

# NEUMONÍA EN EL INMUNODEPRIMIDO

*Barbara Steen*

## RESUMEN

Los pacientes inmunodeprimidos presentan con mucha frecuencia, infiltrados pulmonares, siendo la etiología infecciosa la más habitual. Teniendo en cuenta que el número de pacientes inmunodeprimidos cada vez es mayor (cada vez son más los pacientes sometidos a trasplante, la incidencia de pacientes neoplásicos aumenta), nos haremos una idea de la magnitud del problema. Es importante hacer una correcta aproximación diagnóstica teniendo en cuenta el tipo de inmunosupresión subyacente, el tipo de infiltrado radiológico, el tipo de cuadro clínico y el momento en que se produce la neumonía. La historia clínica, la exploración física, las técnicas no invasivas como el análisis de esputo o las técnicas serológicas, y en muchos casos, técnicas invasivas como la broncoscopia, nos ayudarán a determinar el agente etiológico más probable y así instaurar el tratamiento más adecuado. Existen numerosos algoritmos para el manejo de estos pacientes, resaltando todos ellos la necesidad de realizar un diagnóstico etiológico precoz ya que la morbimortalidad de estos cuadros es muy elevada, y para evitar el uso de fármacos innecesarios y potencialmente tóxicos. En cualquier caso, es importante realizar un abordaje sistémico e individualizado de cada caso, para así determinar la estrategia de actuación más adecuada para cada paciente.

## INTRODUCCIÓN

El número de pacientes inmunodeprimidos ha aumentado de forma considerable en los últimos años. En este grupo de pacientes los trastornos respiratorios son muy frecuen-

tes, bien en relación con su inmunodeficiencia propiamente dicha, bien como primera manifestación de la misma, y la mortalidad es muy elevada. Aproximadamente el 75% de dichos trastornos son de etiología infecciosa siendo los agentes causales muy variados. El cuadro clínico con el que cursan es inespecífico y muy similar en todas las etiologías y se ha denominado síndrome de neumonitis febril, caracterizado por la presencia de fiebre, tos, disnea, hipoxemia e infiltrados pulmonares<sup>(1-3)</sup>.

Para hacernos una idea de la magnitud del problema, basta señalar que en España y según datos de la Organización Nacional de Trasplantes<sup>(4)</sup> se realizaron 4.167 trasplantes de médula ósea en 2003; en el año 2004 se hicieron 1.040 trasplantes hepáticos, 2.186 renales, 294 cardíacos, 7 cardiopulmonares y 102 bipulmonares; en los Estados Unidos en 2002 se realizaron 5.326 trasplantes hepáticos, 14.732 renales, 2.154 cardíacos, 33 cardiopulmonares y 1.042 bipulmonares. Por otra parte y según datos de Sociedad Americana del Cáncer, se estima que en 2005 se diagnosticarán en EE.UU. 1.372.910 nuevos casos de cáncer destacando en los hombres el de pulmón, el de próstata y el colorrectal, y en las mujeres el de mama y el colorrectal<sup>(5)</sup>.

Por todo lo anterior, es muy importante realizar un acercamiento racional al problema, identificando claramente qué pacientes se incluyen dentro del grupo de inmunodeprimidos, cuáles son las causas que con más frecuencia ocasionan infiltrados pulmonares en estos pacientes, cuáles los agentes microbiológicos más frecuentes en aquellos casos de etiología infecciosa, para, posteriormente, rea-

lizar una adecuada aproximación diagnóstica y terapéutica. En este capítulo nos centraremos sobre todo, dada la mayor frecuencia, en la etiología infecciosa de los infiltrados pulmonares en inmunodeprimidos.

## PATOGENIA

Consideramos pacientes inmunodeprimidos aquellos que presentan un déficit cuantitativo o cualitativo de los mecanismos inmunitarios; dicho déficit puede ser congénito o adquirido. Los defectos fundamentales de las defensas del huésped se pueden dividir en cuatro grupos: a) alteración de la inmunidad humeral con disminución en la producción de anticuerpos; b) alteración de la inmunidad celular; c) disminución del número de granulocitos funcionantes; y d) alteraciones en el complemento. Además, hay que tener en cuenta las posibles ulceraciones y/u obstrucciones orales y/o traqueobronquiales derivadas del tratamiento citostático y que pueden ocasionar en sí mismas una disminución del sistema defensivo del organismo. Los déficits congénitos suelen ser “puros”, mientras que en los adquiridos se produce una sumación de defectos (por ejemplo, en un paciente con linfoma se objetivaría un déficit de la producción de anticuerpos por la propia enfermedad asociado a disminución de los granulocitos funcionantes derivada del tratamiento quimioterápico)<sup>(1-3)</sup>.

De acuerdo con lo anterior, son pacientes inmunodeprimidos los siguientes<sup>(1-3,6)</sup>:

1. Pacientes con neutropenia (con menos de 500 neutrófilos por mm<sup>3</sup> circulantes).
2. Pacientes con linfoma o leucemia.
3. Pacientes con otras neoplasias sometidos a tratamientos inmunosupresores.
4. Pacientes sometidos a trasplante de órganos y su correspondiente terapia inmunosupresora.
5. Pacientes con tratamientos inmunosupresores por cualquier causa, incluidos corticoides a altas dosis.
6. Pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

7. Pacientes con inmunodeficiencias congénitas.

## ETIOLOGÍA

Como se ha comentado anteriormente, la etiología de los infiltrados pulmonares en los pacientes inmunodeprimidos es variada, siendo la infecciosa la más frecuente y a ella nos dedicaremos ampliamente en este capítulo; así, en la serie prospectiva de 200 pacientes inmunodeprimidos VIH negativos con infiltrados publicada por Rano et al. en 2001<sup>(7)</sup>, se identificó agente infeccioso en tres cuartas partes de los casos. Sin embargo, aunque la etiología infecciosa es la más frecuente, no hay que olvidar la etiología no infecciosa, cuyo diagnóstico diferencial incluye el edema pulmonar, el embolismo pulmonar, la neumonitis por drogas, la neumonitis por radiación, la diseminación de la neoplasia de base (linfangitis, metástasis), la neoplasia asociada (Kaposi, etc.), la reacción por leucoaglutininas, la neumonitis intersticial inespecífica y la hemorragia pulmonar entre otras<sup>(1-3,6)</sup>.

En lo que respecta a la etiología infecciosa, el espectro de microorganismos que pueden causar infiltrados pulmonares en los pacientes inmunodeprimidos es muy amplio, por lo que es muy importante intentar identificar el agente causal para realizar una adecuada orientación terapéutica. Para ello tenemos que tener en cuenta los siguientes parámetros:

1. El tipo de inmunodepresión que padece el paciente (Tabla 1).
2. La presentación clínica o rapidez con que se desarrolla el cuadro respiratorio, que puede ser aguda (el proceso se presenta en menos de 5 días), subaguda (entre 5 y 15 días) o crónica/insidiosa (más de 15 días) (Tabla 2).
3. El momento en que se produce el trastorno respiratorio, dato importante sobre todo en pacientes sometidos a trasplante de órgano sólido o de médula ósea, en los que, teniendo en cuenta las distintas actuaciones que se realizan sobre el paciente (intervención propiamente dicho, inicio de tratamiento inmunosupresor, recuperación medular, etc.) se pue-

TABLA 1. **Agentes etiológicos según el tipo de inmunosupresión**

<i>Tipo de defecto en las defensas del huésped</i>	<i>Enfermedades más comunes</i>	<i>Agentes etiológicos</i>
Disminución en la producción de anticuerpos	Hipoglobulinemias congénitas y adquiridas Leucemia linfática crónica Mieloma múltiple Linfoma de células B SIDA	<i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i> tipo B
Depresión de la inmunidad celular	Linfoma SIDA Trasplantes Terapia corticoide prolongada	Micobacterias <i>Nocardia</i> Hongos Virus (herpes) PCJ Toxoplasma <i>S. stercolaris</i>
Disminución en el número de granulocitos funcionantes	Procesos mieloproliferativos Quimioterapia citotóxica Defectos congénitos	Flora bacteriana oral <i>S. aureus</i> Enterobacterias <i>P. aeruginosa</i> <i>Acinetobacter</i> <i>Aspergillus</i>
Defectos en el complemento	Defectos congénitos y adquiridos Vasculitis con disminución del complemento	<i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i> tipo B

SIDA: síndrome de inmunodeficiencia adquirida. *S. pneumoniae*: *Streptococcus pneumoniae*. *H. influenzae*: *Haemophilus influenzae*. PCJ: *Pneumocystis jiroveci*. *S. stercolaris*: *Strongyloides stercolaris*. *P. aeruginosa*: *Pseudomonas aeruginosa*. *S. aureus*: *Staphylococcus aureus*.

den establecer calendarios de complicaciones infecciosas pulmonares (Tabla 3).

4. El tipo de infiltrado radiológico: distinguimos tres patrones radiológicos básicos, el difuso (afectación bilateral, multilobar, uniforme que varía desde reticulonodular en su inicio hacia franca consolidación), focal (consolidación parenquimatosa con o sin broncograma) y nodular o cavitado (Tabla 4).

Los patógenos que con más frecuencia ocasionan infecciones pulmonares en los inmu-

nodeprimidos los podemos dividir en los siguientes grupos: bacterias, hongos, *Pneumocystis jiroveci*, virus, micobacterias y parásitos.

### Bacterias

Las bacterias son causa frecuente de neumonía en pacientes inmunocomprometidos, tanto VIH negativos como VIH positivos, aunque más en este último grupo, sobre todo si la cifra de linfocitos CD4 es inferior a 200 por

TABLA 2. Agentes etiológicos según la presentación clínica

Velocidad de desarrollo de la infección	Aguda	Subaguda	Crónica
Germen	PCJ Bacterias (Especialmente Gramnegativos) CMV <i>Aspergillus</i>	CMV Hongos ( <i>Aspergillus</i> , <i>Mucor</i> ) Criptococo PCJ	Nocardia Critococo <i>M. Tuberculosis</i> PCJ

PCJ: *Pneumocystis jiroveci*; CMV: Citomegalovirus; *M. Tuberculosis*: *Mycobacterium Tuberculosis*

TABLA 3. Agentes etiológicos en pacientes sometidos a trasplante renal en relación con el tiempo postrasplante

Tiempo	Primer mes	Entre 1 y 6 meses	Más de 6 meses
Germen causal	Bacterias (bacilos Gramnegativos, <i>S. aureus</i> , <i>Legionella</i> )  <i>Aspergillus</i>	Hongos ( <i>Aspergillus</i> , <i>Candida</i> , <i>Mucor</i> )  PCJ Micobacterias Virus (CMV, herpes simple)  <i>Nocardia</i>  <i>Legionella</i>	Bacterias ( <i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , bacilos Gramnegativos, <i>Legionella</i> )

*S. aureus*: *Staphylococcus aureus*; PCJ: *Pneumocystis jiroveci*. CMV: Citomegalovirus; *S. pneumoniae*: *Streptococcus pneumoniae*; *H. influenzae*: *Haemophilus influenzae*.

mm<sup>3(8,9)</sup>. En los pacientes VIH negativos las bacterias ocasionan infiltrados pulmonares en las primeras fases del compromiso inmunitario, siendo los factores predisponentes en el grupo de los pacientes trasplantados (tanto de órgano sólido como de médula ósea) la bacteriemia, las alteraciones de la actividad mucociliar del árbol traqueobronquial, la aspiración y la intubación orotraqueal. Los bacilos Gramnegativos como los del género *Klebsiella* sp, *Pseudomonas* sp y *Serratia* sp son los más habituales en estos pacientes, al igual que en aquellos inmunodeprimidos de otra etiología (especialmente neutropénicos) que desarrollan los infil-

trados pulmonares en ámbito hospitalario. En aquellos pacientes con neumonía adquirida en la comunidad, las bacterias más frecuentes son el *Streptococcus pneumoniae*, el *Haemophilus influenzae* tipo B y el *Staphylococcus aureus*. Por otra parte, algunos gérmenes clásicamente considerados como "atípicos" como la *Legionella pneumophila* o la *Legionella micdadei*, también son causa de neumonía en estos pacientes, siendo de especial relevancia y gravedad las microepidemias de ámbito hospitalario. Bacterias menos comunes son el *Corynebacterium equi*, raro en inmunocompetentes, que puede ocasionar neumonía de curso subagudo en

TABLA 4. Agentes etiológicos según el tipo de infiltrado radiológico

Tipo de infiltrado	Difuso	Focal	Nodular o cavitado
– Etiología infecciosa			
Común	PCJ	Bacterias (incluida <i>Nocardia</i> )	Criptococo
	CMV	Criptococo	<i>Nocardia</i>
Raro		<i>Aspergillus</i>	Abscesos bacterianos
		<i>Mucor</i>	<i>Aspergillus</i>
	Criptococo	<i>M. tuberculosis</i>	<i>Legionella</i>
	<i>Aspergillus</i>	Virus	Émbolos sépticos
	Candida	<i>Legionella</i>	
– Etiología no infecciosa			
Común	Edema pulmonar	NIP	Neoplasias
	NIP		
	Drogas		
	Linfangitis carcinomatosa		
Raro	Hemorragia		
	Leucemia		

PCJ: *Pneumocystis jiroveci*; CMV. Citomegalovirus; *M. Tuberculosis*: *Mycobacterium tuberculosis*; NIP: Neumonitis intersticial inespecífica.

pacientes con linfoma o sometidos a trasplante de órgano sólido, y el *Bacillus cereus* que puede ocasionar bacteriemia y/o neumonía en pacientes con leucemia.

En pacientes VIH positivos los gérmenes más frecuentemente aislados son similares a los de los pacientes VIH negativos, es decir, *Streptococcus pneumoniae*, el *Haemophilus influenzae* y bacilos Gramnegativos, aunque también se han descrito casos de neumonía producidos por bacterias poco comunes como el *Rhodococcus equi* (bacteria intracelular, aerobia facultativa, habitante normal del suelo sobre todo de granjas o recintos con caballos) <sup>(10)</sup>.

En ambos grupos de pacientes el cuadro clínico suele ser de curso agudo y en la radiografía nos encontramos con un infiltrado de tipo alveolar, de distribución lobar o segmentaria, que puede ser multifocal y con mayor tendencia a la cavitación que en pacientes inmunocompetentes.

## Hongos

Las infecciones causadas por hongos en los pacientes inmunodeprimidos las podemos dividir en tres categorías<sup>(11)</sup>:

1. Infecciones oportunistas causadas por organismos que invaden primariamente el pulmón, como los hongos del género *Aspergillus* o el *Cryptococcus neoformans*.

2. Infecciones oportunistas que llegan al pulmón por vía hematogena procedentes de otro sitio, o como organismos que sobreinfectan un pulmón previamente dañado por una infección vírica o bacteriana, como por ejemplo la *Candida* o el *Aspergillus*.

3. Micosis sistémicas secundarias a reactivación, en el contexto de la inmunosupresión, de infecciones adquiridas con anterioridad como el caso de la blastomicosis, la coccidiomicosis y la histoplasmosis.

La incidencia de las infecciones por hongos ha aumentado en los últimos años, siendo el género *Aspergillus* el agente etiológico más

común. El género *Aspergillus* (sobre todo las especies *A. fumigatus* y *A. flavum*) afecta fundamentalmente a pacientes VIH negativos, siendo muy raro en VIH positivos<sup>(12,13)</sup>; es la causa más común de neumonía fúngica en pacientes neutropénicos y en pacientes sometidos a trasplante de médula ósea (donde puede afectar hasta el 20% de los receptores de dicho trasplante), siendo menor la incidencia en receptores de trasplante de órgano sólido (entre el 1 y el 8% según Paterson y Sing<sup>(14)</sup>). Se adquiere por vía inhalatoria y el cuadro clínico consiste en fiebre elevada, tos, disnea y hemoptisis, siendo frecuente su debut tras infección bacteriana previa. Las manifestaciones radiológicas son variadas, desde normal al inicio a infiltrados múltiples alveolares o nodulares bilaterales que pueden cavitarse (ocasionando el “signo del halo” que con frecuencia se objetiva en la aspergilosis pulmonar invasiva). El diagnóstico, como en todas las infecciones por hongos, es la biopsia, aunque en los pacientes con alta sospecha de padecer una infección por *Aspergillus*, el hallazgo del hongo en el LBA o en 3 muestras repetidas de esputo en cantidad significativa puede ser suficiente para establecer el diagnóstico.

Otro género de hongos que puede causar neumonía en pacientes inmunodeprimidos, sobre todo VIH negativos, es el género *Candida*, siendo la *Candida albicans* la especie más frecuente; son factores predisponentes la neutropenia, la alteración de la inmunidad celular, el uso de inmunosupresores, la diabetes mellitus y el uso de antibióticos de amplio espectro. La infección pulmonar aislada es poco frecuente, siendo habitualmente la neumonía una manifestación más de la infección diseminada, cursando con infiltrados alveolares focales o difusos<sup>(6,15)</sup>.

El género *Mucor* es menos común, siendo la diabetes mellitus, la insuficiencia renal crónica y el tratamiento esteroide los factores predisponentes. El cuadro clínico es agudo y en la radiografía se evidencia un infiltrado alveolar focal que entre el 15 y el 25% de los casos puede cavitarse.

En los pacientes VIH positivos el *Criptococcus neoformans* es el hongo que con más frecuencia ocasiona infiltrados pulmonares; suele producir una infección diseminada con afectación del sistema nervioso central originando una meningitis que es la manifestación más común: esto puede enmascarar la clínica respiratoria pero, hasta en un 40% de los casos, puede haber también afectación pulmonar, que cursa con opacidades reticulonodulares intersticiales o nódulos bien delimitados.

### **Pneumocystis jiroveci**

Dada la importancia del *Pneumocystis jiroveci* (hasta ahora denominado *Pneumocystis carinii*) como agente etiológico en las neumonías de los pacientes inmunodeprimidos vamos a analizarlo en un apartado propio. Durante años se creyó que pertenecía al grupo de los parásitos protozoos pero recientes estudios lo colocan en el grupo de los hongos<sup>(16)</sup>. Aunque de forma clásica se ha asociado al *Pneumocystis jiroveci* (PCJ) con los pacientes VIH positivos, también se asila en pacientes VIH negativos. A diferencia de otros microorganismos que causan infección respiratoria, el PCJ únicamente se ve en pacientes inmunodeprimidos, siendo los factores predisponentes la inmunodeficiencia celular, la presencia de infección por VIH y/o CMV y el tratamiento con corticoides y/o ciclofosfamida. Aunque la incidencia de la neumonía por PCJ ha disminuido de forma espectacular desde principios de la década de los 90 coincidiendo con el mayor uso de la profilaxis primaria y secundaria y el tratamiento antirretroviral eficaz<sup>(17,18)</sup>, se sigue diagnosticando en pacientes que no se sabe infectados por el VIH (clínica de debut) o que no hacen quimioprofilaxis<sup>(19)</sup>, y sigue siendo la causa más frecuente de enfermedad respiratoria y es causante del 25% de muertes en pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida humana (SIDA)<sup>(20)</sup>. Por otra parte, se ha incrementado el número de casos en pacientes HIV negativos, probablemente debido al empleo de medicamentos que alteran la inmunidad celular y a que aún no está proto-

colizado el empleo de la quimioprofilaxis en pacientes que, por ejemplo, consumen corticoides sistémicos durante tiempo prolongado; así, en un trabajo publicado por Yale y Limper en 1996<sup>(21)</sup> un 90 % de los pacientes VIH negativos con PCJ habían sido tratados con esteroides en las 4 semanas previas al diagnóstico. Por otra parte se ha visto relación entre el desarrollo de neumonía por PCJ y la terapia con fludarabina en pacientes con leucemia linfática crónica<sup>(22)</sup>.

La clínica de la neumonía por PCJ varía según el paciente sea VIH negativo o positivo: en el primer grupo de pacientes el cuadro es insidioso, con síntomas inespecíficos de 15 a 30 días de evolución, consistentes en tos, disnea, fiebre y afectación del estado general, mientras que en los VIH negativos el cuadro es agudo, agresivo y más severo, con disnea intensa, taquicardia, taquipnea, e hipoxemia severa. La mortalidad es más elevada en el grupo de pacientes VIH negativos que en el de VIH positivos, un 50 % frente a un 10-20 % según las series, siendo peor el pronóstico si se trata de una recidiva o fracasa el tratamiento inicial. Las manifestaciones radiológicas son similares en ambos casos y nos encontramos con una afectación difusa y bilateral, perihiliar, de predominio intersticial que puede evolucionar a alveolar, o bien pequeños infiltrados nodulares; hasta un 20 % de los pacientes VIH positivos puede tener una radiografía normal al inicio del cuadro<sup>(23)</sup>. El diagnóstico se establece mediante la visualización de los quistes o trofozoitos del PCJ en muestras mediante tinciones como la metenamina, el azul de toluidina o el Giemsa, o con técnicas de inmunofluorescencia directa, siendo el LBA la muestra respiratoria en la que se obtiene mayor rentabilidad ( $\geq 95$  % en los pacientes VIH positivos, 80 % en VIH negativos).

## Virus

La mayoría de las infecciones pulmonares víricas en los pacientes inmunodeprimidos están causadas por virus del grupo herpes (citomegalovirus (CMV), virus herpes simple, virus

varicela zóster, virus de Epstein-Barr) que en individuos inmunocompetentes suelen ocasionar infecciones asintomáticas; sin embargo, aunque menos frecuentes, los virus respiratorios más comunes como el respiratorio sincitial, el adenovirus o el influenza también pueden producir infecciones pulmonares adquiridas en la comunidad en inmunodeprimidos<sup>(24,25)</sup>. Las infecciones víricas pueden ser debidas a reactivación de procesos latentes como es el caso de los virus del grupo herpes, o a una nueva infección, más habitual en los virus respiratorios comunes.

Dentro de los virus del grupo herpes el CMV es el que con más frecuencia ocasiona neumonía en el paciente inmunocomprometido, sobre todo en el VIH negativo; este virus tiene una prevalencia entre el 50 y el 100 % en la población adulta, lo que hace que sea más frecuente su reactivación. La incidencia de la neumonía por CMV varía según la enfermedad subyacente, pudiendo afectar entre el 5 y el 30 % de los pacientes trasplantados (Goodrich<sup>(26)</sup> encuentra CMV en un 50 % de pacientes sometidos a trasplante de médula, Sternberg et al.<sup>(27)</sup> identifican al CMV como agente etiológico del 25 % de los casos de neumonía de su serie de paciente sometidos a trasplante renal, Torres et al.<sup>(28)</sup> en el 30 % de su serie de pacientes sometidos a trasplante hepático), siendo menos frecuente en los que tienen alguna neoplasia hematológica, los tratados con inmunosupresores y los pacientes VIH positivos. En este último grupo es frecuente su asociación con otros gérmenes oportunistas como *Pneumocistis Jiroveci*, bacterias y hongos. La clínica es bastante inespecífica y desde el punto de vista radiológico se observa un infiltrado intersticial bilateral difuso, simétrico, y con mayor afectación de los lóbulos inferiores. El diagnóstico de certeza de enfermedad por CMV requiere la demostración de daño tisular con el característico efecto citopático originado por el virus con cuerpos de inclusión intranucleares o intracitoplasmáticos; pero dado que la obtención de muestras tisulares es muy

complicada en estos pacientes, se utilizan otros métodos diagnósticos, como la detección de antígeno de CMV en sangre o la demostración de cuerpos de inclusión intracelulares en el análisis citológico del LBA.

Los otros virus del grupo herpes causan con menor frecuencia neumonía en este tipo de pacientes, siendo el virus herpes simple el más representativo, ocasiona neumonía entre el 1 y el 10% de los pacientes con inmunodeficiencia celular, sobre todo aquellos sometidos a algún tipo de trasplante y que han sido sometidos a intubación endotraqueal prolongada. El cuadro clínico y radiológico es similar al causado por CMV.

### Micobacterias

Las micobacterias que con más frecuencia producen infecciones respiratoria en los pacientes inmunodeprimidos son el *Mycobacterium tuberculosis* (MT), el *Mycobacterium avium-intracellulare* (MAI) y el *Mycobacterium kansasii* (MK). Pueden afectar a cualquier paciente inmunodeprimido, siendo mayor la incidencia en VIH positivos<sup>(29)</sup>; así, la incidencia de la infección por MT es de 200 a 500 veces mayor en pacientes VIH positivos que en inmunocompetentes, de tal manera que entre un 15 y un 50% de los pacientes VIH positivos tienen una enfermedad tuberculosa a lo largo de su vida, siendo esto mucho más llamativo en los países subdesarrollados como los de África Subsahariana dónde las medidas preventivas son escasas y poco efectivas, y en los que la asociación de VIH y enfermedad tuberculosa es muy frecuente. La clínica es insidiosa, muy similar a la del paciente inmunocompetente aunque solo un 50% de los pacientes tiene manifestación exclusivamente pulmonar, el resto presenta clínica pulmonar y extrapulmonar o exclusivamente extrapulmonar, afectando principalmente al sistema genitourinario, al sistema nervioso central, a la médula ósea y a los ganglios linfáticos<sup>(10)</sup>. Desde el punto de vista radiológico observamos infiltrados en lóbulos superiores, en algunos casos cavitados, siendo mayor el número

de pacientes que presentan afectación difusa tipo miliar o reticulonodular afectando preferentemente a campos inferiores. El diagnóstico se establece mediante el cultivo del MT en muestras respiratorias (rentabilidad de la tinción de auramina en esputos del 50-60%, que puede llegar a ser del 90% si se utilizan conjuntamente el broncoaspirado, el LBA y la biopsia transbronquial) o el hallazgo de granulomas necrotizantes en la biopsia transbronquial. El gran problema, al igual que en los pacientes inmunocompetentes, es la demora diagnóstica, aunque en la actualidad los medios líquidos han reducido de forma considerable el tiempo de espera.

Las micobacterias atípicas (especialmente MAI y MK) producen enfermedad respiratoria sobre todo a pacientes VIH positivos; son menos virulentos y suelen afectar a pacientes muy deteriorados, con alteración inmunitaria muy importante, habitualmente en fases finales de la enfermedad; hasta en un 70% de los casos de MAI los cuadros son diseminados. Tanto la clínica como las alteraciones radiológicas son similares a los del MT, y en cuando al diagnóstico los métodos empleados son similares aunque se necesitan varios cultivos positivos<sup>(30)</sup>.

En los pacientes VIH negativos, la incidencia de infecciones por micobacterias varía según cuál sea la causa de la inmunosupresión: así, son raros los casos de tuberculosis en pacientes con leucemia aguda o trasplante de médula ósea, mientras que hasta un 15% de los pacientes sometidos a trasplante de órgano sólido la presentan, sobre todo en zonas en las que la tuberculosis es una infección endémica. El riesgo de tuberculosis es mayor en los pacientes sometidos a trasplante renal que en los sometidos a trasplante de corazón, pulmón, hígado o páncreas, apareciendo la enfermedad en una fase tardía (con una mediana de 9 meses postrasplante)<sup>(31)</sup>.

Dentro de este apartado conviene mencionar las infecciones causadas por *Nocardia asteroides* en pacientes inmunocomprometidos, incluyendo pacientes VIH positivos, pacien-



tes con neoplasias hematológicas y pacientes sometidos a trasplante de órgano sólido, sobre todo de corazón; en todos ellos la mortalidad es muy elevada, hasta de un 80 %.

### Parásitos

Los parásitos que pueden ocasionar el síndrome de neumonitis febril en el paciente inmunocomprometido son:

#### *Toxoplasma gondii*

Aunque se ha estimado que aproximadamente la mitad de la población mundial está infectada por *T. gondii*<sup>(32)</sup>, el microorganismo se mantiene habitualmente en estado inactivo en el huésped normal. La infección pulmonar aparece como parte de una infección diseminada en pacientes con inmunosupresión severa, generalmente VIH positivos, siendo la manifestación a nivel del sistema nervioso central la más importante. La clínica respiratoria es inespecífica y la radiografía muestra un patrón reticulonodular fino o en vidrio esmerilado. El diagnóstico se establece al identificar el microorganismo en las muestras de LBA teñidas con metenammina de plata.

#### *Strongyloides stercoralis*

Muy poco frecuente, hay que sospechar neumonía por este helminto en aquellos pacientes inmunodeprimidos, generalmente VIH positivos, que presentan clínica respiratoria con infiltrados pulmonares hemorrágicos y síntomas gastrointestinales (enterocolitis). La parasitemia y la meningitis coexistentes son comunes y la mortalidad, a pesar del tratamiento, es muy elevada<sup>(33,34)</sup>.

### APROXIMACIÓN DIAGNÓSTICA

Dada la enorme lista de causas que pueden ocasionar trastornos respiratorios a los pacientes inmunodeprimidos recurrimos a una serie de herramientas que nos permiten circunscribir las posibilidades diagnósticas; además, es necesario realizar un diagnóstico etiológico con vistas a no utilizar drogas potencialmente tóxicas, minimizar el riesgo de sobreinfecciones y

establecer un pronóstico. Para conseguir todo esto recurrimos a los datos de la historia clínica, la exploración física y a diferentes exploraciones complementarias.

### Historia clínica y exploración física

Los síntomas más comunes que presentan estos pacientes son tos y disnea; muchos presentan también fiebre pero hay que tener en cuenta que fiebre no es sinónimo de infección ya que algunos casos de neumonitis por radiación, neumonitis por drogas, neumonitis inespecífica o neoplasia pueden tener fiebre por la misma naturaleza de la enfermedad o como parte de la respuesta inflamatoria; además la fiebre puede ser debida a patología infecciosa de otro foco distinto al respiratorio. Por otra parte, no hay que olvidar que en estos pacientes es aconsejable realizar una aproximación sistémica, con una adecuada anamnesis por órganos y aparatos, lo que nos permite reducir el diagnóstico diferencial y realizar una selección más racional de las pruebas diagnósticas y de las intervenciones terapéuticas.

En la anamnesis que realicemos hay que recabar datos sobre los antecedentes personales (reseñando tipo de inmunosupresión que padece y enfermedad asociada si se conocen) prestando especial atención a los antecedentes de tuberculosis (infección o enfermedad, y en este caso si fue tratada o no, tipo de drogas, tiempo de tratamiento, etc.) y los antecedentes epidemiológicos como viajes o estancias en zonas endémicas en agentes capaces de producir infecciones sistémicas (micosis como la blastomicosis, la coccidiomicosis o la histoplasmosis, parásitos como el *Strongyloides stercoralis*). Por otra parte, es importante determinar si el proceso tuvo su origen en el domicilio del paciente o en el ámbito hospitalario y si el paciente ha recibido transfusiones de hemoderivados (lo que orientaría a neumonitis por leucoaglutininas o por citomegalovirus).

También es necesario obtener información sobre las profilaxis que está realizando el paciente (por ejemplo, si un paciente VIH posi-



**FIGURA 1.** Rx tórax con patrón difuso intersticial bilateral (paciente VIH positivo con neumonitis por *pneumocystis jiroveci*).



**FIGURA 2.** Rx tórax con patrón focal en lóbulo superior izquierdo (paciente en tratamiento crónico con esteroides por artritis reumatoide con tuberculosis pulmonar).

tivo hace profilaxis para el *Pneumocystis jiroveci* con cotrimoxazol y no la ha abandonado, es difícil que presente infección por dicho agente; si se realiza profilaxis oral con quinolonas se pueden seleccionar cepas resistentes de *Streptococcus viridans*<sup>(35)</sup>, el uso de fluconazol profiláctico en los pacientes sometidos a trasplante de médula ósea o de órgano sólido parece estar relacionado con el aumento de casos de aspergilosis invasiva, etc.) y los fármacos administrados, la dosis, la secuencia, así como si ha habido radiación especificar el campo, la dosis y el tiempo.

La exploración física de un paciente inmunodeprimido con neumonía puede ser irrelevante, en ocasiones sólo encontramos crepitantes finos como signo de infiltrado incluso aunque no haya manifestación en la radiografía simple. El examen del enfermo nos va a permitir detectar signos de insuficiencia cardiaca congestiva, complicación frecuente en estos pacientes en los que son frecuentes los problemas renales, se usan drogas cardiotoxicas, están en estado de *shock* y precisan abun-

dantes líquidos endovenosos. Además, y como ya hemos comentado antes, es necesario realizar un abordaje sistémico también en la exploración; así, la presencia de nódulos cutáneos similares a las metástasis tumorales se encuentran en las diseminaciones sistémicas de *Nocardia* y criptococo, la aparición de lesiones necróticas nasales sugiere mucormicosis, aspergilosis o bacilos Gram-negativos, y el eritema *gangrenosum* sugiere sepsis por Gram-negativos. La afectación neurológica no es infrecuente, objetivándose signos de meningitis en casos de criptococosis, tuberculosis o neoplasia, mientras que hay signos de encefalitis en la toxoplasmosis o en la diseminación del virus herpes simple. Las lesiones oculares orientan a CMV (manchas blanco-amarillentas parcheadas con o sin hemorragia en la retina), a candidiasis o a aspergilosis diseminadas (lesiones coroidales)<sup>(10,11,15)</sup>.

### Técnicas de imagen

Como se ha comentado anteriormente, existe tres patrones radiológicos básicos en estos

pacientes: difuso (Fig. 1), focal (Fig. 2) y nodular o cavitario. La realización de una radiografía simple de tórax es obligada, aconsejándose completar el estudio con tomografía axial computarizada de alta resolución (TACAR) en aquellos casos con sospecha clínica de afectación pulmonar con radiografía de tórax normal, puesto que diferentes estudios han puesto de manifiesto que un porcentaje importante de estos pacientes puede tener lesiones pulmonares no detectadas en la radiografía simple con las consiguientes implicaciones diagnósticas y terapéuticas que esto conlleva<sup>(56,57)</sup>; así Heusel et al.<sup>(56)</sup> describieron que el 50 % de los casos de una serie de 87 pacientes consecutivos con neutropenia febril presentaban lesiones pulmonares en la tomografía computarizada (TC) no detectadas en la radiología simple. Pero la TACAR no solo permite una mayor definición radiológica del tórax, también permite elegir la mejor zona sobre la que realizar un procedimiento diagnóstico invasivo y ayuda en el diagnóstico diferencial entre distintas enfermedades.

Aunque no existe ningún hallazgo radiológico patognomónico de ninguna entidad, si existen una serie de signos que si se objetivan son altamente sugestivos de ciertas patologías; así, en el caso de la aspergilosis invasiva según avanza la invasión de los vasos sanguíneos por los hongos se produce la necrosis del tejido pulmonar y la creación de una zona de secuestro o zona de tejido desvitalizado; la imagen más típica en estos casos es la de un nódulo y el “signo del halo”, una atenuación en vidrio deslustrado que rodea a dicho nódulo, además del “signo de la corona de aire”, manifestación más tardía que representa la aparición de aire en la zona infartada pulmonar que se va retrayendo. El “signo del halo” también se puede ver en las infecciones por *Candida*, CMV y herpes simple<sup>(58)</sup>. En la infección por PCJ se evidencia en la TACAR la presencia de áreas de atenuación en “vidrio deslustrado” con distribución perihiliar o geográfica que pueden progresar a zonas de consolidación según avanza la enfermedad; en paciente con SIDA y PCJ es frecuente encontrar imágenes

quísticas similares a los pneumatoceles en las zonas de “vidrio deslustrado”. Por su parte, es característico de la neumonitis por radiación la presencia de afectación parenquimatosa de bordes lineales que no se corresponden a límites anatómicos sino a los márgenes del campo de radiación.

### Hallazgos de laboratorio y técnicas serológicas

Aunque los hallazgos analíticos sean totalmente inespecíficos, es obligado realizar a todos los pacientes un estudio analítico básico que incluya hemograma, coagulación, bioquímica con función hepática, renal y dehidrogenasa láctica (LDH), y gasometría arterial. Con ello obtendremos datos del grado de inmunosupresión (por ejemplo en el caso de neutropenia febril) y la afectación funcional (así la mayoría de los pacientes con neumonía por PCJ presentan hipoxemia incluso sin afectación evidente en la radiografía simple); aunque no patognomónico, la presencia de niveles elevados en suero de la LDH en pacientes con sospecha de infección por PCJ apoya el diagnóstico<sup>(59)</sup>.

Los hemocultivos, aunque deben realizarse de forma rutinaria, tiene un valor limitado a la hora de establecer el diagnóstico etiológico de la neumonía en estos pacientes salvo que el germen causal tenga alta propensión por la sangre, como es el caso del *Streptococcus pneumoniae*, o el paciente sea neutropélico. En caso de sospechar determinados gérmenes como la *Nocardia* o las micobacterias se deben usar medios de cultivo específicos.

Las técnicas serológicas convencionales con las que se detectan los anticuerpos originados en respuesta a antígenos microbianos específicos son de escasa utilidad en el diagnóstico del paciente inmunodeprimido por dos motivos: en primer lugar la respuesta inmunológica de estos pacientes es muy escasa o nula; en segundo lugar muchos de los organismos oportunistas que causan infección en los inmunocomprometidos son colonizadores saprófitos que pueden generar respuesta inmu-

nológica pero no clínica en la población general, por lo que el número de falsos positivos es elevado; además, la demora en el tiempo en 3 o 4 semanas con estas técnicas no es aceptable sobre todo en este grupo de pacientes en los que la rapidez en establecer un correcto diagnóstico es crucial. Si a esto añadimos que con las técnicas serológicas “sólo encontramos lo que buscamos” es evidente que su uso es muy limitado<sup>(1-4,11)</sup>.

Mucho más prometedora es la detección de antígenos, DNA o metabolitos microbianos en tejidos o fluidos corporales; así, por ejemplo se pueden detectar antígenos de *Legionella* en esputo, líquido pleural o tejido pulmonar por inmunofluorescencia, antígenos capsulares del *Cryptococcus neoformans* en suero, o antígenos de *Legionella* o *Streptococcus pneumoniae* en orina. Estas técnicas, que en la actualidad son escasas y limitadas, permiten alcanzar un diagnóstico etiológico en los casos de neumonitis febril sin necesidad de recurrir a exploraciones invasivas.

### Examen convencional del esputo

El análisis de esputo mediante la tinción de Gram y el cultivo es fundamental en el diagnóstico de la infección pulmonar. Sin embargo, en los pacientes inmunodeprimidos y, sobre todo en los neutropénicos, es difícil obtener un esputo de calidad ateniéndose a la habitual proporción de leucocitos y células epiteliales (se consideran esputos válidos para cultivo aquellos que presentan más de 25 leucocitos y entre 10 y 25 células epiteliales por campo microscópico con 100 aumentos<sup>(40)</sup>). Por otra parte, la vía respiratoria superior de estos pacientes está habitualmente colonizada por gérmenes, potenciales patógenos, entre los que se encuentran virus como el CMV o el virus herpes simple, bacilos Gramnegativos como el *Staphylococcus aerus*, y hongos, siendo difícil determinar si son simples organismos colonizadores o si son causantes de enfermedad cuando se aíslan en el esputo. El esputo, no obstante, tiene un valor diagnóstico innegable cuando se identifican microor-

ganismos que son claramente patógenos como es el caso del *Micobacterium tuberculosis*, la *Legionella* sp o algunos hongos.

Mención aparte merece la identificación del *Pneumocystis jiroveci*. En el caso de los pacientes VIH positivos con sospecha de neumonitis por PCJ el esputo inducido mediante la inhalación de suero salino hipertónico permite realizar el diagnóstico con una sensibilidad que varía según las series entre un 60 y un 90 %<sup>(41,42)</sup>; para ello es necesaria la visualización de los quistes o trofozoitos del PCJ mediante técnicas de tinción convencionales o con la ayuda de anticuerpos monoclonales.

Finalmente, hay que tener en cuenta el análisis del esputo no tiene ninguna utilidad cuando la etiología de los infiltrados pulmonares del inmunodeprimido no es infecciosa. Por este motivo y las limitaciones anteriormente expuesta, se recurre habitualmente a otras técnicas diagnósticas para establecer el diagnóstico etiológico del síndrome de neumonitis febril en el paciente inmunocomprometido.

### Técnicas invasivas

Si a pesar de la valoración inicial y las exploraciones previas el diagnóstico sigue siendo incierto se recurre a exploraciones más invasivas. Estas técnicas se pueden realizar sobre lesiones extrapulmonares (por ejemplo biopsia de nódulos cutáneos) o sobre el pulmón. En el caso que queramos obtener muestras directas de las lesiones pulmonares tenemos que tener en cuenta una serie de factores: la gravedad de la infección, el estado del paciente, la rapidez con la que progresa, el tipo de infiltrado radiológico y la disponibilidad de la técnica en el centro correspondiente así como la experiencia de sus profesionales en realizarla. En líneas generales, cuanto más agresiva una exploración, mayor riesgo de complicaciones y mayor rendimiento diagnóstico. Las técnicas que vamos a revisar son la aspiración transtraqueal, la punción aspiración transtorácica, la broncoscopia y la biopsia pulmonar abierta. Cualquiera que sea el procedi-

miento empleado, la muestra recogida debe ser procesada de forma correcta y rápida, tanto para estudios microbiológicos como citohistológicos, teniendo siempre en cuenta que su obtención se ha realizado con riesgo para el paciente y que una nueva exploración puede no ser posible.

### ***Aspiración transtraqueal (ATT) y punción aspiración transtorácica (PATT)***

La ATT es una técnica que permite obtener secreciones del tracto respiratorio inferior, sin que exista contaminación por las bacterias de la orofaringe; es una exploración relativamente sencilla en manos entrenadas y para su realización no se precisan grandes equipos. Está indicada cuando sospechamos patología bacteriana, los estudios no invasivos previos no han sido diagnósticos (esputos, hemocultivos, etc.) y disponemos de un técnico experto. Está contraindicada cuando: a) existe hipoxemia ( $\text{PaO}_2$  menos de 70 mmHg con o sin oxígeno suplementario); b) existe coagulopatía (plaquetas menores a  $100.000/\text{mm}^3$ , actividad de protrombina menor del 65 %, tiempo de hemorragia prolongado); c) el paciente no colabora o se niega; d) existe dificultad para la definición anatómica del cuello o f) no disponemos de un técnico experto<sup>(45)</sup>. Las complicaciones más frecuentes son enfisema subcutáneo (19 %), neumomediastino (3 %), hemoptisis (12 %)<sup>(44,45)</sup>. La sensibilidad diagnóstica de este procedimiento es cercana al 90 % en manos expertas con 1 % de falsos negativos en aquellos que pacientes que no han recibido tratamiento antibiótico previo y un 13 % si lo han recibido; existe entre un 20 y un 50 % de falsos positivos sobre todo en pacientes con bronquitis crónica, alteración del estado mental o carcinoma broncogénico. El estudio más amplio realizado analizando esta técnica es el de Barlett de 1977<sup>(46)</sup> en el que analiza 544 muestras obtenidas de 488 pacientes durante un periodo de 5 años; 56 muestras fueron desechadas por presentar células epiteliales; de las 488 muestras restantes, 383 pacientes cumplieron criterios de neumonía (335 mostraron

un patógeno en el cultivo, de los otros 48 con criterios de neumonía pero sin rendimiento diagnóstico, 44 recibían tratamiento antibiótico previo) y 105 no (de ellos 34 tuvieron crecimiento bacteriano, interpretándose en 16 de ellos como exacerbación de su bronquitis crónica).

En la PATT se realiza una aspiración pulmonar percutánea con agujas de 18-20 G, y está particularmente indicada en pacientes inmunodeprimidos estables, con buena función pulmonar y con lesiones nodulares o cavitadas periféricas; la principal limitación de la técnica es el escaso tamaño de la muestra y su alto grado de complicaciones: según el estudio de Kamp y Glassroth<sup>(45)</sup> se produjo neumotórax en un 25 % de los pacientes analizados (rango 13-52 %) y hemorragia significativa (entendida como sangrado superior a 25-50 ml) en un 10 % (rango 3-13 %). Por ello, las contraindicaciones de la técnica serían: a) presencia de enfermedad pulmonar bullosa; b) presencia de ventilación mecánica; c) diátesis hemorrágica; d) hipertensión pulmonar severa; e) función pulmonar disminuida y; f) falta de colaboración y/o negativa del paciente. El rendimiento de la PATT, mostrando infección o neoplasia, fue de un 65 % (rango 35-88 %).

### ***Broncoscopia (FBC)***

La fibrobroncoscopia es un procedimiento básico en la valoración de los pacientes inmunodeprimidos con infiltrados pulmonares; con ella se pueden diagnosticar enfermedades infecciosas y no infecciosas y, aunque en muchas de estas últimas el diagnóstico es por exclusión, su tratamiento habitualmente incluye corticoides, por lo que, antes de instaurar el mismo debemos descartar patología infecciosa no conocida (por lo que hay que realizar broncoscopia) ya que ésta se podría exacerbar con la corticoterapia. Además, muchas patologías sólo pueden diagnosticarse por esta técnica, como es el caso de la hemorragia alveolar difusa. Permite, no sólo la visualización del árbol traqueobronquial,

sino también la toma de diversas muestras como el broncoaspirado (BAS), el cepillado bronquial, el lavado broncoalveolar (LBA), la biopsia bronquial o la biopsia transbronquial (BTB); todas estas técnicas son complementarias aunque una puede estar más indicada que otra según el tipo de infección que sospechemos o busquemos (por ejemplo, el PCJ se encuentra en los alvéolos por lo que para su diagnóstico el LBA tiene un mayor rendimiento que el cepillado bronquial). En un estudio ya clásico publicado por Baugman en 1994<sup>(47)</sup> se realiza una revisión de la literatura comparando la eficacia de los distintos métodos para identificar diversos tipos de organismos (escala de puntuación de 0 a 3): así el LBA se mostró muy eficaz para la identificación del PCJ y el CMV, la BTB lo fue para la tuberculosis y el PCJ, el BAS para la *Nocardia* sp y el cepillo para las bacterias; los hongos resultaron ser más difíciles de identificar, siendo la biopsia, como ya se comentó anteriormente, el método más eficaz para su identificación (puntuación de 2 en este trabajo). En un estudio realizado en pacientes inmunodeprimidos VIH negativos publicado por Jain et al.<sup>(48)</sup>, la rentabilidad de la FBC es del 56 %; en este trabajo se describe una eficacia diagnóstica similar del LBA y la BTB, siendo aún mayor si se combinan ambas técnicas. Pero la rentabilidad diagnóstica de la broncoscopia en pacientes inmunocomprometidos con infiltrados pulmonares varía según las distintas series entre el 15 y el 93 % siendo mayor cuando la etiología del proceso es infecciosa; esta dispersión es debida fundamentalmente a la heterogeneidad de los pacientes incluidos en las diferentes series. Existe más homogeneidad en establecer que, dentro de las causas no infecciosas, la FBC es diagnóstica en el 89 % de las hemorragias alveolares difusas<sup>(49)</sup>. También existe discordancia entre las distintas series sobre la rentabilidad de la broncoscopia según como sean los infiltrados pulmonares; así, mientras algunos trabajos describen una mayor rentabilidad diagnóstica de la FBC en los patrones pulmonares difusos frente a los patrones focales<sup>(50)</sup>,

otros describen una eficacia similar para ambos patrones, difuso y focal<sup>(48,51)</sup>.

La broncoscopia es un procedimiento razonablemente seguro: en una revisión retrospectiva publicada por Creedle et al.<sup>(52)</sup> en 1974 de 24.251 pacientes, la mortalidad atribuible al procedimiento fue del 0,01 %, si se realizaba una BTB era del 0,24 %; en el trabajo ya mencionado de Kamp y Glassroth<sup>(45)</sup> que revisaba 14 estudios con un total de 511 pacientes inmunodeprimidos a los que se realizó broncoscopia con BTB y cepillado se produjo neumotórax en un 4 % (rango 0-26 %), mientras que en la revisión en este mismo trabajo de 10 estudios con 326 pacientes a los que se les realizaba LBA no se produjo ningún neumotórax.

Las contraindicaciones de esta técnica son fundamentalmente: hipoxemia severa ( $\text{PaO}_2 < 60$  mmHg con oxígeno suplementario), diátesis hemorrágica no corregible, trombocitopenia (menos de 50.000 plaquetas/mm<sup>3</sup>), uremia y *status* asmático; en pacientes con trombopenia y/o coagulopatía está contraindicada la BTB pero no el LBA; en los pacientes sometidos a ventilación mecánica la BTB tiene mayor riesgo por lo que se debe realizar con las máximas precauciones.

Tras lo expuesto anteriormente se concluye que si se sospecha etiología infecciosa de los infiltrados pulmonares y no se obtiene el diagnóstico con exploraciones no invasivas, está indicado realizar una FBC al menos para toma de LBA y, a ser posible, con BTB, dada la gran eficacia diagnóstica de esta exploración y el bajo número de complicaciones.

### **Biopsia pulmonar abierta (BPA)**

La BPA sigue siendo el *gold standard* para el diagnóstico de los infiltrados pulmonares en el inmunodeprimido; en el trabajo de Kamp y Glassroth<sup>(45)</sup> en el que se revisan 18 artículos con un total de 846 pacientes inmunodeprimidos sin SIDA, se consiguió un diagnóstico específico en un 64 % de los casos (rango 37-95 %); en un tercio de los pacientes el diagnóstico obtenido fue inespecífico

(inflamación o fibrosis), el resto infección o neoplasia.

Por las características de estos pacientes, la morbimortalidad de la exploración es superior a la de otros. Por otra parte, solo en la mitad de los casos los resultados obtenidos llevan a un cambio en la actitud terapéutica. Así en la serie de White et al.<sup>(53)</sup> de pacientes con neoplasia hematológica, en un 57 % de los casos se produjo cambio en la decisión terapéutica, siendo el porcentaje menor en aquellos los casos con neutropenia o que precisaban ventilación mecánica; este porcentaje baja al 29 % en la serie de pacientes sometidos a trasplante pulmonar publicada por Weill et al.<sup>(54)</sup>.

En resumen, la realización de la BPA se debe individualizar valorando la morbimortalidad de la técnica, si va a suponer un cambio en el tratamiento, y si va a aumentar la supervivencia del paciente.

### Algoritmos diagnósticos

En el mayor estudio publicado sobre broncoscopia en pacientes inmunodeprimidos con infiltrados pulmonares por Rano et al.<sup>(55)</sup> se describen 3 variables independientes a la hora de predecir la mortalidad: la mayor severidad de la enfermedad, la necesidad de ventilación mecánica y el retraso en el diagnóstico; los dos primeros puntos no sorprenden, pero sí el tercero, siendo un hallazgo significativo que el retraso en el diagnóstico conlleva un mayor riesgo de muerte, con las consiguientes implicaciones que esto tiene. Puesto que las posibilidades etiológicas son múltiples establecer un tratamiento eficaz y efectivo de entrada es difícil, por lo que es necesario realizar a la mayor brevedad posible las exploraciones diagnósticas que reduzcan las posibilidades, siendo en muchos casos dudoso cuándo realizar las técnicas invasivas. Hay diferentes algoritmos publicados (proponemos los algoritmos de las figuras 3 y 4) sobre el manejo de este tipo de pacientes y en la mayoría de ellos se aconseja realizar de entrada las exploraciones diagnósticas no invasivas pertinentes e iniciar un

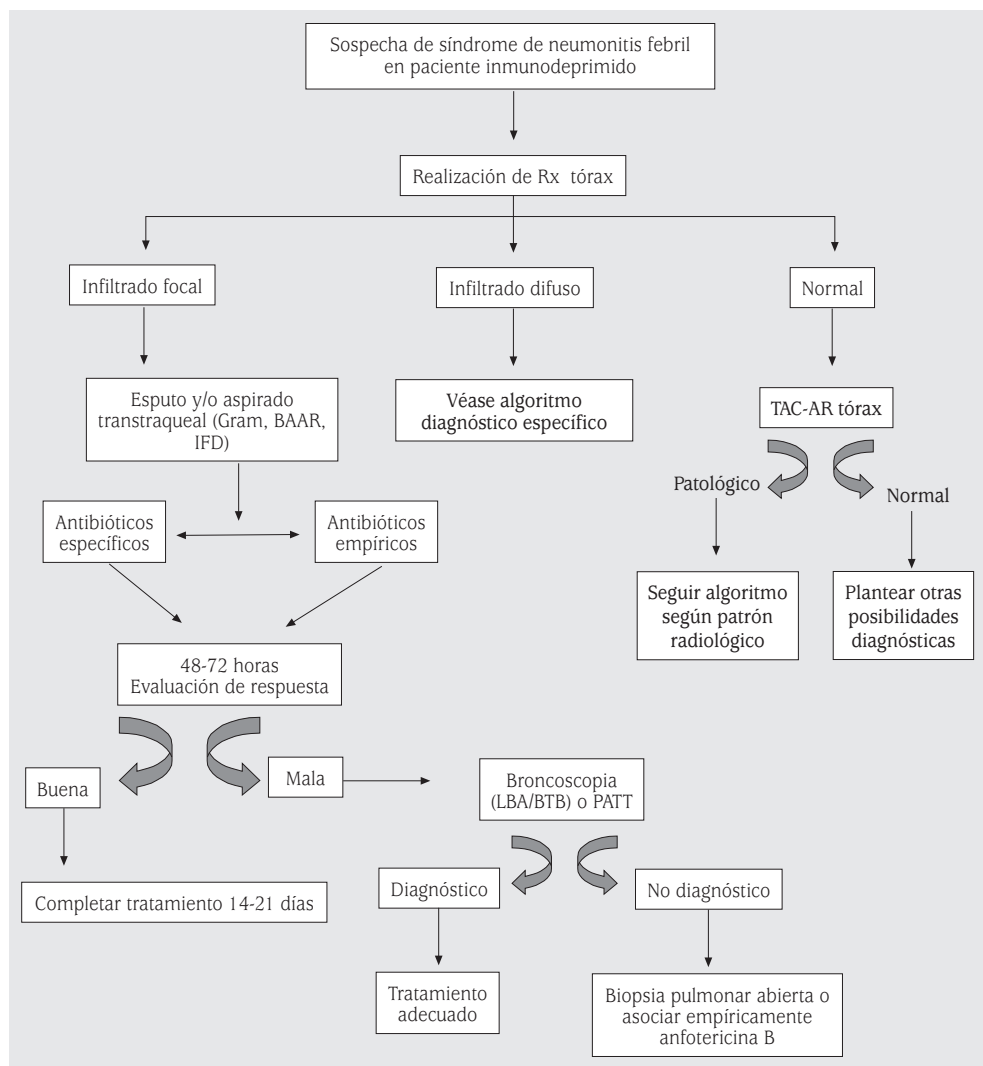
tratamiento empírico, reevaluar al paciente pasadas 48-72 horas y si no hay mejoría y no hay diagnóstico se deben realizar métodos invasivos; algunos autores defienden que si se sospecha patología fúngica como por ejemplo aspergilosis invasiva, se debe realizar de entrada una broncoscopia con LBA y BTB para reducir la demora diagnóstica.

### APROXIMACIÓN TERAPÉUTICA

La actitud ante un paciente inmunocomprometido con infiltrados pulmonares es algo compleja. La aproximación diagnóstica expuesta en los apartados previos permite habitualmente circunscribir las posibilidades etiológicas; sin embargo, debido a la gravedad de las infecciones pulmonares en este tipo de pacientes, al bajo rendimiento de las técnicas no invasivas y a la presencia de contraindicaciones para la realización de técnicas invasivas, en algunos casos es necesario realizar un tratamiento empírico<sup>(2,3)</sup>. Estos casos son principalmente:

1. Enfermos con SIDA muy avanzado o en recaídas de leucemia mielogénica aguda, con expectativa de vida reducida por la gravedad del proceso primario.
2. Leucemias que no se han manejado con quimioterapia y en los que la probabilidad de una infección oportunista es baja.
3. Trastornos de la coagulación no corregibles.
4. Paciente con función pulmonar límite lo que hace que no puedan tolerar exploraciones invasivas.
5. Rechazo del paciente a exploraciones invasivas

El tratamiento empírico si el infiltrado radiológico es focal incluiría antibiótico para cubrir la posible etiología bacteriana (piperacilina-tazobactam o cefalosporinas de tercera o cuarta generación con actividad antipseudomona más un aminoglucósido), añadiendo diferentes antibióticos en función de si hay sospecha de determinados microorganismos: azitromicina o fluorquinolona (levofloxacino por ejemplo) si se sospecha *Legionella*, vancomicina para el *S. aureus* (o

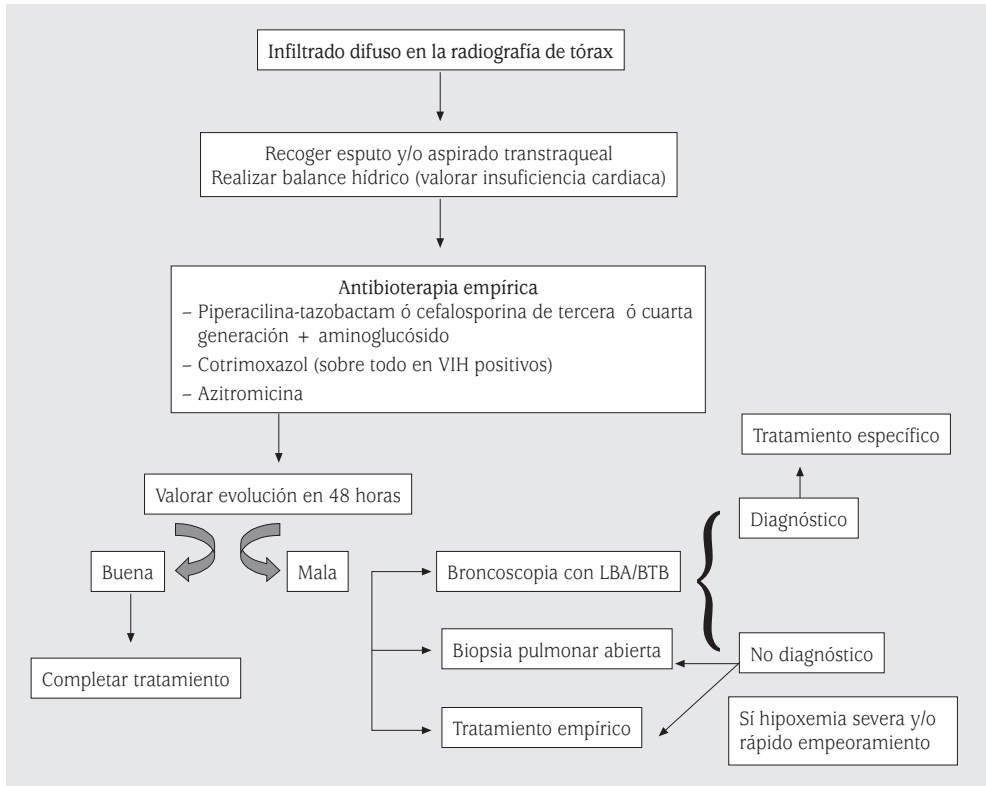


**FIGURA 3.** Algoritmo diagnóstico para pacientes inmunodeprimidos con síndrome de neumonitis febril (Infiltrado focal): (BAAR: bacilos ácido-alcohol resistentes; IFD: inmunofluorescencia directa; LBA: lavado broncoalveolar; BTB: biopsia transbronquial; PATT: punción aspiración transtorácica).

linezolid en aquellos casos resistentes), tuberculostáticos para micobacterias, anfotericina B para *Aspergillus*, cotrimoxazol para PCJ y ganciclovir para CMV)<sup>(56)</sup>. En caso de infiltrado radiológico difuso se iniciaría tratamiento con antibioterapia para cubrir bacterias similar a lo descrito anteriormente y, si el paciente es VIH positivo, se asociaría de

entrada cotrimoxazol para cubrir el PCJ; según se sospechen otros agentes etiológicos se asociarán otros fármacos. En ambos casos, si el paciente evoluciona mal a las 48-72 horas de iniciado el tratamiento y si los métodos diagnósticos realizados no proporcionan un diagnóstico etiológico, se asociará al tratamiento anfotericina B y vancomicina si no se





**FIGURA 4.** Algoritmo diagnóstico para pacientes inmunodeprimidos con síndrome de neumonitis febril (Infiltrado difuso). (LBA: lavado broncoalveolar; BTB: biopsia transbronquial).

habían administrado desde el inicio. La duración del tratamiento varía en función del agente hallado, siendo la evolución desfavorable entre el 15 y el 50% de los pacientes.

## BIBLIOGRAFÍA

- Zalacaín R, Gómez A, Bárcena I. Infecciones pulmonares en enfermos inmunodeprimidos. En: Villasante C. Enfermedades Respiratorias. Madrid: Ediciones Aula Médica 2002; 1: 367-76.
- Aspa FJ, Nieto MB, Espinosa MJ. Patología infecciosa pulmonar en el enfermo inmunosuprimido y en el SIDA. En: Caminero JA, Fernández L. Manual de Neumología y Cirugía Torácica. Madrid: Editores Médicos, SA 1998; 2: 1451-77.
- Aspa FJ. Infección en el paciente inmunosuprimido. En: VI Curso SEPAR. Patología Infecciosa Pulmonar. Barcelona: Cuscó Arts Gràfiques SA 1996. p. 47-62.
- Organización Nacional de Trasplantes. <http://www.ont.es>.
- Jemal A, Murray T, Ward E, Samuels A, Tiwari RC, Ghafoor A, et al. Cancer statistics, 2005. Ca: a Cancer Journal for Clinicians 2005; 55(1): 10-30.
- Shorr AF, Susla GM, O'Grady NP. Pulmonary infiltrates in the Non-HIV-Infected Immunocompromised Patient. Chest 2004; 125: 260-71.
- Rano A, Agustí C, Jiménez P, Angrill J, Benito N, Danes C, et al. Pulmonary infiltrates in non-HIV immunocompromised patients: a diagnostic approach using noninvasive and bronchoscopic procedures. Thorax 2001; 56: 379-87.
- Hirschtick RE, Glassroth J, Jordan MC, Wilcosky TC, Wallace JM, Kvale PA, et al. Bacterial pneumonia in persons infected with the human

- immunodeficiency virus. *N Engl J Med* 1995; 333: 845-51.
9. Pizzo PP. Fever in immunocompromised patients. *N Engl J Med* 1999; 341: 893-900.
  10. Manifestaciones pulmonares de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. En: Fraser RS, Müller NL, Colman N, Paré PD. Diagnóstico de las enfermedades del tórax. Cuarta Edición. Editorial Médica Panamericana 1999; 3: 1617-73.
  11. Rubin RH. Pneumonia in the immunocompromised host. En: Pulmonary diseases and disorders 2<sup>d</sup> ed 1988. New York: Ed Alfred Fishman. Mc Graw Hill, 1745-60.
  12. Bodey G, Bueltmann B, Duguid W, Gibbs D, Hanak H, Hotchi M, et al. Fungus infections in cancer patients: an international autopsy survey. *Eur J Clin Microbiol Dis* 1992; 11: 99-109.
  13. Wald A, Leisenring W, Burik J, Bouden RA. Epidemiology of aspergillus infections in a large cohort of patients undergoing bone marrow transplantation. *J Infect Dis* 1997; 175: 1459-66.
  14. Paterson DL, Singh N. Invasive aspergillosis in transplant recipients. *Medicine* 1999; 78: 123-38.
  15. Características generales de la infección pulmonar. En: Fraser RS, Müller NL, Colman N, Paré PD. Diagnóstico de las enfermedades del tórax. Cuarta Edición. Editorial Médica Panamericana 1999; 2: 689-723.
  16. Miller RF, Mitchell DM. Pneumocystis carinii pneumonia. *AIDS and lung. Thorax* 1995; 50: 191-200.
  17. Hoover DR, Saah AJ, Bacellar H, Phair J, Detels R, Anderson R, et al. Clinical manifestations of AIDS in the era of Pneumocystis carinii prophylaxis. Multicenter AIDS Cohort Study. *N Engl J Med* 1993; 329: 1922-6.
  18. Delmas MC, Schwoebel V, Heisterkamp SH, Downs AM, Ancelle-Park RA, Brunet JB. Recent trends in pneumocystis carinii pneumonia as AIDS-defining disease in nine european countries: coordinators for AIDS surveillance. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1995; 9: 74-80.
  19. Beck JM, Rosen MJ, Peavy HH. Pulmonary complications of HIV infection. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 2120-6.
  20. Tietjen PA, Stover DE. Pneumocystis carinii pneumonia. *Seminars in Respiratory and critical Care Med* 1995; 16: 173-83.
  21. 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.
  22. Byrd JC, Hargis JB, Kester KE, Hospenthal DR, Knutson SW, Diehl LF. Opportunistic pulmonary infections with fludarabine in previously treated patients with low-grade lymphoid malignancies: a role for Pneumocystis carinii pneumonia prophylaxis. *Am J Hematol* 1995; 49: 135-42.
  23. Israel HL, Gottlieb JE, Schulman ES. Hypoxemia with normal chest roentgenogram due to Pneumocystis carinii pneumonia. Diagnostic errors due to low suspicion of AIDS. *Chest* 1987; 92: 857-9.
  24. Shanley JD, Jordan MC. Viral pneumonia in the immunocompromised patient. *Semin Respir Infect* 1986; 1: 193-201.
  25. Tamm M. The lung in the immunocompromised patient. *Respiration* 1999; 66: 199-207.
  26. Goodrich J. A comparasion of cytomegalovirus and community respiratory ciruses in immunocompromised patients. *Am J Med* 1997; 102: 37-41.
  27. Sternberg RI, Baughman RP, Dohn MN, First MR. Utility of bronchoalveolar lavage in assesing pneumonia in immunosuppressed renal transplant recipients. *Am J Med* 1993; 95: 358-64.
  28. Torres A, Ewig S, Insausti J, Guergue JM, Xaubet A, Mas A, et al. Etiology and microbial patterns of pulmonary infiltrates in patients with orthotopic liver trasplantation. *Chest* 2000; 117: 494-502.
  29. Chin DP, Hopewell PC. Mycobacterial complications of HIV infection. *Clin Chest Med* 1996; 17: 697-711.
  30. American Thoracic Society. Diagnosis and treatment of disease caused by nontuberculosis mycobacteria. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: S1-S25.
  31. Singh N, Paterson DL. Mycobacterial tuberculosis infection in solid-organ transplant recipients: impact and implications for management. *Clin Infect Dis* 1998; 27: 1266-77.
  32. Campagna AC. Pulmonary toxoplasmosis. *Semin Respir Infect* 1997; 12: 98-105.
  33. Wallace JM. Viruses and other miscellaneous organisms. *Clin Chest Med* 1996; 17: 745-54.
  34. Lessnau KD, Can S, Talavera W. Disseminated strongyloides stercolaris in human immuno-

- deficiency virus infected patients: treatment failure and a review of the literature. *Chest* 1993; 104: 119-22.
35. Elting LS, Bodey GP, Keefe BH. Septicemia and shock syndrome due to viridans streptococci: a case-control study of predisposing factors. *Clin Infect Dis* 1992; 14: 1202-7.
  36. Heussel CP, Kauczor HU, Heussel G, Fischer B, Mildenerger P, Thelen M. Early detection of pneumonia in febrile neutropenic patients: use of thin-section CT. *AJR Am J Roentgenol* 1997; 169: 1347-53.
  37. Gulati M, Kaur R, Jha V, Venkataramu NK, Gupta D, Suri S. High-resolution CT in renal transplant patients with suspected pulmonary infections. *Acta Radiol* 2000; 41: 237-41.
  38. Primack SL, Müller N. High-resolution computed tomography in acute diffuse lung disease in the immunocompromised patient. *Radiologic Clinics of North America* 1994; 32(4): 731-44.
  39. Boldt MJ, Bai TR. Utility of lactate dehydrogenase vs radiographic severity in the differential diagnosis of *Pneumocystis Carinii* pneumonia. *Chest* 1997; 111: 1187-92.
  40. Murray PH, Washington II JA. Microscopy and bacteriologic analysis of expectorated sputum. *Mayo Clin Proc* 1975; 50: 339-44.
  41. Kovacs JA, Ng VL, Masur H, Leoung G, Hadley WK, Evans G, et al. Diagnosis of *Pneumocystis carinii* pneumonia: Improved detection in sputum with use of monoclonal antibodies. *N Engl J Med* 1988; 318: 590-3.
  42. Van der Els NJ, Stover DE. Approach to the patient with pulmonary disease. *Clin Chest Med* 1996; 17: 67.
  43. Pratter MR, Irwin RS. Transtracheal aspiration: guidelines for safety. *Chest* 1979; 76: 518-20.
  44. Burllew BP, Haponik EF. Transtracheal and Transbronchial needle aspiration. En: Sheldhamer, Pizzo, Parrillo y Masur. *Respiratory disease in the immunocompromised host*. JB Lippincott Company, Philadelphia 1991. p. 94-104.
  45. Kamp DW, Glassroth J. Invasive pulmonary procedures in the immunocompromised patient. En: Michael F Tenholder. *Approach to pulmonary infections in the immunocompromised host*. Futura New York, 1991. p. 59-99.
  46. Barlett JG. Diagnosis accuracy of transtracheal aspiration bacteriological studies. *Am Rev Respir Dis* 1977; 115: 777-82.
  47. Baugman RP. Use of bronchoscopy in the diagnosis of infection in the immunocompromised host. *Thorax* 1994; 49: 3-7.
  48. Jain P, Sandur S, Meli Y, Arroliga AC, Stoller JK, Metha AC. Role of flexible bronchoscopy in immunocompromised patients with lung infiltrates. *Chest* 2004; 125: 712-22.
  49. Huaranga AJ, Leyva FJ, Signes-Costa J, Morice RC, Raad I, Darwish AA, et al. Bronchoalveolar lavage in the diagnosis of pulmonary complications of bone marrow transplant patients. *Bone Marrow Transplant* 2000; 25: 975-9.
  50. Lanino E, Sacco O, Kotitsa Z, Rabagliati A, Castagnola E, Garaventa A, et al. Fiberoptic bronchoscopy and bronchoalveolar lavage for the evaluation of pulmonary infiltrates after BMT in children. *Bone Marrow Transplant* 1996; 2: 117-20.
  51. White P, Bonacum JT, Miller CB. Utility of fiberoptic bronchoscopy in bone marrow transplant patients. *Bone Marrow Transplant* 1997; 20: 681-7.
  52. Credle WF, Smiddy JF, Elliot RC. Complications of fiberoptic bronchoscopy. *Am Rev Respir Dis* 1974; 109: 67-72.
  53. White DA, Wong PW, Downey R. The utility of open lung biopsy in patients with hematologic malignancies. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 161: 723-9.
  54. Weill D, McGriffin DC, Zorn GL, Alexander CB, Early LJ, Kirklin JK, et al. The utility of open lung biopsy following lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2000; 19: 852-7.
  55. Rano A, Agusti C, Benito N, Rovira M, Angrill J, Pumarola T, et al. Prognostic factors of non-HIV immunocompromised patients with pulmonary infiltrates. *Chest* 2002; 122: 253-61.
  56. Fernández-Lahera J, Fernández Navarro I, Álvarez-Sala R. Neumonía en el paciente inmunodeprimido. En: Mañas E, Pérez E, Jareño J. *Patología Respiratoria. Manual de Actuación*. Madrid: Ediciones Ergon 2004. p. 201-13.