

Infiltrados pulmonares en pacientes inmunodeprimidos

A. Mora, M.J. Rodríguez, T. Fernández, A. Berroyna, J.L. Rodríguez Cimadevilla, A. Salcedo Posadas
Sección de Neumología Pediátrica. Hospital General Universitario «Gregorio Marañón». Madrid

Resumen

La afección pulmonar es una complicación frecuente en los pacientes inmunodeprimidos, y en muchas ocasiones condiciona de forma significativa su evolución. Teniendo en cuenta la alta morbilidad y mortalidad de las complicaciones pulmonares, un diagnóstico precoz y un abordaje terapéutico adecuado son un auténtico reto para los pediatras que se enfrentan diariamente al cuidado de estos pacientes.

En las últimas décadas, el desarrollo de nuevas terapéuticas en el tratamiento de la enfermedad oncológica, la práctica habitual de trasplantes de órganos y la mayor supervivencia de muchos de estos pacientes han condicionado que el pediatra, con independencia de su ámbito de actuación, deba conocer el abordaje del paciente inmunodeprimido y sus complicaciones. Pretendemos que este artículo sea una herramienta útil para el adecuado manejo de las complicaciones respiratorias de estos pacientes.

Palabras clave

Inmunodepresión, infiltrados pulmonares, diagnóstico, lavado broncoalveolar, biopsia pulmonar

Introducción

Las complicaciones pulmonares constituyen una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en los pacientes inmunodeprimidos. Estas complicaciones representan un verdadero reto para el clínico, dada la importancia de alcanzar un diagnóstico etiológico precoz que permita instaurar, lo antes posible, un tratamiento específico^{1,2}.

Los infiltrados pulmonares en el paciente inmunodeprimido nos plantean un amplio diagnóstico diferencial que incluye patologías infecciosas y no infecciosas, clínica y radiológicamente indistinguibles. En su abordaje diagnóstico-terapéutico debemos considerar la enfermedad de base, la duración y el grado de inmunodepresión, el tratamiento inmunosupresor actual y previo, el tipo de infiltrado y las características evolutivas del proceso.

En el caso de los receptores de trasplante de órgano sólido (TOS) o trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH), existe un patrón temporal que se correlaciona con el riesgo relativo de las potenciales complicaciones y puede ayudarnos a orientar la etiología de los infiltrados pulmonares, en función

Abstract

Title: Pulmonary infiltrates in immunocompromised patients

Pulmonary disease is a common complication in immunocompromised patients and in many cases to a large extent determines the patient's evolution. In view of the high morbidity and mortality of pulmonary complications, its early diagnosis and an appropriate therapeutic approach are a true challenge for paediatricians faced with the care of these patients on a daily basis.

In recent decades, the development of new therapeutics for the treatment of oncological disease, the usual practice of organ transplants and the increased survival of many of these patients, mean that paediatricians, independently of their field of action, must know how to approach immunocompromised patients and their complications. We aim for this article to be a useful tool for the appropriate management of respiratory complications in those patients.

Keywords

Immunosuppression, pulmonary infiltrates, diagnosis, bronchoalveolar lavage, lung biopsy

del momento de aparición³. De todas formas, las características de este grupo de pacientes no van a ser objeto de esta revisión.

En cuanto a las manifestaciones clínicas, la dificultad respiratoria constituye el síntoma común en todos los pacientes inmunodeprimidos que presentan infiltrados pulmonares; habitualmente se asocia a hipoxemia. Otras manifestaciones clínicas frecuentes, aunque de carácter inespecífico, son el dolor torácico, la tos y la fiebre, que puede estar presente incluso en los pacientes con una patología no infecciosa.

La radiografía simple de tórax puede contribuir a la orientación diagnóstica de estos pacientes, si bien no debemos olvidar que no hay patrones radiográficos específicos de una determinada etiología, ya que la mayoría de las causas de infiltrados pulmonares en inmunodeprimidos presentan aspectos clínicos y radiológicos superponibles. Por otra parte, debemos tener presente que una neumonía en fases iniciales puede no tener expresión radiográfica. Se han publicado diversos estudios que avalan la utilidad de la realización precoz de una tomografía computarizada (TC), por su mayor especificidad y sensibilidad, que permite mostrar lesiones pulmonares en pacientes con una radiografía de tórax normal⁴⁻⁷.

TABLA 1

Diagnóstico diferencial de los infiltrados pulmonares en pacientes inmunodeprimidos¹**Causas infecciosas**

- Bacterias: *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*
- Hongos: *Aspergillus*, *Mucor*, *Rhizopus*, *Candida*
- Virus: CMV, VVZ, VHS, VRS, influenza, parainfluenza
- *Pneumocystis jirovecii*
- Micobacterias: *Mycobacterium tuberculosis* y micobacterias atípicas

Causas no infecciosas

- Edema pulmonar (cardiogénico, no cardiogénico)
- Hemorragia alveolar difusa
- Progresión de la enfermedad de base
- Toxicidad farmacológica
- Toxicidad secundaria a radioterapia
- Síndrome *engraftment* o síndrome del injerto
- Síndrome de neumonía idiopática
- Neumonía organizada criptogenética
- Proteinosis alveolar secundaria
- Síndrome linfoproliferativo postrasplante
- TRALI (lesión pulmonar aguda relacionada con transfusiones)

CMV: citomegalovirus; VHS: virus herpes simple; VRS: virus respiratorio sincitial; VVZ: virus de la varicela zóster.

Se ha demostrado que un retraso en el diagnóstico etiológico incrementa el riesgo de mortalidad¹. Esto justifica la necesidad de un manejo agresivo de estas complicaciones, que en muchas ocasiones conlleva la aplicación de técnicas de diagnóstico invasivas, como la broncoscopia (lavado broncoalveolar [LBA] y la biopsia transbronquial [BTB]), e incluso, en algunos casos, la biopsia pulmonar obtenida a cielo abierto o mediante videotoracoscopia^{2,8}.

Puesto que las infecciones son la causa más frecuente de estas complicaciones y la de mayor mortalidad asociada, la detección de un infiltrado pulmonar en un paciente inmunodeprimido nos obliga a instaurar inmediatamente un tratamiento empírico con antibioterapia de amplio espectro, teniendo en cuenta el patrón de resistencias de cada centro hospitalario. Posteriormente, se ajustará el tratamiento en función de los hallazgos de las pruebas complementarias³.

A pesar de los avances en el manejo de estos pacientes, el pronóstico continúa siendo desalentador.

Etiología

El espectro etiológico de los infiltrados pulmonares en pacientes inmunodeprimidos es amplio, e incluye causas infecciosas y no infecciosas (tabla 1).

Etiología infecciosa

Las infecciones constituyen la causa más frecuente de complicaciones pulmonares en pacientes inmunodeprimidos, ya que representan más del 75% del total en algunas series^{1,2}. Los

TABLA 2

Microorganismos más frecuentes según el tipo de inmunodeficiencia

Tipo de inmunodeficiencia	Microorganismos
Neutropenia y/o déficit funcional de neutrófilos	Bacterias: <ul style="list-style-type: none"> • <i>Pseudomonas aeruginosa</i> • <i>Staphylococcus aureus</i> • <i>Nocardia</i> sp Hongos: <ul style="list-style-type: none"> • <i>Candida</i> sp • <i>Aspergillus</i> sp • <i>Mucor</i> • <i>Rhizopus</i>
Inmunodeficiencia humoral	Bacterias capsuladas: <ul style="list-style-type: none"> • <i>Streptococcus pneumoniae</i> • <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Pneumocystis jirovecii</i> (menos frecuente)
Inmunodeficiencia celular (VIH)	Bacterias: <ul style="list-style-type: none"> • <i>Listeria monocytogenes</i> Virus: <ul style="list-style-type: none"> • CMV • VHS • VRS • Adenovirus • Enterovirus Hongos: <ul style="list-style-type: none"> • <i>Candida</i> (infecciones recurrentes y persistentes) Parásitos: <ul style="list-style-type: none"> • <i>Toxoplasma gondii</i> • <i>Pneumocystis jirovecii</i> • Micobacterias

agentes causales de las infecciones pulmonares en estos pacientes pueden ser patógenos respiratorios comunes, responsables de procesos neumónicos en la población inmunocompetente, así como microorganismos de baja o nula virulencia, que se comportan como patógenos oportunistas. A menudo se trata de infecciones nosocomiales, aunque también pueden presentarse como neumonías adquiridas en la comunidad e incluso constituir infecciones relacionadas con la reactivación de un foco latente.

El aparato respiratorio cuenta con distintos sistemas de defensa integrados, incluidas las barreras anatómicas, de inmunidad inespecífica (macrófagos alveolares y sistema de complemento) e inmunidad específica (humoral y celular)³. Los microorganismos implicados en las infecciones pulmonares de estos pacientes están íntimamente relacionados con su enfermedad de base, de forma que podemos establecer una clasificación de los patógenos respiratorios más frecuentes en función del tipo de inmunodeficiencia (tabla 2)³. No obstante, no se ha establecido una relación estadísticamente significativa entre la naturaleza de la inmunodepresión subyacente y la etiología de los infiltrados pulmonares².

Las neumonías bacterianas representan la causa más frecuente de infiltrados pulmonares de etiología infecciosa en inmunodeprimidos (24%), seguidas por las infecciones fúngi-

cas (17%) y víricas (10%)². Si consideramos los microorganismos individualmente, los patógenos más frecuentes son *Aspergillus*, *Staphylococcus aureus* y *Pseudomonas aeruginosa*². También pueden desarrollar infecciones por bacterias capsuladas (*Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae*) y bacilos gramnegativos (*Klebsiella pneumoniae* y *Legionella*). Las infecciones por gérmenes anaerobios son poco frecuentes.

Como ya hemos comentado, *Aspergillus* constituye el patógeno pulmonar más frecuente en inmunodeprimidos. En los últimos años, se ha producido un incremento significativo en su incidencia⁸, sobre todo en la población pediátrica, probablemente en relación con la instauración de regímenes de quimioterapia intensiva que inducen situaciones de neutropenia prolongada y la difusión de la profilaxis frente a *Pneumocystis jirovecii* y *Candida*⁸⁻¹⁰. Hasta un 50% de los niños infectados por *Aspergillus* pueden permanecer asintomáticos desde el punto de vista respiratorio¹¹. La tríada clínica de disnea, dolor torácico y hemoptisis, clásicamente asociada a aspergilosis, resulta ser poco sensible y específica, y el diagnóstico de infección por *Aspergillus* es sumamente complejo. En fases iniciales la radiografía de tórax puede ser normal hasta en un 10% de los casos, y la sensibilidad de la TC sólo alcanza el 50% según algunas series¹². La localización periférica y parcheada de las lesiones por *Aspergillus* explica la escasa rentabilidad diagnóstica de las técnicas invasivas, como el LBA y la BTB¹. Actualmente, se están desarrollando nuevas técnicas diagnósticas no invasivas, como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para *Aspergillus* y la detección del antígeno galactomanano en suero mediante el test de ELISA (con una sensibilidad del 80-90% y una especificidad del 95%)^{1,2}. Las dificultades para establecer el diagnóstico precoz de aspergilosis conllevan un retraso en la instauración de un tratamiento específico y una elevada tasa de mortalidad (hasta el 85% en algunas series)². Por tanto, aunque los hallazgos de la BTB no sean concluyentes, siempre que exista una sospecha fundada de infección por *Aspergillus* (aislamiento en cultivo de esputo y/o LBA, o detección de galactomanano positiva), se debe iniciar tratamiento antifúngico empírico. Algunos estudios sugieren que este manejo podría disminuir la tasa de mortalidad de estos pacientes^{2,7}.

El diagnóstico de neumonía por *Candida* es muy controvertido. Aunque es muy frecuente su aislamiento en el cultivo de secreciones respiratorias, sobre todo en los pacientes que han recibido previamente antibioterapia de amplio espectro, habitualmente representa una colonización². La neumonía por *Candida* es muy poco habitual, a excepción de los receptores de trasplante pulmonar, en los que el antecedente de aislamiento de *Candida* en cultivo de aspirado traqueal del donante se considera un factor de riesgo de infección postrasplante¹³. En definitiva, resulta difícil atribuir a una infección por *Candida* la presencia de infiltrados pulmonares en un paciente inmunodeprimido y, por tanto, son necesarios procedimientos cruentos, como la BTB o la biopsia pulmonar abierta (BPA), para demostrar la invasión tisular y confirmar el diagnóstico¹. Por otra parte, es importante señalar que la difusión de la profilaxis con

fluconazol ha ejercido una presión selectiva, generando un incremento en la proporción de infecciones por especies de *Candida* no *albicans* (*C. glabrata* y *C. krusei*)¹⁴.

En las últimas décadas, se ha reconocido la relevancia de los virus como patógenos respiratorios en inmunodeprimidos, no sólo como causa directa de morbilidad, sino también como factor de riesgo de rechazo en receptores de TOS¹. Los virus más frecuentemente implicados en las complicaciones pulmonares de estos pacientes son: citomegalovirus (CMV), herpes simple, varicela zóster, respiratorio sincitial (VRS), influenza, parainfluenza y adenovirus. Las infecciones víricas pueden constituir una primoinfección adquirida, con variaciones estacionales en el caso de influenza y VRS (mayor incidencia en los meses de otoño-invierno), o ser el resultado de la reactivación de un foco latente, típico de CMV. El CMV es el agente causal más frecuente de neumonías víricas en pacientes inmunodeprimidos no infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)^{1,15,16}, con unas tasas de incidencia de hasta el 50% en receptores de TCMH¹⁶. La introducción de técnicas de cribado (PCR a CMV) de forma seriada y la difusión de la profilaxis con ganciclovir y su profármaco de administración oral (valganciclovir) han modificado el patrón epidemiológico de la infección por CMV, reduciendo significativamente su incidencia¹. La infección por CMV puede presentar distintos patrones radiológicos, tanto en la radiografía simple como en la TC de tórax, siendo todos ellos inespecíficos. Tanto el LBA como la BTB tienen un buen rendimiento diagnóstico en la infección por CMV.

La incidencia de neumonía por *P. jirovecii* ha disminuido significativamente gracias a la utilización masiva de profilaxis con trimetoprim-sulfametoxazol. Las manifestaciones clínicas y los patrones radiológicos son similares a los que aparecen en pacientes infectados por el VIH. La broncoscopia y el LBA tienen un papel importante en la detección de *P. jirovecii*, aunque su rendimiento diagnóstico (80%) es inferior al conseguido en pacientes con sida (>95%)¹⁷. El estudio de las muestras recogidas mediante LBA evidencia, por un lado, una menor carga de microorganismos en comparación con los pacientes infectados por el VIH, que probablemente justifique la menor sensibilidad de la técnica en éstos, y por otro, una mayor proporción de neutrófilos, lo que sugiere que la inflamación local es más importante en los no infectados por el VIH¹⁸. Hasta en un 5% de los pacientes VIH-negativos es necesario recurrir a la BPA para confirmar el diagnóstico. La infección por *P. jirovecii* tiene peor pronóstico en pacientes inmunodeprimidos no VIH¹.

El riesgo de infección por micobacterias está íntimamente relacionado con la causa subyacente a la inmunodepresión; los receptores de TOS (especialmente trasplante renal) son los que presentan un mayor riesgo de desarrollar una tuberculosis pulmonar activa (hasta un 15% en áreas endémicas)¹⁹. Habitualmente, la infección por *Mycobacterium tuberculosis* constituye una complicación tardía, que puede desarrollarse a partir de una primoinfección o de la reactivación de un foco latente. La tuberculosis pulmonar en el paciente inmunodeprimido se caracteriza por patrones radiológicos atípicos. A diferencia de lo que

ocurre en inmunocompetentes, la presencia o ausencia de adenopatías hilares o mediastínicas no es útil para apoyar ni para descartar el diagnóstico¹⁹.

Etiología no infecciosa

Las causas no infecciosas representan un 23-50% del total de complicaciones pulmonares en pacientes inmunodeprimidos^{1,2}. En este subgrupo, la etiología más frecuente de infiltrados pulmonares, según algunas series publicadas, es el edema pulmonar (43%), seguido de la hemorragia alveolar difusa (27%)². Muchas de estas complicaciones no tienen tratamiento específico y son de mal pronóstico.

En el desarrollo de edema pulmonar participan múltiples factores predisponentes y desencadenantes. La sobrecarga de líquidos (hiperhidratación y transfusiones múltiples) y la cardio-toxicidad secundaria a fármacos (antraciclinas) conllevan un aumento de la presión hidrostática en los capilares pulmonares. Por otra parte, otros factores (sepsis, quimioterapia, radio-terapia) pueden inducir una lesión pulmonar indirecta que se manifiesta por un aumento de la permeabilidad capilar pulmonar. La combinación de estas circunstancias da lugar a edema pulmonar. Clínicamente, los pacientes pueden referir disnea leve o bien desarrollar una insuficiencia respiratoria aguda por descompensación; habitualmente permanecen afebriles. La radiografía de tórax revela infiltrados difusos acompañados de redistribución vascular. El abordaje terapéutico se basa en el manejo adecuado de los líquidos y el tratamiento diurético, habitualmente con buena respuesta.

En pacientes oncológicos, los infiltrados pulmonares pueden representar la primera manifestación de la progresión de la enfermedad de base. Los pacientes con linfomas y tumores sólidos generalmente desarrollan infiltrados intersticiales con patrón nodular, unilaterales o bilaterales, con presencia o no de adenopatías²⁰. En los afectados de leucemia podemos encontrar infiltrados intersticiales y alveolares, que pueden ser unilaterales y, ocasionalmente, se acompañan de un derrame pleural^{20,21}. La broncoscopia tiene un papel fundamental, ya que permite una aproximación diagnóstica, excluyendo la etiología infecciosa y aportando muestras de LBA (citometría de flujo) y BTB (estudio histopatológico) que pueden contribuir al diagnóstico de progresión o recurrencia del tumor^{1,2}.

Muchos de los fármacos utilizados en los distintos protocolos de quimioterapia se asocian a toxicidad pulmonar, directa o indirecta (tabla 3). El diagnóstico de toxicidad farmacológica se basa en la relación temporal entre la administración del fármaco y la aparición del cuadro, y en la mejoría clínica y radiológica tras la suspensión del tratamiento^{20,21}, por lo que es imprescindible la exclusión de complicaciones infecciosas para confirmar el diagnóstico. Debemos tener presente que algunos de estos fármacos pueden provocar toxicidad pulmonar a largo plazo y que se han descrito interacciones farmacológicas que potencian sus efectos.

La radioterapia constituye el eje central del tratamiento de muchos tumores y de los receptores de un TCMH. Los factores

TABLA 3

Fármacos asociados con toxicidad pulmonar

- **Alquilantes:** busulfano, clorambucil, ciclofosfamida
- **Antimetabolitos:** azatioprina, arabinósido-citosina, fludarabina, gencitabina, metotrexato
- **Citotóxicos:** bleomicina, dactinomicina, mitomicina
- **Nitrosureas:** carbustina, lomustina
- **Otros:** globulina antitimocito, interleucina 2, doxorrubicina, procarbazina, sirolimus, taxanos y alcaloides de la vinca

de riesgo para desarrollar neumonitis posradiación incluyen la dosis total de radiación, el fraccionamiento, la enfermedad pulmonar previa, el tratamiento coadyuvante con fármacos radiosensibilizadores y la suspensión de corticoides durante la radioterapia. La exposición a radiación desencadena la liberación de múltiples mediadores y citocinas proinflamatorias que inducen fibrosis pulmonar^{20,21}. Los pacientes con neumonitis sintomática pueden presentar tos seca, dolor torácico, disnea de esfuerzo, fiebre y leucocitosis, lo que complica el diagnóstico diferencial con la patología infecciosa. La radiografía de tórax es inespecífica, incluso normal en algunos casos; sin embargo, la TC torácica muestra un patrón más específico que puede ayudar a orientar el diagnóstico¹. Actualmente los corticoides constituyen la base del manejo terapéutico, aunque sería necesario realizar estudios con distribución aleatoria para comprobar su eficacia^{20,21}.

Los receptores de TCMH y TOS son susceptibles de desarrollar una serie de complicaciones específicas, como la hemorragia alveolar difusa, el síndrome *engraftment* o del injerto, el síndrome de neumonía idiopática y el síndrome linfoproliferativo postrasplante, aunque estos pacientes, como ya hemos señalado, no son objeto de esta revisión.

Aproximación diagnóstica

La aproximación diagnóstica inicial al paciente inmunodeprimido con infiltrados pulmonares comienza por una historia clínica detallada y bien estructurada, que incluya información sobre la enfermedad de base, especificando el estadio tumoral y la fase evolutiva en el caso de los pacientes oncológicos (p. ej., con leucemia linfoblástica aguda en fase de remisión completa), el tratamiento inmunosupresor recibido, detallando los fármacos utilizados y la fecha del último ciclo en pacientes con quimioterapia, y el estado inmunitario del paciente y la administración de profilaxis antiinfecciosa. También es importante recoger los datos epidemiológicos y los antecedentes de infecciones y/o patología pulmonar previa.

A continuación se debe realizar una exploración física minuciosa, prestando especial atención a los hallazgos pulmonares y cardiovasculares que puedan ayudar a orientar el diagnóstico aunque, en general, la exploración aporta datos inespecíficos.

La radiografía simple de tórax, en los pacientes con sospecha clínica de neumonía, permite confirmar la hipótesis diag-

TABLA 4

Relación entre el patrón radiológico y la etiología de los infiltrados pulmonares en pacientes inmunodeprimidos ¹		
Patrón radiológico	Etiología infecciosa	Etiología no infecciosa
<i>Infiltrados focales</i>	Cualquier microorganismo	<ul style="list-style-type: none"> • Toxicidad farmacológica • Neumonitis posradiación • Progresión tumoral • Hemorragia alveolar difusa • Neumonía organizada criptogénica • Proteinosis alveolar pulmonar • Síndrome linfoproliferativo postrasplante • Enfermedad de injerto contra huésped
<i>Infiltrados difusos</i>	Virus <i>P. jirovecii</i> <i>Legionella</i> Micobacterias	<ul style="list-style-type: none"> • Hemorragia alveolar difusa • Neumonitis posradiación • Progresión tumoral • Síndrome <i>engraftment</i> o del injerto • Síndrome de neumonía idiopática • Proteinosis alveolar pulmonar • Síndrome linfoproliferativo postrasplante • Enfermedad de injerto contra huésped
<i>Infiltrados nodulares y/o cavitados</i>	Virus Bacterias <i>P. jirovecii</i> Hongos Micobacterias	<ul style="list-style-type: none"> • Toxicidad farmacológica • Progresión tumoral

nóstica, establecer la extensión del proceso y, en determinados casos, sugerir una etiología no infecciosa. También es útil en el seguimiento, como herramienta para detectar las posibles complicaciones. No obstante, es importante tener presente que el hallazgo de un patrón radiológico compatible con neumonía no siempre indica un origen infeccioso y, en determinadas situaciones (fases iniciales, pacientes neutropénicos e infectados por el VIH), un proceso neumónico puede no tener expresión radiográfica⁴.

La evolución temporal de los infiltrados pulmonares es un dato útil para el enfoque diagnóstico. Los infiltrados difusos que se desarrollan en unas horas y se resuelven en un plazo inferior a 72 horas son compatibles con edema o hemorragia pulmonar. Por el contrario, los infiltrados alveolares que se instauran en días y evolucionan de forma tórpida son habitualmente de naturaleza inflamatoria, secundarios a infecciones o toxicidad del tratamiento. Finalmente, los infiltrados relacionados con la progresión o la recurrencia de la enfermedad de base se desarrollan durante semanas e incluso meses (tiempo de duplicación >4 semanas)^{3,20}.

Aunque no existe ningún patrón radiológico patognomónico de un determinado proceso, los hallazgos de la radiografía simple de tórax pueden ayudar a orientar el diagnóstico (tabla 4)¹.

En los últimos años, se han publicado diversos estudios que ponen de manifiesto la escasa rentabilidad diagnóstica de la radiografía de tórax⁴⁻⁶, que debería considerarse como una prueba de cribado en una primera aproximación diagnóstica. Estas publicaciones avalan la utilidad de la realización precoz de una TC, por su mayor especificidad y sensibilidad, que puede revelar la presencia de lesiones pulmonares en pacientes con una radiografía de tórax normal y establecer cambios en el manejo terapéutico. Por otra parte, la TC nos permite dirigir las técnicas invasivas, como el LBA y la BTB, hacia las zonas más afectadas, mejorando así su rentabilidad diagnóstica⁴⁻⁶.

El diagnóstico indirecto mediante técnicas de diagnóstico no invasivas incluye métodos de detección de antígenos en muestras biológicas (*S. pneumoniae* y *Legionella* en orina; *Aspergillus* sp en suero; *Chlamydia pneumoniae* en exudado nasofaríngeo), estudios serológicos, detección de *M. tuberculosis* mediante PCR en secreciones respiratorias, hemocultivos y cultivos de secreciones nasofaríngeas, esputo y aspirado traqueobronquial².

En un estudio prospectivo realizado sobre una serie de 200 pacientes inmunodeprimidos, las técnicas no invasivas permitieron establecer un diagnóstico etiológico en el 41% de los casos². Tras analizar el subgrupo de pacientes con infiltrados de etiología infecciosa, observamos que el rendimiento global de las técnicas no invasivas alcanza el 46%. Al evaluar los distintos métodos no invasivos de forma independiente, se observa que el cultivo de aspirado traqueal es la técnica que aporta mayor rentabilidad diagnóstica, con una sensibilidad del 64%, frente al 31% del cultivo de esputo (un 46% en el subgrupo de etiología infecciosa), el 18% del cultivo de lavado nasofaríngeo y el 16% del hemocultivo (un 23% considerando el subgrupo de etiología infecciosa)². La utilidad del hemocultivo para confirmar el diagnóstico etiológico de una neumonía es muy limitada, salvo en casos de neutropenia o presencia de microorganismos con una elevada tasa de bacteriemia (neumococo)¹. En cuanto a las técnicas de detección antígenica, el antígeno pp65-CMV en células mononucleares de sangre periférica alcanzó una sensibilidad del 87,5%, y el antígeno galactomano de *Aspergillus* spp un 85,7%. Los estudios serológicos permitieron diagnosticar un caso de *Mycoplasma pneumoniae* y dos casos de *C. pneumoniae*².

La fibrobroncoscopia constituye una herramienta fundamental para el diagnóstico de los infiltrados pulmonares en pacientes inmunodeprimidos, con un rendimiento diagnóstico de un 36-59%, según las series^{2,10,22-24}.

El LBA es la técnica de elección para el diagnóstico de infiltrados pulmonares de etiología infecciosa, puesto que se trata de un método sensible (rentabilidad de hasta el 80% en el subgrupo de complicaciones de naturaleza infecciosa), mínimamente invasivo, seguro y reproducible^{2,23}. No obstante, debemos tener en cuenta que la sensibilidad del LBA varía en función de la patología de base y del agente etiológico, es un método poco rentable para las infecciones fúngicas (*Aspergillus*) y muy sensible para el diagnóstico de infecciones oportu-

nistas (*P. jirovecii* y CMV), superando incluso el rendimiento de la BPA¹⁰. Por otra parte, el LBA permite establecer el diagnóstico etiológico en algunos pacientes con complicaciones no infecciosas, como la hemorragia alveolar difusa (con una sensibilidad del 34%)^{2,23}. Algunos estudios sugieren que el LBA debe ser la técnica de elección ante la sospecha de una patología no infecciosa, puesto que permite descartar la presencia de complicaciones infecciosas que, de no ser identificadas, podrían exacerbarse al instaurar la terapia con corticoides recomendada en estos pacientes¹. Diversos trabajos publicados no sólo confirman el valor de esta técnica diagnóstica, sino que además demuestran la escasa incidencia de complicaciones y su alta rentabilidad^{22,23}.

La BTB aporta mayor rentabilidad para el diagnóstico de neumonía organizada criptogenética, progresión tumoral, toxicidad farmacológica o neumonitis posradiación². Está indicada en pacientes que presentan infiltrados muy localizados, parcheados o nodulares en la radiografía de tórax. Varios estudios sugieren que la realización simultánea de LBA y BTB incrementa el rendimiento diagnóstico en comparación con dichas técnicas realizadas individualmente^{23,25}.

En cuanto al cepillado bronquial, su escaso rendimiento diagnóstico (un 24% globalmente y un 43% en el subgrupo de etiología infecciosa) no justifica su realización si consideramos que, en la práctica totalidad de los casos, no aporta información adicional a la obtenida con el LBA^{2,23}.

Resulta llamativo que la sensibilidad del cultivo de aspirado bronquial obtenido mediante broncoscopia (57%) sea inferior a la alcanzada por muestras de aspirado traqueal, obtenidas mediante técnica estéril en pacientes intubados (64%)².

La BPA constituye la prueba de referencia en el diagnóstico de los infiltrados pulmonares, con un rendimiento del 61% en algunas series realizadas en pacientes pediátricos inmunodeprimidos^{10,26}, superando la sensibilidad del LBA tanto en infiltrados focales como difusos¹⁰. A pesar de estos hallazgos, el LBA continúa siendo en la práctica clínica la técnica de elección en la primera aproximación diagnóstica. En los últimos años algunos autores han cuestionado la utilidad de la BPA, alegando el bajo porcentaje de modificaciones terapéuticas atribuidas al procedimiento, especialmente en pacientes neutropénicos o dependientes de ventilación mecánica^{27,28}. Sin embargo, según algunos estudios¹⁰, el impacto de la BPA en el manejo terapéutico de los infiltrados pulmonares en pacientes inmunodeprimidos alcanza un 68%, significativamente mayor que el LBA (48%) y la biopsia transtorácica (24%). Otros trabajos más recientes avalan el uso de esta técnica²⁹.

Algunos autores proponen la biopsia transtorácica guiada por TC (BTT) como una alternativa segura a la BPA, con un rendimiento de hasta el 85% en algunas series sobre pacientes pediátricos trasplantados o con sospecha de enfermedad maligna³⁰. Sin embargo, en un estudio retrospectivo recientemente publicado, que evalúa la utilidad de la BTT en la aproximación diagnóstica a los infiltrados pulmonares en pacientes

inmunodeprimidos¹⁰, la sensibilidad de esta prueba (24%) es significativamente inferior a la obtenida con la BPA e incluso con el LBA (del 61 y el 36%, respectivamente).

Según este mismo estudio, la tasa de complicaciones leves fue significativamente mayor en los pacientes sometidos a BPA (el 36 frente al 24% en la BTT, y el 4% en el LBA). Sin embargo, al analizar las complicaciones consideradas como efectos adversos mayores, no hubo diferencias estadísticamente significativas entre la BPA y la BTT (el 7 y el 12%, respectivamente)¹⁰.

En definitiva, la BPA parece un método seguro y eficaz, por su mayor rendimiento y su mayor impacto terapéutico, en la aproximación diagnóstica a las complicaciones pulmonares en niños inmunodeprimidos, y podría considerarse la técnica invasiva de elección en los pacientes que no responden precozmente a la antibioterapia empírica y en quienes las técnicas menos agresivas no han conseguido establecer el diagnóstico^{10,23}.

No obstante, la decisión de si utilizar métodos no invasivos o invasivos en la edad pediátrica precisa una evaluación rigurosa y la realización de estudios prospectivos que definan la eficacia y la seguridad de los diversos procedimientos diagnósticos³¹.

Pronóstico

Las complicaciones pulmonares constituyen una de las principales causas de morbilidad en los pacientes inmunodeprimidos. A pesar de los avances en el manejo de estos pacientes, el pronóstico continúa siendo desalentador. La tasa de mortalidad oscila entre el 30 y el 40% según las series^{1,2,10,26}, alcanzando las cifras más elevadas en los pacientes dependientes de ventilación mecánica (el 77 frente al 7% en los no intubados), especialmente en los sometidos a un TCMH (96%)².

Según algunas de las series publicadas², la tasa de mortalidad en el subgrupo de pacientes con infiltrados de etiología infecciosa fue del 51%, mientras que en los pacientes con complicaciones no infecciosas se redujo al 16%. Al analizar de forma independiente los distintos patógenos implicados, no se ha establecido una relación estadísticamente significativa entre el agente causal de los infiltrados y el riesgo de mortalidad², aunque en algunos estudios los pacientes infectados por *Aspergillus* tienen una tasa de mortalidad significativamente mayor¹⁰.

Se ha demostrado que un retraso en el diagnóstico etiológico ensombrece el pronóstico de estos pacientes². Raño et al.² hallaron una tasa de mortalidad significativamente menor en los pacientes en quienes el diagnóstico etiológico se estableció en los primeros 7 días de evolución (34%), frente a aquellos en los que el diagnóstico se realizó más tarde (53%). Un diagnóstico precoz permite modificar el tratamiento empírico inicial, ajustándolo a la etiología subyacente en cada caso, lo que implica un descenso significativo de la mortalidad cuando dicha modificación se realiza de forma temprana, durante los primeros 7 días.

Un estudio desarrollado en pacientes oncológicos en edad pediátrica sugiere que la aplicación de guías diagnóstico-terapéuticas estandarizadas podría contribuir a reducir la estancia hospitalaria y la tasa de mortalidad³².

Tratamiento

En el abordaje terapéutico debemos tener presente que las infecciones son la causa más habitual y las que conllevan una mayor mortalidad asociada. Por tanto, es fundamental la selección del tratamiento antibiótico empírico inicial, prestando especial atención al patrón de resistencias de cada centro hospitalario. Se han publicado estudios que demuestran la importancia de dicha selección, ya que una cobertura antibiótica inadecuada implica un incremento de la mortalidad³³. Posteriormente, se ajustará el tratamiento en función de los hallazgos de las pruebas complementarias. Como ya hemos comentado, la asociación precoz de antifúngicos sistémicos en los pacientes con un alto índice de sospecha o mala evolución clínica mejora el pronóstico^{1,2,7}. En cuanto a las complicaciones de etiología no infecciosa, el manejo adecuado de los líquidos y la administración de diuréticos o corticoides constituyen los pilares fundamentales del tratamiento.

Por otra parte, no debemos olvidar la importancia del soporte nutricional y respiratorio. Se han publicado diversos estudios que avalan la utilización precoz de soporte respiratorio no invasivo, ya que permite disminuir el porcentaje de pacientes que requieren ventilación mecánica y, por tanto, la tasa de mortalidad^{34,35}.

Bibliografía

- Shorr AF, Gregory MS, O'Grady NP. Pulmonary infiltrates in the non-HIV-infected immunocompromised patient: etiologies, diagnostic strategies and outcomes. *Chest*. 2004; 125: 260-275.
- Raño A, Agustí C, Jiménez P, Angrill J, Benito N, Danés C, et al. Pulmonary infiltrates in non-HIV immunocompromised patients: a diagnostic approach using non-invasive and bronchoscopic procedures. *Thorax*. 2001; 56: 379-387.
- Bosque M, Laramona H, Asensio O, Tardío E. Pulmón en el paciente inmunodeprimido. Protocolos diagnóstico-terapéuticos de la AEP. *Neumología-8*. Disponible en: www.aeped.es/protocolos/index.htm
- Heussel CP, Kauczor HU, Heussel G, Fischer B, Mildenberger P, Thelen M. Early detection of pneumonia in febrile neutropenic patients: use of thin-section CT. *Am J Roentgenol*. 1997; 169: 1.347-1.353.
- Heussel CP, Kauczor HU, Heussel G, Fischer B, Begrich M, Mildenberger P, et al. Pneumonia in febrile neutropenic patients and in bone marrow and blood stem-cell transplant recipients: use of high-resolution computed tomography. *J Clin Oncol*. 1999; 17: 796-805.
- Gulati M, Kaur R, Jha V, Venkataram NK, Gupta D, Suri S. High-resolution CT in renal transplant patients with suspected pulmonary infections. *Acta Radiol*. 2000; 41: 237-241.
- Maschmeyer G, Beinert T, Buchheidt D, Einsle H, Heussel CP, Kiehl M, et al. Diagnosis and antimicrobial therapy of pulmonary infiltrates in febrile neutropenic patient. Guidelines of the Infectious Diseases Working Party of the German Society of Hematology and Oncology. *Ann Hematol*. 2003; 82: 118S-122S.
- Armenian SH, LaVia WV, Siegel SE, Mascarenhas L. Evaluation of persistent pulmonary infiltrates in pediatric oncology patients. *Pediatr Blood Cancer*. 2007; 48: 165-172.
- Segal BH, Bow EJ, Menichetti F. Fungal infections in nontransplant patients with hematologic malignancies. *Infect Dis Clin Am*. 2002; 16: 935-964.
- Marr KA, Carter RA, Boeckh M, Martin P, Corey L. Invasive aspergillosis in allogeneic stem cell transplant recipients: changes in epidemiology and risk factors. *Blood*. 2002; 100: 4.358-4.366.
- Jantunen E, Ruutu P, Niskanen L, Volin L, Parkkali T, Koukila-Kähkölä P, et al. Incidence and risk factors for invasive fungal infections in allogeneic BMT recipients. *Bone Marrow Transplant*. 1997; 19: 801-808.
- Caillot D, Couaillier JF, Bernard A, Casasnovas O, Denning DW, Mannone L, et al. Increasing volume and changing characteristics of invasive pulmonary aspergillosis on sequential thoracic computed tomography scans in patients with neutropenia. *J Clin Oncol*. 2001; 19: 253-259.
- Hamacher J, Spiliopoulos A, Kurt AM, Nicod LP. Pre-emptive therapy with azoles in lung transplant patients. *Geneva Lung Transplantation Group*. *Eur Respir J*. 1999; 13: 180-186.
- Abbas J, Bodey GP, Hanna HA, Mardani M, Grgawy E, Abi-Said D, et al. Candida krusei fungemia. An escalating serious infection in immunocompromised patients. *Arch Intern Med*. 2000; 160: 2.659-2.564.
- Wendt CH. Community respiratory viruses: organ transplant recipients. *Am J Med*. 1997; 102: 31-36.
- Goodrich J. A comparison of cytomegalovirus and community respiratory viruses in immunocompromised patients. *Am J Med*. 1997; 102: 37-41.
- Thomas CF Jr, Limper AH. *Pneumocystis pneumonia: clinical presentation and diagnosis in patients with and without acquired immune deficiency syndrome*. *Semin Respir Infect*. 1998; 13: 289-295.
- Limper AH, Offord KP, Smith TF, Martin WJ 2nd. *Pneumocystis carinii pneumonia: differences in lung parasite number and inflammation in patients with and without AIDS*. *Am Rev Respir Dis*. 1989; 140: 1.204-1.209.
- Singh N, Paterson DL. *Mycobacterium tuberculosis infection in solid-organ transplant recipients: impact and implications for management*. *Clin Infect Dis*. 1998; 27: 1.266-1.277.
- Crawford SW. Noninfectious lung disease in the immunocompromised host. *Respiration*. 1999; 66: 385-395.
- Kurshid I, Anderson LC. Noninfectious pulmonary complications after bone marrow transplantation. *Posgrad Med J*. 2002; 78: 257-262.
- Hummel M, Rudert S, Hof H, Hehlmann R, Buchheidt D. Diagnostic yield of bronchoscopy with bronchoalveolar lavage in febrile patients with hematologic malignancies and pulmonary infiltrates. *Ann Hematol*. 2008; 87: 291-297.
- Jain P, Sandur S, Meli Y, Arroliga AC, Stoller JK, Mehta AC. Role of flexible bronchoscopy in immunocompromised patients with lung infiltrates. *Chest*. 2004; 125(2): 712-722.
- Efrati O, Sadeh-Gornik U, Modan-Moses D, Barak A, Szeinberg A, Vardi A, et al. Flexible bronchoscopy and bronchoalveolar lavage in pediatric patients with lung disease. *Pediatr Crit Care Med*. 2009; 10(1): 80-84.
- Mulabecirovic A, Gaulhofer P, Auner HW, Popper H, Krause R, Hesse C, et al. Pulmonary infiltrates in patients with haematologic malignancies: transbronchial lung biopsy increases the diagnostic

- yield with respect to neoplastic infiltrates and toxic pneumonitis. *Ann Hematol.* 2004; 83: 420-422.
26. Stefanutti D, Morais L, Fournet JC, Jan D, Casanova JL, Scheinmann P, et al. Value of open lung biopsy in immunocompromised children. *J Pediatr.* 2000; 137: 165-171.
27. 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: 723-729.
28. Weill D, McGiffin DC, Zorn GL Jr, Alexander CB, Early LJ, Kirklin JK, et al. The utility of open lung biopsy following lung transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2000; 19: 852-857.
29. Kancherla BS, Dishop MK, Rothenberg SS, Fan LL. Diffuse pulmonary infiltrates in an immunocompromised patient. *J Allergy Clin Immunol.* 2008; 121: 540-542.
30. Cahill AM, Baskin KM, Kaye RD, Fitz CR, Towbin RB. CT-guided percutaneous lung biopsy in children. *J Vasc Interv Radiol.* 2004; 9: 955-960.
31. Bochennek K, Abolmaali N, Wittekindt B, Schwabe D, Klingebiel T, Lehrnbecher T. Diagnostic approaches for immunocompromised paediatric patients with pulmonary infiltrates. *Clin Microbiol Infect.* 2006; 12: 199-201.
32. Furuya ME, González-Martínez F, Vargas MH, Miranda-Novales MG, Bernáldez-Ríos R, Zúñiga-Vázquez G. Guidelines for diagnosis and treating pulmonary infiltrates in children with acute leukaemia: impact of timely decisions. *Acta Paediatr.* 2008; 97(7): 928-934.
33. Ibrahim EH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ, Kollef MH. The influence of inadequate antimicrobial treatment of bloodstream infections on patient outcomes in the ICU setting. *Chest.* 2000; 118: 146-155.
34. Antonelli M, Conti G, Bufl M, Costa MG, Lappa A, Rocco M, et al. Noninvasive ventilation for treatment of acute respiratory failure in patients undergoing solid organ transplantation: a randomized trial. *JAMA.* 2000; 283: 235-241.
35. Hilbert G, Gruson D, Vargas F, Valentino R, Gbikpi-Benissan G, Dupon M, et al. Noninvasive ventilation in immunosuppressed patients with pulmonary infiltrates, fever, and acute respiratory failure. *N Engl J Med.* 2001; 344: 481-487.