

ENFERMEDADES HEMATOLÓGICAS, INMUNOSUPRESIÓN Y PULMÓN

Cristina López García-Gallo, Christian García Fadul, Rosalía Laporta Hernandez

AFECTACIÓN PULMONAR EN ENFERMEDADES HEMATOLÓGICAS

Entre un 40 y un 60 % de los pacientes con enfermedades hematológicas presentan complicaciones de origen pulmonar lo que aumenta la morbi-mortalidad.

En este apartado trataremos las diferentes complicaciones de origen pulmonar en los pacientes hematológicos.

Alteraciones de la hemoglobina

Las hemoglobinopatías son un grupo heterogéneo de alteraciones hereditarias de la hemoglobina que se caracterizan por una disminución o defecto en la síntesis de la cadena globina y como resultado producen anemia hemolítica crónica^(1,2).

La patología pulmonar descrita con mayor frecuencia es la hipertensión pulmonar y el síndrome torácico agudo.

Hipertensión pulmonar

Se han descrito en la literatura casos individuales de asociación entre los diferentes tipos de anemias hemolíticas e hipertensión pulmonar (esferocitosis hereditaria, déficit de la piruvato kinasa, variantes de hemoglobinas inestables, hemoglobinuria paroxística nocturna y anemias hemolíticas microangiopáticas). Sin embargo, las patologías donde más se ha estudiado esta asociación son las talasemias y la drepanocitosis^(2,3).

Se cree que la hemólisis juega el papel principal en el desarrollo de la hipertensión pulmonar en las hemoglobinopatías. Se ha demostrado que la hemólisis de forma crónica disminuye los niveles de óxido nítrico (NO), el catabolismo de la arginina e inhibe la síntesis

de NO como también promueve la activación plaquetaria y aumenta la liberación de la endotelina-1. Todos estos eventos llevan a la alteración vascular que se caracteriza por disfunción endotelial, aumento del tono vascular y fenómenos de inflamación e hipercoagulabilidad^(2,3).

Los pacientes con alteración de la hemoglobina e hipertensión pulmonar pueden estar asintomáticos o presentar síntomas leves que muchas veces se atribuyen de forma errónea al estado de anemia crónica, por lo que siempre se debe descartar la existencia de hipertensión pulmonar⁽³⁾.

El tratamiento de la hipertensión pulmonar se basa en las transfusiones periódicas, la arginina oral y la hidroxurea, ya que esta última aumenta la producción de hemoglobina fetal y disminuye la hemólisis. El oxígeno, los diuréticos, los anticoagulantes orales y la digital se pueden utilizar en algunos casos. Los vasodilatadores pueden ser utilizados tras la realización de un cateterismo derecho y un test vasodilatador.

Síndrome torácico agudo

Este síndrome es más frecuente en los pacientes con drepanocitosis, donde se ha descrito entre un 13 % y un 45 % de los casos. Se caracteriza por un infiltrado alveolointersticial de nueva aparición en la radiografía de tórax, acompañado de dolor torácico, fiebre, tos y sibilancias⁽²⁾. El origen del trastorno suele encontrarse en un episodio de infección o de oclusión vascular. Dentro de las infecciones la más frecuente es la neumonía atípica que se asocia a un 30 % de los casos. Otro factor desencadenante es el embolismo graso que ocu-

re en un 9 % de los casos. El embolismo graso se caracteriza por dolor óseo y caída de la tasa de hemoglobina y de las plaquetas. En los enfermos que se realiza un lavado broncoalveolar pueden encontrarse macrófagos cargados de lípidos en el líquido del lavado⁽⁴⁾.

Neoplasias hematológicas

Síndromes mieloproliferativos crónicos y agudos

Síndromes mieloproliferativos crónicos

Son un grupo de alteraciones de las células madres hematopoyéticas que incluyen la leucemia mieloide crónica, policitemia vera, trombocitosis esencial y la mielofibrosis con metaplasia mieloide. Las complicaciones pulmonares en estos pacientes se caracterizan por las infecciones, fenómenos tromboembólicos o la hemorragia pulmonar. La asociación de los síndromes mieloproliferativos crónicos y la hipertensión pulmonar ha sido descrita en publicaciones de casos individuales y pequeñas series de casos, siendo más frecuente en los pacientes con mielofibrosis⁽⁵⁾. El mecanismo por el cual ocurre no es bien conocido, pero podría estar relacionado con la obstrucción de las arterias pulmonares, la hematopoyesis extramedular que ocurre en el parénquima pulmonar, la hiperplasia del músculo liso derivado del factor de crecimiento plaquetario, la coagulación intravascular diseminada de forma crónica y eventos trombóticos recurrentes no diagnosticados⁽¹⁾.

Síndromes mieloproliferativos agudos

Leucemia mieloide aguda

La leucemia mieloide aguda (LMA) se define como la expansión clonal de los blastocitos en la médula ósea, sangre y otros tejidos. Representa alrededor del 75 % de las leucemias agudas del adulto⁽⁶⁾.

La afectación pulmonar en las leucemias mieloides es rara pudiendo observar infiltrados pulmonares hasta en el 7 % de los pacien-

tes diagnosticados de leucemia. La infiltración pulmonar suele localizarse en los manjitos peribroncovasculares y de forma menos frecuente en el intersticio pulmonar⁽⁴⁾. La LMA puede presentarse de diferentes formas:

Infiltrado pulmonar leucemoide

Por lo general, las células leucemoides afectan a los vasos linfáticos y raramente producen adenopatías. Cuando se produce invasión pleural puede existir derrame o engrosamiento pleural. Radiológicamente se observa un infiltrado bilateral reticular, parecido al producido por el edema intersticial o la linfangitis carcinomatosa. En la TACAR se observa engrosamiento del septo interlobulillar⁽⁷⁾. Otra manifestación son los micronódulos de distribución peribroncovascular. Estos micronódulos se pueden fusionar y formar grandes masas, lo que es conocido como sarcoma mieloide.

Leucostasis pulmonar

Se caracteriza por la dilatación de los capilares pulmonares, arteriolas y las arterias de pequeño calibre por los blastocitos. Es más común en la LMA. La radiografía de tórax puede ser normal o presentar un infiltrado pulmonar reticular bilateral⁽⁶⁾.

Neumopatía secundaria al síndrome de lisis tumoral

Esta entidad se caracteriza por infiltrados pulmonares bilaterales e hipoxemia 48 horas tras iniciar el tratamiento con quimioterapia. Se produce una agregación de los blastocitos a nivel de los capilares produciendo pequeños infartos, hemorragia, edema intersticial y como consecuencia, daño alveolar difuso⁽⁶⁾. La clínica y la radiología son similares al síndrome de distrés respiratorio.

Síndromes linfoproliferativos

El linfoma de Hodgkin como el no Hodgkin puede afectar al pulmón de forma primaria o secundaria. El linfoma primario pulmonar se define como la afectación de uno o

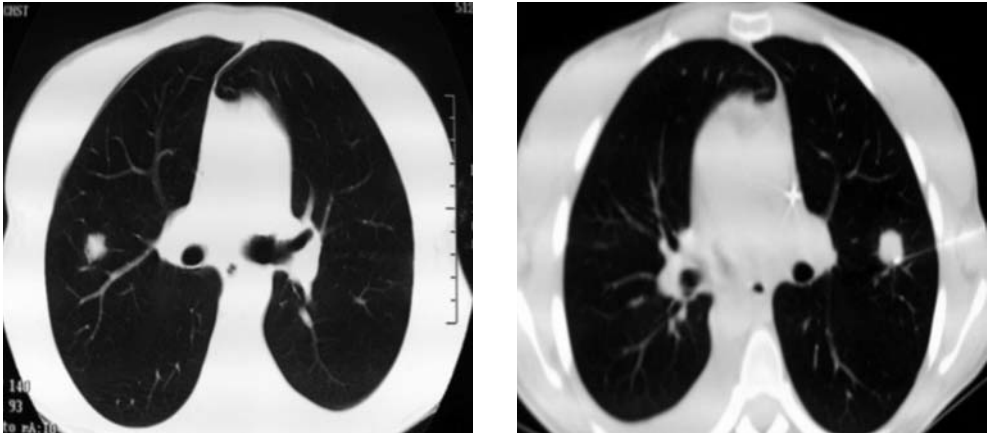


FIGURA 1. Linfoma pulmonar primario no Hodgkin de células B asociado al virus del Epstein-Barr en paciente con trasplante pulmonar bilateral.

ambos pulmones sin evidencia de afectación extrapulmonar en el momento del diagnóstico o durante los siguientes tres meses⁽⁷⁾.

Representa menos del 1 % de los tumores primarios pulmonares, y de ellos menos del 1 % son linfomas de alto grado de malignidad. La mayor incidencia se encuentra entre la sexta y la séptima década de la vida con una proporción similar de hombres y mujeres. La inmunosupresión es un factor de riesgo conocido para el desarrollo del linfoma y en el paciente trasplantado se asocia también con la infección aguda por el virus del Epstein-Barr⁽⁸⁾.

Linfoma de Hodgkin

El linfoma pulmonar se origina en los folículos linfoides y en los ganglios peribronquiales, y se extiende siguiendo los trayectos linfáticos⁽⁹⁾. Los pequeños nódulos pulmonares que van surgiendo confluyen para constituir nódulos mayores y luego masas pulmonares que pueden llegar a cavitarse. La forma histológica más frecuente es la esclerosis nodular. Las lesiones pulmonares se manifiestan como un infiltrado reticular o como pequeños nódulos. El tratamiento varía en función del tipo y del estadio de la enfermedad, y siempre se basa en la quimioterapia y en la radioterapia⁽⁵⁾.

Linfomas no hodgkinianos

La afectación pulmonar primaria puede adoptar tres formas diferentes:

Linfoma no hodgkiniano pulmonar primario de células B o linfoma MALT

Las manifestaciones clínicas de estos linfomas es inespecífica. Se objetiva como infiltrado alveolar con broncograma aéreo en un paciente asintomático. El diagnóstico es histológico, ya sea a partir de biopsias pulmonares transbronquiales o tomadas mediante una videotoracosopia. La resección quirúrgica suele ser curativa, dado el bajo grado de malignidad. Cuando esto no es posible, el tratamiento con radioterapia y quimioterapia son la alternativa⁽⁵⁾.

Linfoma no hodgkiniano pulmonar primario de células B de alto grado de malignidad

Representa un 15-20% de todos los linfomas primarios pulmonares. Se observa en los pacientes con trastornos de la inmunidad como la infección del virus de la inmunodeficiencia adquirida y en los pacientes sometidos a trasplantes de órganos sólidos. Radiológicamente puede manifestarse como masas pulmonares o como infiltrados difusos o localizados con broncograma aéreo (Fig. 1). Es posible la aparición de derrame pleural. En el estu-

TABLA 1. Factores individuales en la EICH

- Enfermedad de base y edad del paciente
- Terapia de inducción realiza antes del trasplante de precursores hematopoyéticos
- Colonización previa por microorganismos
- Serología del citomegalovirus del donante y el receptor
- Tratamiento profiláctico frente a infecciones

dio histológico se observan células linfoides de tipo blástico con elevada actividad mitótica⁽⁵⁾.

Granulomatosis linfoide

Es una enfermedad que cursa con afectación pulmonar, cutánea y neurológica. La afectación pulmonar aparece en el 75 % de los pacientes y se manifiesta como tos, disnea, fiebre, dolor torácico y hemoptisis. Se presenta como nódulos y masas de distribución broncovascular. Estos nódulos a veces confluyen y se pueden cavitarse. El diagnóstico es histológico de las lesiones pulmonares y se observan infiltrados inflamatorios granulomatosos, en los que alternan los linfocitos maduros con abundantes linfocitos inmaduros y atípicos, que se acompañan de células plasmacitoides y blásticas. El tratamiento se basa en corticoides y ciclofosfamida. Tiene mal pronóstico y la supervivencia no supera los 4 años⁽⁵⁾.

Complicaciones pulmonares tras el trasplante de precursores hematopoyéticos

Las complicaciones pulmonares son una causa frecuente de morbimortalidad en los receptores de un trasplante de precursores hematopoyéticos. Del 40 % al 60 % de los pacientes desarrollan enfermedad pulmonar tras el trasplante. La incidencia varía dependiendo del tipo de trasplante, la edad del paciente, la enfermedad de base y el régimen de acondicionamiento pretrasplante^(9,10). Las complicaciones pueden ser precoces o tardías en el periodo postrasplante, lo que también puede orientar hacia la etiología. Con la mejoría en la profilaxis de los pacientes trasplan-

tados las infecciones han disminuido de forma importante, por lo que las causas no infecciosas son las que juegan un mayor papel en la morbi-mortalidad.

Enfermedad injerto contra huésped (EICH) y afectación pulmonar

En el trasplante alogénico de células madre se produce por la diferencia entre los antígenos HLA del donante y del receptor. La causa del daño pulmonar en la EICH no es bien conocida. Mientras que en la afectación cutánea, intestinal y hepática se observa destrucción del epitelio mediada por la activación de los linfocitos T, en la EICH pulmonar no hay evidencia que apoye este tipo de lesión^(10,11). La afectación pulmonar que ocurre en el EICH dependerá del tiempo transcurrido desde que se realizó el trasplante, de los hallazgos radiológicos y de los factores individuales de cada paciente (Tabla 1). Los diferentes tipos de afecciones se pueden presentar de forma precoz (hemorragia alveolar difusa, síndrome del prendimiento, síndrome de la neumonía idiopática) o tardía (bronquiolitis obliterante y la bronquiolitis obliterante con neumonía organizativa).

Hemorragia alveolar difusa

En 1989, Robbins y cols. describen un síndrome que se caracteriza por infiltrados pulmonares difusos, fiebre, hipoxemia, trombocitopenia e insuficiencia renal que ocurría en las primeras semanas tras el trasplante autólogo de células madre. Los factores de riesgo son la edad mayor de 40 años, irradiación corporal total y trasplante por tumores sólidos.

Los síntomas son inespecíficos pudiendo presentar expectoración hemoptoica en algunos casos. Radiológicamente presenta infiltrados alveolointersticiales parcheados múltiples. El patrón histológico más común es el daño alveolar difuso, y el diagnóstico se realiza mediante la obtención de líquido hemático en el BAL en ausencia de un agente infeccioso.

La administración de corticoides a dosis altas puede mejorar la supervivencia de estos pacientes⁽⁶⁾.

Síndrome del prendimiento

Es una entidad clínica que se caracteriza por fiebre, rash cutáneo, infiltrados pulmonares difusos y aumento de la permeabilidad capilar de forma generalizada de origen no cardiogénico. Esta complicación ocurre en el peritrasplante y aunque su etiología es desconocida se cree que puede ser debido a la recuperación de los neutrófilos.

Síndrome de la neumonía idiopática

La neumonía es común tras el trasplante de células madre. En el 30 a 45% de los casos no es posible identificar un agente infeccioso causal, de ahí el nombre de neumonía idiopática. El síndrome de la neumonía idiopática se define como un daño alveolar difuso en ausencia de infección respiratoria tras el trasplante de médula ósea (TMO)⁽¹¹⁾.

El diagnóstico se realiza mediante el lavado bronquioalveolar (BAL) siendo la rentabilidad de la biopsia pulmonar baja. Los factores de riesgo para desarrollar este síndrome son el trasplante realizado por neoplasias hematológicas que no sean leucemias, régimen de acondicionamiento, la edad del paciente y la EICH aguda de alto grado.

Se han identificado varios patrones histológicos siendo los más comunes la neumonitis intersticial y el daño alveolar difuso, aunque también se observa bronquiolitis obliterante y bronquiolitis linfocítica. No hay tratamiento efectivo aunque se han publicado series de casos con buena respuesta al tratamiento con corticoides⁽¹¹⁾.

Bronquiolitis obliterante

La obstrucción crónica al flujo aéreo (OCFA) es la complicación no infecciosa más común del trasplante de células madre. La incidencia es del 6 al 26%. Casi siempre suele asociarse con la EICH y se presenta tres meses tras el trasplante.

El desarrollo de OCFA tras el trasplante de células madre se denomina bronquiolitis obliterante sin precisar confirmación histológica, aunque siempre se deben descartar otras pato-

logías que puedan producir OCFA. En la tomografía axial computarizada de alta resolución (TACAR) se objetivan áreas de atrapamiento aéreo, zonas de hipoatenuación y dilatación bronquial. El BAL es inespecífico y las biopsias transbronquiales no son diagnósticas por su pequeño tamaño y la distribución parcheada de la enfermedad^(4,11).

Neumonía organizada criptogenética

Es una alteración principalmente restrictiva que se caracteriza por la ocupación alveolar y la existencia de una bronquiolitis proliferativa. Radiológicamente se manifiesta como un infiltrado alveolointersticial de distribución parcheada⁽⁴⁾. Se presenta como un cuadro clínico subagudo, con sintomatología respiratoria de tos y disnea progresiva, febrícula, expectoración hemoptoica ocasional, afectación del estado general y pérdida de peso⁽¹¹⁾.

PATOLOGÍA RESPIRATORIA EN EL PACIENTE INMUNOSUPRIMIDO

Aproximación diagnóstica

El número de pacientes inmunosuprimidos susceptibles de desarrollar enfermedades pulmonares ha aumentado en los últimos años debido al mayor número de trasplantes tanto de precursores hematopoyéticos como de órganos sólidos, el tratamiento con quimioterapia y enfermedades como el VIH y otras inmunodeficiencias.

A pesar de las mejoras realizadas tanto en el diagnóstico como en el tratamiento, la patología pulmonar continúa siendo una de las causas de muerte más frecuentes en estos pacientes⁽¹²⁾.

Numerosos estudios han demostrado que tanto el diagnóstico precoz como el inicio en fases tempranas de la enfermedad influyen en la supervivencia⁽¹³⁾.

Tanto los síntomas como las alteraciones radiológicas que presentan suelen ser inespecíficas, lo que dificulta todavía más el diagnóstico. La clínica que presentan con más frecuencia es disnea, que puede estar acompa-

TABLA 2. Diagnóstico diferencial de infiltrados pulmonares en pacientes inmunosuprimidos

Causas infecciosas	Causas no infecciosas
Infecciones bacterianas	Toxicidad por drogas
Infecciones fúngicas	Tumores
Infecciones por virus	Proteinosis alveolar
Infección por <i>Pneumocystis Jiroveci</i>	Edema pulmonar
<i>Nocardia</i>	Hemorragia pulmonar
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Embolismos pulmonares

ñada de tos, fiebre y dolor torácico. El diagnóstico en muchas ocasiones es tardío ya que pueden no identificarse los signos típicos de infección por la alteración en la respuesta inflamatoria que tienen estos pacientes.

Además, la radiografía de tórax puede ser normal, sin que se pueda excluir que exista afectación pulmonar, por lo que debe realizarse TC tórax en todo paciente inmunosuprimido que presente síntomas respiratorios.

La alteración radiológica puede cursar con diferentes tipos de afectación⁽¹⁴⁾:

- Patrón alveolar localizado con broncograma aéreo y afectación fundamentalmente periférica.
- Patrón intersticial peribronquial localizado o difuso.
- Patrón nodular con nódulos rodeados de parénquima pulmonar normal que pueden estar cavitados o en forma de patrón miliar.

También puede cursar con derrame pleural, atelectasia y adenopatías.

El tipo de afectación radiológica así como la progresión de la enfermedad puede ayudar a la hora de realizar el diagnóstico diferencial.

Así un patrón alveolar localizado de rápida aparición orienta hacia causa bacteriana, mientras que el desarrollo lento de un infiltrado multifocal o nodular, con o sin cavitación, orientaría hacia infección fúngica o tuberculosis.

Las lesiones cavitadas pueden orientar al diagnóstico de infección por micobacterias, nocardia o BGN (*Pseudomona* o *Klesiella*).

Asimismo, un cuadro clínico subagudo con desarrollo lento de un patrón intersticial difuso peribronquial orientaría hacia una infección vírica (CMV) o por *P. Jiroveci* o a edema pulmonar por sobrecarga de volumen. En los receptores de un trasplante pulmonar podría indicar también la existencia de rechazo del injerto.

El diagnóstico diferencial de un paciente inmunosuprimido que presenta clínica respiratoria y alteraciones radiológicas es muy amplio, e incluye tanto causas infecciosas como no infecciosas (Tabla 2).

La patología asociada con más frecuencia son las infecciones⁽¹⁵⁾. Además es posible que existan procesos simultáneos tanto infecciosos como no infecciosos así como infecciones polimicrobianas y coexistencia de otras enfermedades concomitantes.

La historia clínica y las pruebas de imagen son muy útiles para realizar una aproximación diagnóstica, pero en ocasiones es necesario obtener muestra histológica para llegar a un diagnóstico definitivo.

Tras la toma de muestras se recomienda iniciar tratamiento empírico en espera de los resultados definitivos e iniciar posteriormente tratamiento específico

Existen diferentes técnicas tanto invasivas como no invasivas para conseguir llegar al diagnóstico (Tabla 3).

Técnicas no invasivas

Espuito. La recogida de muestras de esputo debe realizarse de forma rutinaria para rea-

TABLA 3. Técnicas diagnósticas

Técnicas no invasivas	Técnicas invasivas
Espuito	Fibrobroncoscopia:
Lavado nasofaríngeo	BAS, BAL
Pruebas de imagen	BTB
Determinaciones séricas	Biopsia pulmonar

lizar Gram y cultivo, siendo más rentable realizarlo de forma inducida para el diagnóstico de *Mycobacterias*, *P. carinni* y para estudio citológico⁽¹⁶⁾.

Lavado nasofaríngeo. Es útil para el diagnóstico de infecciones víricas como VRS, adenovirus o parainfluenza

Técnicas de imagen. Como ya se ha comentado anteriormente, la radiografía de tórax puede ser normal o mostrar diferentes alteraciones, por lo que ante la sospecha de afectación pulmonar en un paciente inmunosuprimido es obligado realizar TC de tórax que ayuda a definir la extensión de la enfermedad, las posibles causas y a orientar en la toma de muestras cuando vayan a realizarse técnicas invasivas

Determinaciones séricas. Incluye la detección de antígenos específicos (pp65 para CMV) y de antígenos polisacáridos de la pared del *Aspergillus*. La detección de estos antígenos en el pulmón de pacientes inmunosuprimidos con un cuadro clinicoradiológico compatible podría ser la base para iniciar terapia específica aun sin diagnóstico histológico de certeza⁽¹⁷⁾.

Técnicas invasivas

Broncoscopia. Tiene una alta rentabilidad y debe realizarse de forma precoz. Permite explorar el árbol bronquial y obtener muestras mediante la realización de diferentes técnicas⁽¹⁸⁾.

- El lavado broncoalveolar (BAL) permite explorar un mayor campo pulmonar y es de gran utilidad en el diagnóstico de *P. jirovecii*, CMV e infecciones por micobacterias y fúngicas.
- La realización de biopsias transbronquiales permite demostrar la invasión tisular por diferentes gérmenes y descartar patología no infecciosa, como la existencia de daño tisular por drogas o rechazo del injerto en el trasplante pulmonar. También puede realizarse en aquellos pacientes con mala evolución clínica y ausencia de respuesta al tratamiento.

Biopsia pulmonar abierta. Estaría indicada en aquellos casos en los que no se ha llegado a un diagnóstico con las exploraciones anteriores o si estas no pueden realizarse.

Patología infecciosa

Existen múltiples microorganismos posibles causantes de infecciones en el paciente inmunosuprimido. La distribución entre uno u otro agente causal va a depender tanto del tipo de inmunosupresión como del momento desde el inicio de la inmunosupresión en el que nos encontremos (Tabla 4).

Además es importante recordar que es posible encontrar infecciones combinadas de varios agentes causales como virus respirato-

TABLA 4.

Primeros 30 días	2-6 mes	A partir del sexto mes
Infecciones bacterianas (BGN, <i>S. aureus</i>)	Virus (CMV, VEB)	<i>S. pneumoniae</i>
Infecciones fúngicas (<i>Aspergillus</i>)	Hongos (<i>Candida</i> y <i>Aspergillus</i>)	<i>H. influenzae</i>
Infecciones por virus	Micobacterias	BGN
Valorar complicaciones no infecciosas	<i>Nocardia</i> <i>P. jirovecii</i>	Virus respiratorios

rios, CMV, *Aspergillus* y BGN en pacientes neutropénicos y en receptores de trasplante.

En aquellas enfermedades que cursan con déficit de Ig (mieloma, LLC, LNH, esplenectomía, etc.) los agentes etiológicos más frecuentes son *S. pneumoniae*, *H. influenzae* y BGN⁽¹⁵⁾.

Por el contrario, en pacientes con déficit de células T como es el caso de los receptores de trasplante, SIDA o linfomas no Hodking, los agentes causales más frecuentes son virus, micobacterias, hongos, *P. jirovecii*, *Legionella* y *Nocardia*.

Los pacientes sometidos a TMO y en tratamiento con quimioterapia en los que predomina el déficit de neutrófilos tienen como agente causal más frecuente los bacilos gram negativos, hongos y *S. aureus*.

El tratamiento empírico debe iniciarse con antibióticos con actividad frente a bacilos gram negativos (BGN) incluida *Pseudomona* y bacilos grampositivos (BGP). Además sería recomendable añadir fármacos antifúngicos en pacientes neutropénicos con antígeno galactomanano positivo y en aquellos que experimenten deterioro clínico a pesar del tratamiento empírico inicial⁽¹⁹⁾.

La reducción del tratamiento inmunosupresor en los pacientes trasplantados es eficaz hasta que la infección aguda es controlada, aunque aumenta el riesgo de rechazo⁽¹⁹⁾.

En aquellos pacientes en los que exista insuficiencia respiratoria progresiva se debe valorar precozmente el inicio de ventilación mecánica no invasiva (VMNI), ya que disminuye de la necesidad de ventilación mecánica, que en estos pacientes se asocia con un peor pronóstico de la complicación pulmonar⁽²⁰⁾.

Una vez se disponga del germen causal se debe iniciar lo antes posible el tratamiento específico.

Infecciones bacterianas

Son la causa más frecuente de neumonía en el paciente inmunosuprimido, siendo el agente causal hasta en el 35 % de los casos. En los pacientes sometidos a trasplante, el

momento postrasplante puede orientarnos sobre cuál es el germen más probable^(15,17,19). En el postoperatorio inmediato predomina la infección por BGN y *S. aureus*, mientras que a partir del sexto mes los gérmenes más habituales son los mismos que en la población general (*S. neumococo* y *Haemophilus influenzae*).

La neumonía por *Legionella* es hasta nueve veces más prevalente en los pacientes inmunosuprimidos que en la población general⁽²¹⁾.

La incidencia de infección por *S. aureus* meticilin resistente y BGN multirresistentes es también elevada, por lo que debe tenerse en cuenta a la hora de iniciar un tratamiento antibiótico empírico.

La incidencia de tuberculosis es baja y va aumentando progresivamente a lo largo del tiempo. Tiene una elevada mortalidad⁽²²⁾, por lo que es importante sospecharla y realizar diagnóstico y tratamiento precoz. Suele cursar con infiltrados alveolares y es frecuente observar adenopatías hiliares o mediastínicas asociadas. También es posible observar infiltrados nodulares e incluso un patrón miliar⁽²²⁾.

Infecciones fúngicas

La infección por *Aspergillus* es la causa más frecuente de infección fúngica en el paciente inmunosuprimido, siendo los pacientes neutropénicos los que tienen riesgo más elevado⁽²³⁾. Su mortalidad es elevada, por lo que es importante realizar diagnóstico e inicio de tratamiento de forma precoz. Los síntomas más frecuentes son disnea, dolor torácico y hemoptisis. El patrón radiológico es muy variado pudiendo ser normal en fases iniciales hasta en un 10 % de los casos⁽¹⁵⁾, siendo el patrón radiológico más característico el signo del halo en la TC de tórax.

El diagnóstico microbiológico en ocasiones es difícil, con una rentabilidad del 50 % en el BAL⁽¹⁵⁾.

La infección por *Candida* es también frecuente, pero la neumonía es rara y es necesario demostrar que existe invasión tisular para su diagnóstico.

Infección por *P. jirovecci*

Su incidencia ha disminuido por la profilaxis generalizada que se realiza a estos pacientes. El riesgo es mayor en los primeros seis meses después del trasplante y puede ocurrir más tarde en aquellos pacientes con aumento del tratamiento inmunosupresor por rechazo.

Se han descrito dos patrones radiológicos, infiltrado perihiliar o en forma de infiltrados nodulares que tienden a ser bilaterales. La rentabilidad del BAL para el diagnóstico es muy elevada, sobre todo en los pacientes VIH⁽²⁴⁾.

Infecciones víricas

Existen múltiples virus que pueden afectar a los pacientes inmunosuprimidos y que no se asocian a enfermedades pulmonares en el paciente inmunocompetente: CMV, herpes virus, VRS influenza, etc.

Estas infecciones víricas pueden ser debidas a primoinfección o por reactivación de infecciones latentes⁽¹⁵⁾. La neumonía por CMV es una complicación frecuente y grave en los pacientes inmunosuprimidos, aunque en la actualidad su incidencia es menor debido al uso generalizado de medidas profilácticas especialmente en pacientes de alto riesgo. Además del daño directo que produce tiene efecto inmunomodulador favoreciendo el desarrollo de otras infecciones, síndrome linfoproliferativo y rechazo agudo y crónico en los receptores de trasplante pulmonar.

Su incidencia aumenta en el segundo y tercer mes postrasplante. Cursan con un cuadro clínico y radiológico inespecífico como patrón alveolar localizado, o infiltrados reticulonodulares bilaterales, y su diagnóstico se basa en la detección del antígeno pp65 y en técnicas de PCR para detección del ADN del virus, y la presencia de CMV en el BAL sugiere alto riesgo de enfermedad invasiva

Patología no infecciosa

La aparición de patología no infecciosa en pacientes inmunosuprimidos es frecuente y puede ser secundario a múltiples causas. La pro-

babilidad de que desarrolle una u otra complicación va a depender de la inmunosupresión que presente, la enfermedad de base y de los diferentes tratamientos que haya recibido⁽¹⁵⁾.

En muchas ocasiones la resolución del cuadro clínico y las alteraciones radiológicas tras un ciclo de antibiótico empírico es la única evidencia que sugiere la causa infecciosa del cuadro. En los receptores de trasplante de órgano sólido (TOS) y de precursores hematopoyéticos existe en el postrasplante inmediato riesgo aumentado de desarrollar edema pulmonar, daño alveolar difuso y hemorragia alveolar. A partir del tercer mes hay que descartar la toxicidad por drogas. Los fármacos inmunosupresores utilizados en el postrasplante pueden provocar daño directo sobre tejido pulmonar (neumonitis por drogas) así como favorecer el desarrollo de tumores. Ambas complicaciones pueden aparecer a partir del tercer mes postrasplante.

También a partir del tercer mes postrasplante aumenta el riesgo de desarrollar rechazo crónico en forma de bronquiolitis obliterante en el trasplante pulmonar y del desarrollo de EICH en el receptor de trasplante de precursores hematopoyéticos.

Neumonitis por drogas

El diagnóstico de afectación pulmonar directa por drogas se basa en: la relación temporal entre el inicio del tratamiento y la mejoría tras la suspensión del fármaco⁽²⁵⁾. Siempre es necesario descartar causa infecciosa que lo justifique. De los fármacos utilizados en TOS el que con mayor frecuencia produce neumonitis difusa son los m-TOR, especialmente el sirolimus. El sirolimus tiene un potente efecto inmunosupresor y antiproliferativo. El mecanismo por el que se produce es desconocido y podría ser debido a una respuesta autoinmune. La clínica es inespecífica y cursa con tos seca, disnea, fiebre y astenia. Afectan con más frecuencia a lóbulos inferiores con patrón en vidrio deslustrado. En ocasiones, el diagnóstico es difícil, ya que puede existir período de latencia variable entre el inicio del trata-

miento y la aparición de los síntomas⁽²⁶⁾. El patrón histológico descrito en las biopsias pulmonares realizadas a estos pacientes es una combinación de bronquiolitis obliterante con neumonía organizada, infiltrado intersticial linfoide y granulomas no necrotizantes⁽²⁷⁾. El diagnóstico diferencial incluye infecciones oportunistas y edema pulmonar, así como toxicidad por otras drogas que también puede producir neumonitis y que puede estar recibiendo un paciente en ese momento (IECAS, β -bloqueantes, amiodarona, metotrexate, agentes quimioterápicos, etc.). El tratamiento de elección es la suspensión del fármaco. También se ha descrito la asociación de corticoides, pero su utilidad es controvertida⁽²⁶⁾.

Tumores

En pacientes sometidos a TOS existe una amplia experiencia en el desarrollo de tumores *de novo*. Dicha situación de inmunodeficiencia es equivalente a los estados de inmunodeficiencia hereditarios o también a la inmunodeficiencia asociada a la infección por VIH. De hecho, los procesos neoplásicos observados en la población trasplantada de órganos sólidos son equiparables a los observados en dichas poblaciones de estados de inmunodeficiencia. La formación de tumores *de novo* en pacientes receptores de un trasplante de órgano sólido tiene además una gran importancia clínica, pues en muchos casos implica una disminución importante de la supervivencia. De hecho, es una de las causas más importantes de mortalidad a largo plazo en estos pacientes. El conocimiento de los factores de riesgo para su desarrollo puede tener un papel muy importante para elaborar estrategias de prevención. La incidencia de neoplasias tras el trasplante de un órgano sólido se va incrementando con el tiempo, y representan hasta el 26 % de las causas de muerte en receptores de trasplantes que sobreviven más de 10 años. En el trasplante pulmonar, según datos del Registro Internacional el 3,6 %, el 13 % y el 28 % de los supervivientes al año, cinco y diez años presentan un tumor maligno, respecti-

vamente. El cáncer de pulmón se ha descrito hasta en un 3 % de los receptores de un trasplante pulmonar⁽²⁸⁾. Como factores de riesgo para su desarrollo se ha descrito el tratamiento inmunosupresor intenso que reciben estos pacientes y el antecedente de consumo de tabaco presente en un elevado número de pacientes^(29,30). El cáncer pulmonar puede estar presente en algunos candidatos a trasplante pulmonar y pasar inadvertido hasta que el trasplante ha sido realizado y se ha estudiado la anatomía del pulmón explantado. Esto ocurre porque algunas enfermedades como la fibrosis pulmonar pueden hacer insospechable la presencia de un tumor⁽³¹⁾. En los casos con diagnóstico precoz y enfermedad resecable se pueden alcanzar supervivencias similares a las de los pacientes trasplantados sin cáncer de pulmón; sin embargo, en la mayoría de los casos, el pronóstico es infausto⁽³²⁾.

Otras causas

Existen múltiples causas no infecciosas que pueden producir patología pulmonar en el paciente inmunosuprimido.

Proteinosis alveolar. La proteinosis alveolar secundaria es poco frecuente y puede desarrollarse en pacientes con neoplasias hematológicas, HIV, infecciones o inmunosupresión secundaria a tratamiento farmacológico⁽³³⁾. Puede ser asintomática o cursar con tos seca, disnea o fiebre. Los hallazgos radiológicos son inespecíficos pudiendo encontrar en la radiografía de tórax infiltrados pulmonares bilaterales y simétricos que típicamente respetan los vértices y senos costofrénicos. La broncoscopia puede ser diagnóstica hasta en el 75 % de los casos, obteniendo mediante BAL un líquido lechoso con material lipoproteínico PAS positivo. El tratamiento consiste en medidas de soporte así como el tratamiento de la patología de base.

Enfermedades del tejido conectivo. En estos pacientes es posible encontrar patología pulmonar bien por la propia enfermedad, por el tratamiento o por infecciones secundarias al tratamiento inmunosupresor, por lo

que el diagnóstico diferencial es muy complejo y en muchas ocasiones es preciso obtener muestra histológica para llegar a un diagnóstico.

Hemorragia alveolar difusa. Se ha descrito hasta en un 14% de los pacientes sometidos a trasplante de precursores hematopoyéticos. Su patogenia es desconocida. La clínica es común a la de una neumonía pudiendo cursar incluso con fiebre. El patrón radiológico más frecuente es un patrón alveolointersticial difuso de predominio en campos medios e inferiores. EL diagnóstico se realiza mediante el BAL con obtención de líquido hemorrágico y demostrando la existencia de más de un 20% de macrófagos alveolares cargados de hemoderivados⁽¹⁵⁾.

BIBLIOGRAFÍA

1. Prakash BS. Lungs in Hemoglobinopathies, Erythrocyte Disorders, and Hemorrhagic Diatheses. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*. 2005;26(5): 527-540.
2. Farmakis D, Aessopos A. Pulmonary Hypertension Associated With Hemoglobinopathies: Prevalent But Overlooked. *Circulation*. 2011; 123:1227-1232.
3. Wahl S, Vichinsky E. Pulmonary hypertension in hemolytic anemias. *Medicine Reports*. 2010; 2:10F1000.
4. Bello Ronda S, Domingo Morera JA. Complicaciones respiratorias de las enfermedades hematológicas. En: Alvarez Sala JL, Casan P, Rodriguez de Castro F, Rodriguez Hermosa JL, Villena Garrido V, eds. *Neumología Clínica*. España: Elsevier; 2010. p. 528-535.
5. Guilpain P, Montani D, Damaj G, Achouh L, Lefrère F, Le Pavec J, Marfaing-Koka A, Darteville P, Simonneau G, Humbert M, Hermine O. Pulmonary hypertension associated with myeloproliferative disorders: a retrospective study of ten cases. *Respiration*. 2008;76(3):295-302. Epub 2007 Dec 21.
6. Koh TT, Colby T, Muller N. Myeloid Leukemias and Lung Involvement. *Sem Resp Crit Care Med*. 2005;26(5): 514-9.
7. Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW, World Health Organization Classification of Tumours: Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon, France: IARC Press; 2001.
8. Chilosi M, Zinzani P, Poletti V. Lymphoproliferative Lung Disorders. *Sem Resp Crit Care Med*. 2005;26(5):490-501.
9. Graham B, Mathisen D, Mark E, Takvorian R. Primary Pulmonary Lymphoma *Ann Thorac Surg*. 2005;80:1248-1253.
10. Cooke KR, Yanik G. Acute lung injury after allogeneic stem cell transplantation: is the lung a target of acute graft-versus-host disease? *Bone Marrow Transplant*. 2004;34:753-765.
11. Watkins T, Chien J, Crawford S. Graft versus Host-Associated Pulmonary Disease and other Idiopathic Pulmonary Complications after Hematopoietic Stem Cell Transplant. *Sem Resp Crit Care Med*. 2005;26(5):482-9.
12. Danés C, González-Martín J. Pulmonary Infiltrates in Immunosuppressed Patients: Analysis of a Diagnostic Protocol. *Journal of Clinical Microbiology*. 2002;(40):2134-2140.
13. Rañó A, Agustí C. Prognostic Factors of Non-HIV Immunocompromised Patients With Pulmonary Infiltrates. *Chest*. 2002;122;253-261.
14. Greene R. The radiology of pulmonary of pulmonary infection. En: Fishman s pulmonary diseases and disorders. New York: McGraw-Hill; 2008. p. 2017.
15. Shorr AF, Susla GM et al. Pulmonary Infiltrates in the Non-HIV Infected Immunocompromised Patient Etiologies, Diagnostic Strategies, and Outcomes. *Chest*. 2004;125;260-271.
16. Hopewell PC. *Pneumocystis carinii* pneumonia. *J Infect Dis*. 1988;157:1115-1119.
17. Kotloff RM. Pulmonary Complications of Solid Organ and Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170:22-48.
18. Rañó A, Agustí C, Jiménez P, et al. Pulmonary infiltrates in non-HIV immunocompromised patients: a diagnostic approach using non-invasive and bronchoscopic procedures. *Thorax*. 2001;56:379-387.
19. Fishman JA. Infection in Solid-Organ. Transplant Recipients. *N Engl J Med*. 2007;357:2601-14.
20. Herbrecht, R, Natarajan-Ame, S, Letscher-Bru, V, Canuet, M. Invasive pulmonary aspergillosis. *Semin Respir Crit Care Med*. 2004; 25: 191.
21. Trisan A, Sli I, López García-Gallo C, García Fadul C, Ussetti P. Manual de tratamiento de las infecciones respiratorias en el paciente inmunodeprimido. En: *Patología respiratoria*. Manual

- de tratamientos. Madrid: Graficas Enar; 2009. p. 93-98.
22. Singh N, Paterson DL. Mycobacterium tuberculosis infection in solid-organ transplant recipients: impact and implications for management. *Clin Infect Dis*. 1998;27:1266-1277.
 23. Wals TJ, Groll AH. Emerging fungal pathogens: evolving callengens to immunocompromised patients for the twenty-first century. *Transplant Infect Dis*. 1999;1:247-261.
 24. Thomas CF, Limper AH. Pneumocystis pneumonia: clinical presentation and diagnosis in patients with and without acquired immune deficiency syndrome. *Semin Respir Infect*. 1998;13:289-295.
 25. Crawford SW. Noninfectious lung disease in the immunocompromised host. *Respiration*. 1999;66:385-395.
 26. Rodríguez-Moreno A, Ridaio N et al. Sirolimus and Everolimus Induced Pneumonitis in Adult Renal Allograft Recipients: Experience in a Center. *Transplantation Proceedings*. 2009;(41): 2163-2165.
 27. Hamour I, Taurin K. Reversible Sirolimus-associated Pneumonitis after Heart Transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2006;25:241-4.
 28. Dickson RP, Davis RD, Rea JB, Palmer SM. High frequency of bronchogenic carcinoma after single-lung transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2006;25(11):1297-301.
 29. Etienne B, Bertocchi M, Gamondes JP, Wiesendanger T, Brune J, Mornex JF. Successful double-lung transplantation for bronchioalveolar carcinoma. *Chest*. 1997;112(5): 1423-4.
 30. Recurrence of bronchioloalveolar carcinoma in transplanted lungs. *N Engl J Med*. 1999;340(14):1071-4.
 31. de Perrot M, Fischer S, Waddell TK, Strueber M, Harringer W, Pierre AF, Spiliopoulos A, Haverich A, Keshavjee S. Management of lung transplant recipients with bronchogenic carcinoma in the native lung. *J Heart Lung Transplant*. 2003;22(1):87-9.
 32. Gomez de Antonio D, Campo-Cañaveral JL, Crowley S, Laporta R, Varela A. Cáncer de pulmón y trasplante. *Rev Patol Respir*. 2009;12(4):165-167.
 33. Tejwani D, DeLaCruz A. Unsuspected pulmonary alveolar proteinosis in a patient with acquired immunodeficiency syndrome: a case report. *J Med Case Rep*. 2011;(5):46.