediante el estadístico I^2 . En todos los análisis, los niveles de significación fueron bilaterales y los valores de $p < 0,05$ se consideraron significativos. El sesgo de publicación se examinó mediante un gráfico de embudo.

Resultados

Resultados de la búsqueda y características de los estudios

A partir de las búsquedas sistemáticas efectuadas de acuerdo a las recomendaciones PRISMA y de un debate entre los dos revisores, se recabaron siete estudios observacionales^{11–17} (fig. 1). Los revisores llegaron a un acuerdo completo respecto a las búsquedas y los datos extraídos. La síntesis cualitativa incluyó siete de los 82 estudios examinados.

En la tabla 1 se muestran las características de los estudios seleccionados. No hubo ningún ensayo controlado aleatorizado, siendo todos los estudios observacionales y retrospectivos. Se observó una gran variedad de enfermedades subyacentes que habían causado la inmunosupresión de los pacientes, aunque con frecuencia fueron neoplasias malignas, en concreto hematológicas. Otros antecedentes de los pacientes se describen en la tabla 2. Entre el 38,6 y el 80,0% de los pacientes recibían corticoides, y en muchos casos los pacientes recibían otros inmunosupresores en el momento del diagnóstico de la NPJ. Cabe destacar que los pacientes no infectados por VIH recibían profilaxis para el *P. jirovecii* con menor frecuencia.

Variable principal

Todos los estudios aportaban datos de mortalidad. A partir de los resultados de los siete estudios observacionales se estimó que la OR combinada de la mortalidad de los pacientes que recibían tratamiento complementario con corticoides era de 1,26 (intervalo de confianza del 95% [IC 95%], 0,60–2,67, $p = 0,54$, $I^2 = 46\%$, p para heterogeneidad = 0,08), un resultado que no demuestra la eficacia del uso de corticoides complementarios en los pacientes no infectados por VIH (fig. 2a). Se observaron algunos resultados conflictivos y la heterogeneidad fue moderada. En la figura 2b se presenta un gráfico de embudo de la OR de la mortalidad. La ligera asimetría observada entre los estudios, que no alcanzó significación estadística (prueba de Egger, $p = 0,230$), indica un posible sesgo de publicación.

En el análisis de subgrupos, el hecho de recibir corticoides complementarios no redujo la mortalidad de los pacientes no infectados por VIH con NPJ e hipoxemia significativa ($\text{PaO}_2 < 70$ mmHg) (fig. 3).

Variable secundaria

La necesidad de intubación o ventilación mecánica se evaluó en dos estudios, cuya OR combinada fue de 1,34 [IC 95% 0,44–4,11, $p = 0,60$, $I^2 = 0\%$, p para heterogeneidad = 0,35] (fig. 4).

Discusión

Este metanálisis no aportó ninguna prueba de efectos beneficiosos sobre la mortalidad del tratamiento complementario con corticoides de los pacientes con NPJ y VIH negativo. Tampoco se hallaron diferencias estadísticamente significativas en la mortalidad de los pacientes con NPJ e hipoxemia ($\text{PaO}_2 < 70$ mmHg) no infectados por VIH frente a los infectados por VIH⁸. El tratamiento tampoco indicó tener ningún efecto sobre la necesidad de intubación o ventilación mecánica, que informes anteriores consideraban que son factores de pronóstico de la evolución clínica^{18,19}.

A pesar de que en un ensayo controlado aleatorizado⁸ se observó que con la administración de corticoides a pacientes infectados por VIH con NPJ e hipoxemia sustancial se reducía de manera significativa el riesgo relativo de muerte, en ningún estudio observacional publicado de pacientes no infectados por VIH se han logrado mostrar diferencias en la mortalidad. Además, los resultados de Delclaux¹², Bollee¹⁴ y Moon¹⁵ demuestran que el tratamiento complementario con corticoides podría tener un ligero efecto beneficioso sobre la mortalidad, mientras que en el estudio de Kim¹⁶ (que es el que se realizó en una muestra más grande de pacientes) se observó un efecto negativo de los corticoides. Estos resultados sugieren que las diferencias en la fisiopatología contribuyen a la disparidad observada entre los pacientes con NPJ infectados por VIH y los no infectados por este virus.

En pacientes con VIH e hipoxemia intensa, los corticoides se usan de forma simultánea con el tratamiento de la infección por *Pneumocystis* para atenuar la excesiva inflamación transitoria que se asocia con la muerte inducida por fármacos para erradicar *P. jirovecii*⁶, lo que puede mejorar la evolución clínica. La carga de *P. jirovecii* en los pulmones de los pacientes infectados por VIH con NPJ suele ser alta⁵. Una posible explicación de la falta de efecto sobre la mortalidad de los pacientes con NPJ no infectados por VIH

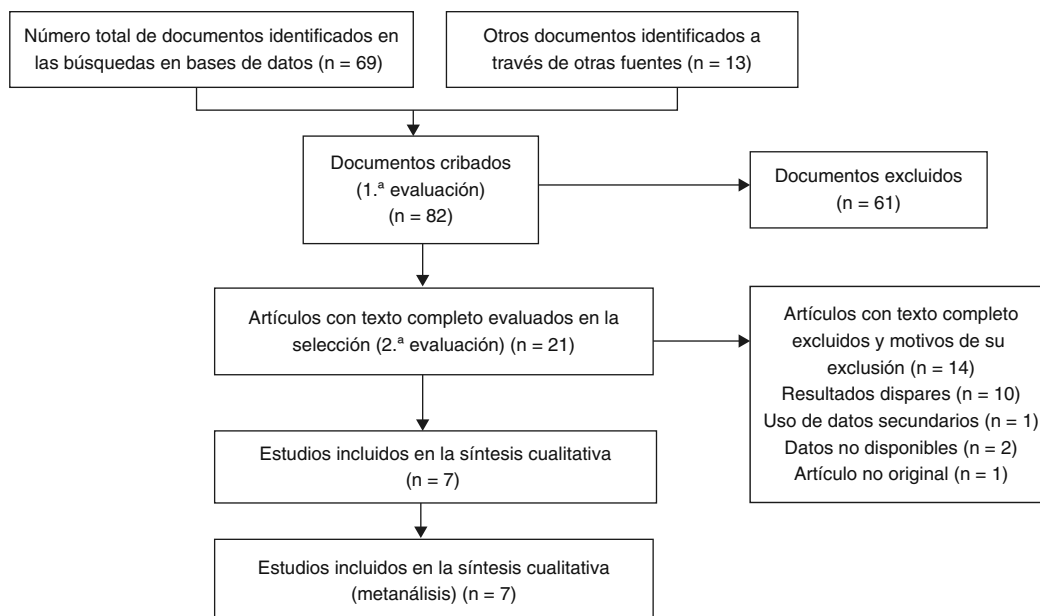


Figura 1. Diagrama de flujo según las recomendaciones PRISMA.

Tabla 1
Características de los estudios observacionales incluidos

Estudio (autor, año)	País	Centros	Criterio de edad	Criterios de inclusión	N.º de pacientes (grupo experimental vs. control)	Enfermedades subyacentes (n.º de casos)	Definición de tratamiento complementario con corticoides	Resultado	Resultado seleccionado para nuestro estudio
Pareja, 1998	EE. UU.	Unicéntrico	≥ 18	Todos casos confirmados de NPJ, sin VIH y con PaO ₂ < 65 mmHg o saturación de oxígeno < 90%	30 (16 vs. 14)	Trasplante de órgano (13), enfermedad vascular del colágeno (9), neoplasia maligna (8)	Aumento > 2 veces o PSL > 60 mg diarios	Mortalidad, intubación, duración de la ventilación mecánica, ingreso en UCI, necesidad de oxígeno suplementario, hospitalización	Mortalidad (análisis de subgrupos inclusive), necesidad de intubación o ventilación mecánica
Delclaux, 1999	Francia	Multicéntrico	≥ 16	Todos casos confirmados de NPJ, sin VIH y con PaO ₂ < 70 mmHg	31 (23 vs. 8)	Neoplasia hematológica (24), vasculitis (3), tumor sólido (2), otras (2)	<i>De novo</i> : > 1 mg/kg de PSL o 240 mg de mPSL durante 3 días, seguidos de 120 mg de PSL o 60 mg de mPSL durante 3 días (o el período de tratamiento) Rescate: aumento > 3 veces (No consta)	Mortalidad, intubación	Mortalidad (análisis de subgrupos inclusive), necesidad de intubación o ventilación mecánica
Roblot, 2003	Francia	Multicéntrico	≥ 18	Todos casos confirmados de NPJ sin VIH	60 (35 vs. 25)	Neoplasia hematológica (60)		Mortalidad	Mortalidad
Bollee, 2007	Francia	Unicéntrico	(Adultos)	Todos casos confirmados de NPJ sin VIH	56 (21 vs. 35)	Neoplasia hematológica (44), cáncer sólido (9), miscelánea (3), anemia de Marchiafava-Micheli (1), síndrome de Fanconi (1), sarcoma de Kaposi (1)	1 mg/kg o 30 mg de aumento de los corticoides diarios	Mortalidad	Mortalidad
Moon, 2011	Corea	Unicéntrico	≥ 16	Todos casos confirmados de NPJ, sin VIH y con PaO ₂ ≤ 70 mmHg o AaDO ₂ ≥ 35 mmHg	88 (59 vs. 29)	Trasplante de órgano sólido (26), neoplasia hematológica (26), neoplasia no hematológica (12), enfermedad pulmonar intersticial (9), enfermedad del tejido conectivo (7), otras (8)	< 72 h del inicio del tratamiento de la NPJ, 40 mg dos veces al día durante 5 días, seguido de una reducción gradual	Mortalidad, insuficiencia respiratoria	Mortalidad (análisis de subgrupos inclusive)
Kim, 2014	Corea	Multicéntrico	Todos	Todos casos confirmados de NPJ sin VIH	173 (152 vs. 21)	Neoplasia hematológica (81), tumor sólido (38), trasplante de órgano (17), otras (artritis reumatoide, dermatológica, glomerulonefritis, púrpura de Henoch-Schonlein) (37)	(No consta)	Mortalidad	Mortalidad
Kofteridis, 2014	Grecia	Unicéntrico	(Adultos)	Todos casos confirmados de NPJ sin VIH	62 (50 vs. 12)	Neoplasia hematológica (31), tumor sólido (16), enfermedad inflamatoria crónica (15)	(No consta)	Mortalidad	Mortalidad

mPSL: metilprednisolona; NPJ: neumonía por *Pneumocystis jirovecii*; PSL: prednisolona.

Tabla 2

Perfiles de tratamiento de los pacientes de los estudios

Estudio (autor, año)	Administración diaria de PSL (n.º de casos)	Otros inmunosupresores (n.º de casos)	Profilaxis de la NPJ
Pareja, 1998	17,2 mg ± 12,8 mg (24)	FK506 (6), ciclosporina (2), metotrexato (2), fludarabina (1)	Sin profilaxis
Delclaux, 1999	(No consta)	(No consta)	(No consta)
Roblot, 2003	52,6 mg ± 44,0 mg (25)	Quimioterapia (49)	3 (0,5%)
Bollee, 2007	Corticoides crónicos (24), PSL 30 mg (RIC 15-45 mg) media: 6,5 meses	Corticoides crónicos + quimioterapia/inmunosupresores (12), corticoides discontinuos + quimioterapia/inmunosupresores (8), quimioterapia y/o inmunosupresores (15)	6 (10,7%)
Moon, 2011	Corticoides, no constan las dosis (34)	Inmunosupresores de linfocitos T (31), fármacos anticancerosos (37)	(No consta)
Kim, 2014	Corticoides en las 2 semanas siguientes, no constan las dosis (128)	Quimioterapia (107)	6 (3,5%)
Kofteridis, 2014	Corticoides, no constan las dosis (30)	Quimioterapia (26), corticoides + quimioterapia (17)	21 (35%)

NPJ: neumonía por *Pneumocystis jirovecii*; PSL: prednisolona; RIC: rango intercuartil.

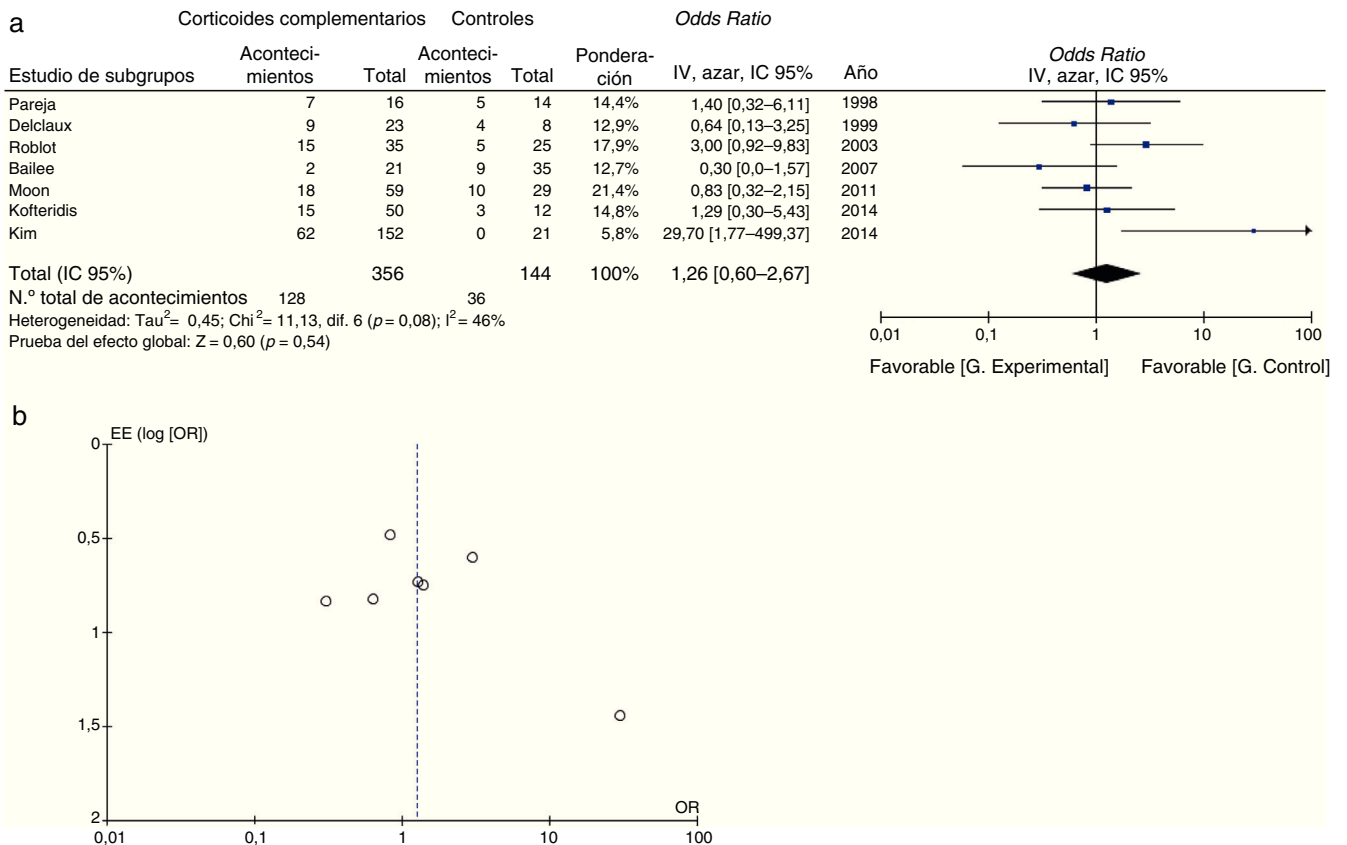


Figura 2. Variable principal: mortalidad.

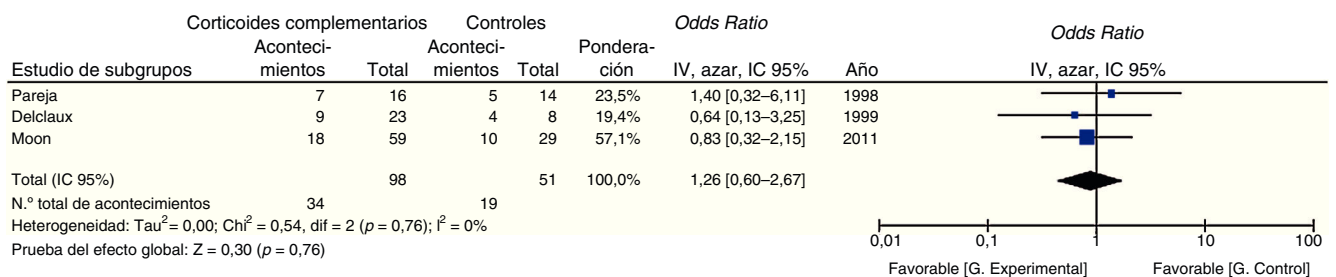


Figura 3. Mortalidad en los pacientes con hipoxemia intensa (PaO₂ < 70 mmHg).

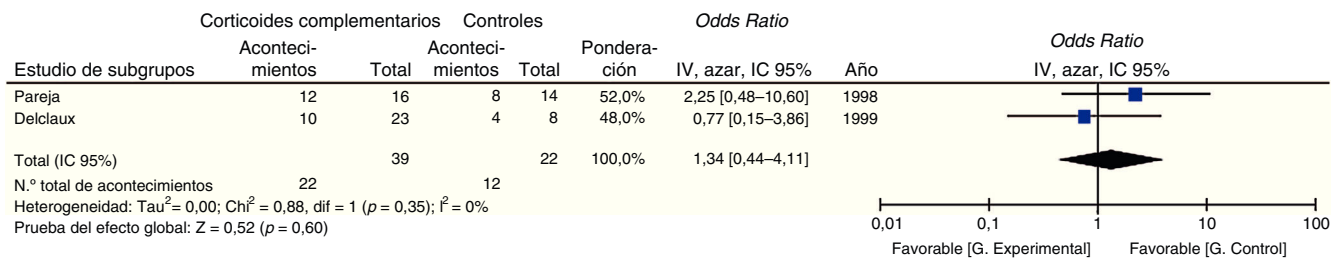


Figura 4. Variable secundaria: necesidad de intubación o ventilación mecánica.

podría ser que la baja carga microbiana pulmonar que presentan estos pacientes limita los beneficios potenciales del tratamiento¹².

Por otro lado, la administración de corticoides constituye un factor de riesgo importante de NPJ²⁰, especialmente en caso de administración crónica a pacientes no infectados por VIH³. El uso previo de corticoides puede alterar la respuesta a ese tratamiento complementario. Es decir, los efectos antiinflamatorios de los corticoides no son suficientemente potentes en los pacientes con NPJ que ya han recibido fármacos de esta clase. De hecho, en un informe ya se había mostrado una tendencia hacia mayor mortalidad de los pacientes no infectados por VIH con NPJ y que tomaban corticoides previamente²¹.

Otros resultados de esta revisión también son destacables. En primer lugar, la tasa de mortalidad del conjunto de los pacientes sin VIH y con NPJ fue del 32,8%, una tasa superior a la comunicada en pacientes con VIH y NPJ¹. Es posible que estos resultados dependan más de los antecedentes médicos de los pacientes que de la gravedad de la NPJ o de la fisiopatología del *P. jirovecii*. No obstante, es necesario hacer un diagnóstico precoz y comenzar el tratamiento de inmediato, pues su retraso ha sido identificado como un factor de pronóstico de la NPJ²².

En segundo lugar, la profilaxis del *P. jirovecii* fue infrecuente en todos los estudios. Un reciente metanálisis sobre la prevención de la NPJ en pacientes inmunodeprimidos y no infectados por VIH²³ indicó que la necesidad de profilaxis con fármacos anti-*Pneumocystis* es mayor. Por consiguiente, debido a la elevada tasa de mortalidad de la NPJ, es necesario enfatizar la profilaxis de los pacientes que reciben tratamiento crónico con corticoides u otros fármacos inmunosupresores.

Esta revisión sistemática tuvo algunas limitaciones que debemos mencionar. En primer lugar, a pesar de que el sesgo de publicación de este metanálisis no alcanzó la significación estadística, podría contener un sesgo de confusión, debido al carácter observacional y retrospectivo de todos los estudios incluidos y al desconocimiento de los efectos reales sobre la mortalidad. También es posible que los pacientes graves reciban corticoides complementarios con mayor frecuencia, lo que podría dar lugar a una infraestimación de sus efectos. Sin embargo, efectuar un ensayo controlado aleatorizado puede ser difícil, debido a que pocos pacientes no infectados por VIH desarrollan NPJ y a que muchos médicos incluyen los corticoides complementarios en el tratamiento de referencia de la NPJ, independientemente de la presencia o ausencia de VIH. Desde este punto de vista, en nuestro metanálisis se observa una marcada tendencia entre los pacientes no infectados por VIH y con NPJ. En segundo lugar, se observó heterogeneidad entre los estudios. Los pacientes no infectados por VIH con NPJ constituyen un grupo heterogéneo, lo que dificulta la realización de un análisis estratificado de subgrupos. La falta de coherencia en las características de los pacientes no infectados por VIH podría dificultar que se alcance significación estadística. Además, no hubo uniformidad en las definiciones del tratamiento complementario con corticoides en los estudios incluidos, y el uso de dosis insuficientes de corticoides podrían afectar a los resultados clínicos.

Conclusiones

A pesar de que los estudios incluidos fueron puramente observacionales, en este metanálisis se demostró que los corticoides adyuvantes no mejoran los resultados de la NPJ en pacientes no infectados por VIH. Aun así, estos resultados deben confirmarse mediante un ensayo controlado aleatorizado.

Autoría/colaboradores

Yuji Fujikura: búsqueda en la literatura, recogida de datos, análisis de los datos, preparación del manuscrito.

Toshie Manabe: búsqueda en la literatura, recogida de datos, análisis de los datos, revisión del manuscrito.

Akihiko Kawana: revisión del manuscrito.

Shigeru Kohno: diseño del estudio, revisión del manuscrito.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Este metanálisis y revisión sistemática se llevó a cabo en paralelo con la redacción de las Orientaciones prácticas para la neumonía de la Sociedad Respiratoria Japonesa. Expresamos nuestro agradecimiento a todos los miembros del comité.

Bibliografía

1. Thomas CF Jr, Limper AH. Pneumocystis pneumonia. N Engl J Med. 2004;350:2487-98.
2. Tasaka S, Tokuda H. Pneumocystis jirovecii pneumonia in non-HIV-infected patients in the era of novel immunosuppressive therapies. J Infect Chemother. 2012;18:793-806.
3. Sepkowitz KA. Opportunistic infections in patients with and patients without Acquired Immunodeficiency Syndrome. Clin Infect Dis. 2002;34:1098-107.
4. Rodriguez M, Fishman JA. Prevention of infection due to Pneumocystis spp. in human immunodeficiency virus-negative immunocompromised patients. Clin Microbiol Rev. 2004;17:770-82, table of contents.
5. Monnet X, Vidal-Petiot E, Osman D, Hamzaoui O, Durrbach A, Goujard C, et al. Critical care management and outcome of severe Pneumocystis pneumonia in patients with and without HIV infection. Crit Care. 2008;12:R28.
6. Masur H. Prevention and treatment of pneumocystis pneumonia. N Engl J Med. 1992;327:1853-60.
7. No authors listed. Consensus statement on the use of corticosteroids as adjunctive therapy for pneumocystis pneumonia in the acquired immunodeficiency syndrome. The National Institutes of Health-University of California Expert Panel for Corticosteroids as Adjunctive Therapy for Pneumocystis Pneumonia. N Engl J Med. 1990;323:1500-4.
8. Ewald H, Raatz H, Boscacci R, Furrer H, Bucher HC, Briel M. Adjunctive corticosteroids for Pneumocystis jirovecii pneumonia in patients with HIV infection. Cochrane Database Syst Rev. 2015;4:Cd006150.
9. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. PLoS medicine. 2009;6:e1000097.
10. Stroup DF, Berlin JA, Morton SC, Olkin I, Williamson GD, Rennie D, et al. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) group. JAMA. 2000;283:2008-12.

11. Pareja JG, Garland R, Koziel H. Use of adjunctive corticosteroids in severe adult non-HIV *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Chest*. 1998;113:1215–24.
12. Delclaux C, Zahar JR, Amraoui G, Leleu G, Lebagry F, Brochard L, et al. Corticosteroids as adjunctive therapy for severe *Pneumocystis carinii* pneumonia in non-human immunodeficiency virus-infected patients: retrospective study of 31 patients. *Clin Infect Dis*. 1999;29:670–2.
13. Roblot F, Le Moal G, Godet C, Hutin P, Texereau M, Boyer E, et al. *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with hematologic malignancies: a descriptive study. *J Infect*. 2003;47:19–27.
14. Bollee G, Sarfati C, Thiery G, Bergeron A, de Miranda S, Menotti J, et al. Clinical picture of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in cancer patients. *Chest*. 2007;132:1305–10.
15. Moon SM, Kim T, Sung H, Kim MN, Kim SH, Choi SH, et al. Outcomes of moderate-to-severe *Pneumocystis* pneumonia treated with adjunctive steroid in non-HIV-infected patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011;55:4613–8.
16. Kim SJ, Lee J, Cho YJ, Park YS, Lee CH, Yoon HI, et al. Prognostic factors of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients without HIV infection. *J Infect*. 2014;69:88–95.
17. Kofteridis DP, Valachis A, Velegiraki M, Antoniou M, Christofaki M, Vrentzos GE, et al. Predisposing factors, clinical characteristics and outcome of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in HIV-negative patients. *J Infect Chemother*. 2014;20:412–6.
18. Ko Y, Jeong BH, Park HY, Koh WJ, Suh GY, Chung MP, et al. Outcomes of *Pneumocystis* pneumonia with respiratory failure in HIV-negative patients. *J Crit Care*. 2014;29:356–61.
19. Ainoda Y, Hirai Y, Fujita T, Isoda N, Totsuka K. Analysis of clinical features of non-HIV *Pneumocystis jirovecii* pneumonia. *J Infect Chemother*. 2012;18:722–8.
20. Yale SH, Limper AH. *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients without acquired immunodeficiency syndrome: associated illness and prior corticosteroid therapy. *Mayo Clin Proc*. 1996;71:5–13.
21. Arend SM, Kroon FP, van't Wout JW. *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients without AIDS, 1980 through 1993. An analysis of 78 cases. *Arch Intern Med*. 1995;155:2436–41.
22. Roblot F, Godet C, Le Moal G, Garo B, Faouzi Souala M, Dary M, et al. Analysis of underlying diseases and prognosis factors associated with *Pneumocystis carinii* pneumonia in immunocompromised HIV-negative patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2002;21:523–31.
23. Stern A, Green H, Paul M, Vidal L, Leibovici L. Prophylaxis for *Pneumocystis* pneumonia (PCP) in non-HIV immunocompromised patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;10:Cd005590.