

BASES DE LA MEDICINA CLÍNICA

Unidad 1:
RESPIRATORIO

Tema 1.5:
COMPROMISO PULMONAR EN EL HUESPED INMUNODEPRIMIDO

Dra. Mariana Kahn
Dra. Sara Chernilo



INTRODUCCIÓN

En las últimas décadas la población de pacientes inmunodeprimidos ha aumentado en forma dramática. Esto es gracias a la amplia gama de esquemas de quimioterapia que ofrecen mejores expectativas de supervivencia a pacientes oncológicos, al desarrollo de las técnicas de trasplante de órgano, a la aparición del SIDA y a la mejoría de la supervivencia de los pacientes inmunodeprimidos afectados de enfermedades autoinmunes. Una característica de los pacientes inmunodeprimidos es su susceptibilidad a las infecciones con agentes que tienen poca virulencia para el huésped inmunocompetente, los llamados patógenos oportunistas.

A pesar de los avances en el desarrollo de esquemas de prevención y la disponibilidad de nuevos agentes antimicrobianos, las infecciones pulmonares son el sitio de origen más frecuente de infección invasiva en el huésped inmunodeprimido. La incidencia de infecciones pulmonares fúngicas ha aumentado en los individuos inmunocomprometidos a pesar de los avances en terapia y profilaxis anti fúngica.

Además de los patógenos oportunistas, los pacientes inmunodeprimidos están expuestos a enfermarse como consecuencia de los patógenos respiratorios habituales como *S. pneumoniae* y *M. tuberculosis*.

Los pacientes inmunodeprimidos presentan una amplia gama de enfermedades pulmonares no infecciosas, que pueden ser tumorales o no tumorales, algunas son propias de la condición que los ha conducido a la inmunodepresión como es la enfermedad injerto versus huésped y otras que pueden presentarse en la población general, como la enfermedad pulmonar inducida por drogas.

Esta población de pacientes presenta, hasta en aproximadamente el 20% de los casos, dos o más condiciones responsables del compromiso pulmonar en forma concomitante.

El tratamiento exitoso en este tipo de pacientes se basa fundamentalmente en el diagnóstico precoz y terapia específica de las infecciones. Muchas veces se debe recurrir a técnicas diagnósticas invasivas que permitan aislar el agente causal del compromiso pulmonar. Un diagnóstico específico evita la toxicidad inevitable de un tratamiento de amplio espectro.

Palabras clave: compromiso pulmonar, inmunodepresión, infección oportunista.

DESARROLLO

La incidencia y gravedad del compromiso pulmonar en el paciente inmunocomprometido varía dependiendo de las características del individuo afectado, tipo de inmunodepresión y exposición epidemiológica. La aspiración continúa siendo una fuente importante de infección pulmonar en este tipo de pacientes. En la tabla 1 se pueden apreciar los organismos asociados a infección en individuos con variados déficit inmunes.

Compromiso pulmonar de causa infecciosa

En general, las causas de compromiso pulmonar en pacientes inmunodeprimidos pueden dividirse en infecciosas y no infecciosas. Las causas infecciosas corresponden a la etiología más frecuente en casi todas las series publicadas. Establecer el origen infeccioso del compromiso pulmonar en este grupo de pacientes puede ser especialmente difícil por la ausencia de fiebre y leucocitosis asociadas al uso de esteroides y quimioterapia, la poca utilidad de los estudios serológicos y la amplia gama de diagnósticos diferenciales.

El espectro y la prevalencia de los distintos agentes infecciosos varían ampliamente según el tipo de inmunodepresión, uso de profilaxis específica, sitio de adquisición de la infección según sea ésta comunitaria o nosocomial. Las causas infecciosas son, aproximadamente: bacterias convencionales (37%), hongos (14%), virus (15%), *Pneumocystis jiroveci* (8%), *Nocardia asteroides* (7%), *Mycobacterium tuberculosis* (1%) e infecciones mixtas (20%).

Las infecciones bacterianas continúan siendo una causa frecuente de neumonía en pacientes inmunocomprometidos. Los pacientes transplantados o con SIDA están en riesgo de presentar infecciones bacterianas. Los pacientes con SIDA tienen un riesgo de neumonía bacteriana que es entre 10 y 100 veces superior al de la población general. El diagnóstico de infección bacteriana en la neumonía adquirida en la comunidad en este tipo de pacientes se basa en antecedentes epidemiológicos, cuadro clínico y radiológico y por este motivo muchos pacientes son tratados empíricamente. Aunque la causa de neumonía muchas veces es desconocida, en los casos en que se logró identificar algún patógeno el más frecuente fue *S. pneumoniae* seguido por *H. influenzae* y *S.aureus*. En pacientes con neumonía nosocomial son además patógenos potenciales los patógenos respiratorios nosocomiales como bacilos Gram negativos entéricos, *S. aureus* meticilino resistente (SAMR) y *P. aeruginosa*.

Legionella es un microorganismo que ocurre más frecuentemente en pacientes inmunodeprimidos. Los factores de riesgo más importantes para su desarrollo son el trasplante de órgano sólido y las dosis altas de esteroides y puede adquirirse tanto en la comunidad como en el hospital.

Rhodococcus equus es una bacteria inusual que no se consideró como patógeno pulmonar hasta la epidemia de SIDA. Este agente causa neumonía en pacientes con VIH y transplantados, generando una lesión pulmonar cavitada de crecimiento lento que puede confundirse con *M. tuberculosis*.

La clave para el diagnóstico de neumonía por *Pneumocystis jiroveci* (PCP) es un alto nivel de sospecha. El riesgo de este organismo en pacientes VIH se relaciona con el recuento de CD4. Un recuento de CD4 de menos de 200 células por mm³ se asocia con un aumento marcado en el riesgo de PCP. En pacientes con trasplante de órgano sólido el riesgo de PCP ocurre en los primeros seis meses de intensa inmunosupresión. Puede ocurrir neumonía después de seis meses especialmente en aquellos pacientes que son tratados intensamente por un posible rechazo agudo. Los niveles de CD4 constituyen un reflejo del riesgo de PCP. El uso de terapia profiláctica anti *Pneumocystis jiroveci* reduce significativamente el riesgo de neumonía por este agente. La PCP en pacientes con SIDA tiene una evolución subaguda, con síntomas que persisten por varias semanas, se asocia a síntomas constitucionales como baja de peso y

fiebre prolongada, mientras que en pacientes sin SIDA suele tener una evolución aguda, más fulminante. Son orientadores de esta condición la tos no productiva y la disnea, también el aumento de la LDH y la hipoxemia, especialmente con ejercicio. Lo más característico en la radiografía de tórax es la presencia de opacidades difusas bilaterales, quistes de paredes delgadas o el neumotórax que sugieren fuertemente la posibilidad de PCP.

Las infecciones pulmonares por hongos constituyen un gran problema en los pacientes neutropénicos, en aquéllos con trasplante de órgano sólido y en algunos con infección por VIH avanzada. *Cryptococcus neoformans* es la infección sistémica por hongos más frecuente en los pacientes con infección por VIH siendo el sistema nervioso central el órgano más comprometido. Las manifestaciones de la criptococosis pulmonar son variables e incluyen cavitaciones y derrame pleural.

La aspergilosis es una infección fúngica común y a menudo mortal en algunos grupos de pacientes inmunodeprimidos. Los principales factores de riesgo para su desarrollo son la neutropenia, especialmente si ésta dura más de tres semanas, el trasplante de médula ósea o pulmón, el uso prolongado de esteroides en dosis altas, las enfermedades malignas hematológicas, especialmente leucemias, el uso de drogas citotóxicas y el SIDA, especialmente si cursa con recuentos de linfocitos CD4 bajos. Todos estos pacientes desarrollan una forma especialmente letal de aspergilosis llamada aspergilosis pulmonar invasiva, situación en la cual hay invasión vascular por el hongo y subsecuente diseminación hematógena. Aquéllos con trasplante pulmonar pueden presentar además aspergilosis traqueobronquial. Típicamente existe ulceración mucosa profunda y evidencia histológica de invasión tisular por *Aspergillus*. La mortalidad por aspergilosis pulmonar invasiva es muy alta, por lo que ante la sospecha debe iniciarse tratamiento específico. Ver figura 1.

Una infección fúngica menos frecuente es la mucormicosis la cual produce invasión tisular directa sobre todo en pulmón y cavidades perinasales. La mortalidad es alta y su tratamiento requiere de resecciones quirúrgicas amplias.

Dentro de las infecciones virales, los virus del grupo herpes juegan un importante papel en los pacientes inmunocomprometidos. Este tipo de virus causa infecciones locales, generalizadas y transformación maligna de las células a largo plazo.

En los últimos años se ha evidenciado el papel del virus de Epstein-Barr en el desarrollo de linfoma en pacientes inmunodeprimidos. El virus herpes humano 8 se asocia a Sarcoma de Kaposi. Este tumor tiene una prevalencia aumentada en 100 veces en la población inmunodeprimida. En adultos inmunocomprometidos, la neumonía por virus varicela zoster constituye una complicación común y seria de la infección por varicela. La neumonía por varicela se manifiesta unos pocos días después del inicio del exantema con tos, disnea, fiebre y ocasionalmente dolor pleurítico. Su mortalidad es baja cuando el tratamiento se realiza precozmente.

La infección sintomática por citomegalovirus (CMV) es rara en individuos inmunocompetentes, pero constituye una de las infecciones oportunistas más importantes en los pacientes inmunocomprometidos. Al igual que otros virus del grupo herpes, el CMV permanece latente luego de la infección primaria y su

reactivación es común con el uso de inmunosupresores después de un trasplante o si el sistema inmunológico está impedido como en la infección por VIH. Es importante diferenciar entre infección por CMV y enfermedad por CMV. El diagnóstico clínico de neumonía por CMV se sospecha ante la presencia de hipoxemia y opacidades difusas en la radiografía de tórax y se confirma histológicamente demostrando células citomegálicas asociadas a reacción inflamatoria y destrucción tisular.

Los pacientes inmunodeprimidos infectados con los virus influenza y parainfluenza pueden desarrollar síntomas que van desde sólo compromiso respiratorio superior a sepsis y síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) con considerable mortalidad. El rinovirus afecta tanto a pacientes neutropénicos como a aquéllos no leucopénicos. El virus respiratorio sincicial (VRS) produce neumonía grave en los pacientes inmunocomprometidos con opacidades bilateral en la radiografía de tórax, pudiendo evolucionar al distrés. La mayoría de las infecciones por VRS ocurren en invierno y primavera. La neumonía por adenovirus se asocia también a una alta mortalidad.

En áreas donde la tuberculosis es endémica, hasta 50% de los pacientes inmunodeprimidos enfermará de tuberculosis. En áreas de baja prevalencia de tuberculosis, las micobacterias no tuberculosas son más prevalentes. La causa de inmunodepresión que más frecuentemente se asocia a enfermedad pulmonar o diseminada por micobacterias es el SIDA. En Chile, los pacientes VIH (+) representan no más del 1% del universo de los pacientes con tuberculosis. Otras condiciones que con menos frecuencia se complican de compromiso pulmonar por micobacterias son pacientes inmunodeprimidos con síndromes linfoproliferativos, leucemia, aquéllos que reciben prednisona en dosis mayores a 20 mg al día, y raramente los trasplantados; en estos últimos la incidencia varía de 0,1 a 5,5% dependiendo del país de la comunicación. Tras la introducción de las drogas inhibidoras del factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa) se ha observado un riesgo aumentado de estos pacientes de desarrollar tuberculosis. Los pacientes inmunodeprimidos pueden cursar con formas atípicas de presentación de la tuberculosis, predominando las formas miliares, formas neumónicas, compromiso ganglionar y compromiso de los lóbulos inferiores.

Dentro de las micobacterias no tuberculosas el *Mycobacterium avium complex* (MAC) que incluye a dos tipos distintos de micobacterias no tuberculosas difíciles de diferenciar (*Mycobacterium avium* y *Mycobacterium intracellulare*) causa enfermedad diseminada en huéspedes gravemente inmunocomprometidos. El factor de riesgo principal para desarrollar enfermedad diseminada por MAC es presentar un recuento de linfocitos CD4 inferior a 50 células por mm³. La enfermedad diseminada por MAC era la forma más frecuente de enfermedad por micobacterias en pacientes con SIDA en Estados Unidos antes del advenimiento de las terapias anti retrovirales de alta actividad; en esa época el 30% de los pacientes con SIDA desarrollaba esta enfermedad en algún momento de su evolución. Con las terapias actuales las cifras han caído al 2%. Clínicamente se presenta como un cuadro de fiebre de origen desconocido, que cursa con acentuada baja de peso y compromiso del estado general, a menudo diarrea y anemia. Al examen físico suele haber hepatoesplenomegalia y poliadenopatías.

Todas las micobacteriosis se diagnostican con cultivos, ya sea de muestras respiratorias, hemocultivos, cultivos de aspirados de médula ósea, líquido céfalo raquídeo o cultivos de cualquier lesión al alcance de tomar muestra. Los cultivos convencionales en el medio de Lowenstein Jensen o con métodos rápidos radiométricos como BACTEC o no radiométricos como MGIT (mycobacterial growth indicator tube) permiten tanto la identificación de la especie como el estudio de la sensibilidad a las drogas anti tuberculosas.

Compromiso pulmonar de causa no infecciosa

Las causas no infecciosas de compromiso pulmonar en los pacientes inmunodeprimidos pueden dividirse en tumorales y no tumorales. Las causas de daño pulmonar no tumoral incluyen múltiples etiologías que se presentan habitualmente como opacidades pulmonares difusas en la radiografía de tórax y tomografía axial computarizada (TAC) de tórax. Las complicaciones pulmonares en el paciente inmunocomprometido pueden ser agudas o crónicas. Los síntomas y signos de las opacidades pulmonares pueden variar de mínimos a falla respiratoria grave.

El daño pulmonar por radiación se presenta como un espectro de injurias que se observa en pacientes que han recibido radioterapia torácica como tratamiento para el cáncer pulmonar, cáncer de mama y enfermedades hematológicas malignas. La magnitud de la injuria pulmonar asociada a radioterapia se relaciona principalmente con el volumen de parénquima pulmonar irradiado y dosis de radiación recibida. Clínicamente se reconocen dos formas clásicas de presentación. Una es la neumonitis actínica o neumonía actínica aguda que se presenta entre tres y doce semanas posterior a la radioterapia con síntomas insidiosos que incluyen compromiso del estado general y baja de peso, tos no productiva, disnea, fiebre, dolor pleurítico o subesternal. En la radiografía de tórax y/o TAC se observan opacidades delimitadas a la zona de la irradiación. Esta neumonitis actínica puede no resolverse y evolucionar hacia la fibrosis actínica, con disminución de volumen acentuada y bronquiectasias por tracción, situación que se estabiliza a los 12 a 15 meses. Excepcionalmente se describe compromiso pulmonar alejado de las zonas de irradiación que correspondería a manifestaciones de hipersensibilidad a la radioterapia y que histológicamente corresponden a bronquiolitis obliterante con neumonía en organización (BOOP). No existen terapias probadas para la fibrosis por radiación y tampoco hay estudios controlados prospectivos que evalúen la eficacia de los tratamientos para la neumonía por radiación. A pesar de ello muchos expertos recomiendan el uso de esteroides en pacientes sintomáticos.

Existen muchos agentes utilizados en el tratamiento de neoplasias malignas que se asocian a daño pulmonar por drogas (tabla 2). El diagnóstico de toxicidad pulmonar por drogas es usualmente clínico y de exclusión. En los pacientes con historia de exposición a drogas y enfermedad pulmonar se utiliza el lavado broncoalveolar (LBA) para descartar infección, mientras que la biopsia transbronquial (BTB) puede ser útil para descartar compromiso pulmonar tumoral ya que los hallazgos histológicos y citológicos del daño pulmonar por drogas son inespecíficos. El tratamiento inicial consiste en la suspensión de la droga. Se recomienda una prueba terapéutica con prednisona en dosis de 1mg/kg/día en pacientes sintomáticos.

El síndrome de hemorragia alveolar (SHA) es especialmente frecuente en pacientes con trasplante de células madre, también en aquellos portadores de neoplasias malignas hematológicas y trasplante de órgano sólido. Puede ser secundario a causa infecciosa ya sea bacteriana, viral o fúngica, coagulopatía especialmente si el recuento plaquetario se ubica por debajo de 20.000 por mm^3 , disfunción del ventrículo izquierdo, enfermedad injerto versus huésped, radioterapia o drogas. Dentro de las últimas destacan como causantes de SHA los medios de contraste yodados, metotrexato, nitrofurantoína, propiltiouracilo y carbamazepina.

Se presenta radiográficamente como opacidades focales o difusas. Clínicamente el paciente se ve menos comprometido de lo que se esperaría por el grado de extensión del compromiso pulmonar radiológico. La hemoptisis está presente en menos de la mitad de los casos. Los signos y síntomas demostrados por el paciente se relacionan la mayoría de las veces con la causa responsable de la hemorragia. El LBA puede ser diagnóstico al demostrar un lavado progresivamente más hemorrágico en alícuotas sucesivas y/o un recuento de macrófagos cargados con hemosiderina mayor al 20%. El pronóstico se relaciona más con la causa del sangrado que con la hemorragia por sí misma.

En promedio, la sobrevida luego de un trasplante pulmonar (o corazón-pulmón) alcanza cerca del 50% a 5 años. Las infecciones son las responsables de casi un tercio de las muertes en los primeros tres meses, mientras que el rechazo es la causa tardía más frecuente. Existen varias complicaciones pulmonares no infecciosas luego del trasplante pulmonar. Éstas incluyen condiciones que provocan compromiso pulmonar difuso como el rechazo agudo y crónico, la disfunción precoz del órgano transplantado (llamado también edema de reperfusión o respuesta de reimplantación) y desórdenes localizados como dehiscencias y estenosis de las suturas. La disfunción precoz del órgano transplantado es común en los primeros días luego del trasplante. Se desarrollan opacidades pulmonares e hipoxemia en el 15-35% de los pacientes. El rechazo pulmonar agudo es raro en los primeros cinco días luego del trasplante y la neumonía por CMV poco frecuente en las primeras dos semanas. De esta manera, el diagnóstico de disfunción precoz del órgano transplantado se establece en muchos casos sólo por la presentación clínica. El tratamiento es sólo de soporte. El rechazo agudo es mediado principalmente por linfocitos T helper. La mayoría de los pacientes experimenta por lo menos un episodio durante el primer año a pesar de la terapia inmunosupresora. La presentación clínica es inespecífica con tos, fiebre baja, disnea y crepitaciones. El tratamiento comprende altas dosis de corticoesteroides.

El rechazo crónico constituye un síndrome caracterizado por obstrucción del flujo aéreo y bronquiolitis conocido como síndrome de bronquiolitis obliterante (SBO). La incidencia de SBO aumenta con el número de episodios de rechazo agudo. El inicio es usualmente insidioso con tos y disnea. La gravedad se define según la disminución del VEF₁ con respecto al valor basal. El diagnóstico es difícil y se basa esencialmente en la espirometría y la información clínica. Las BTB permiten confirmar el diagnóstico en más del 70% de los casos; además, permiten excluir otras causas de compromiso pulmonar en el resto. A pesar del tratamiento intensivo con agentes inmunosupresores el curso clínico irremediamente es progresivo con una sobrevida media de 50% a los tres años del diagnóstico.

Otras causas de compromiso pulmonar de relativa frecuencia, de causa distinta a la infecciosa y tumoral en los paciente inmunodeprimidos son: edema pulmonar agudo cardiogénico, tromboembolismo pulmonar, SDRA, BOOP/COP (neumonía en organización criptogénica), proteinosis alveolar y sarcoidosis.

El compromiso tumoral en el tórax, en pacientes inmunocomprometidos, se puede dividir en tumores primarios (recidivas y no recidivas) y extensión del tumor primario (metástasis, linfangitis, derrame pleural neoplásico, compromiso mediastínico y compromiso endobronquial). El riesgo de malignidad está aumentado en la mayoría de los tipos de déficit inmune, incluyendo los trastornos congénitos, SIDA y uso de drogas (esteroides, inmunosupresores, quimioterapia y radioterapia). Los tumores que con mayor frecuencia producen compromiso pulmonar en el paciente inmunodeprimido son: el sarcoma de Kaposi (SK) y el linfoma no-Hodgkin (LNH). Otros tumores menos frecuentes lo constituyen la enfermedad de Hodgkin (EH) y el carcinoma broncogénico (CB).

Existen dos variedades clínicas de SK descritos en pacientes inmunodeprimidos: el SK iatrogénico (pacientes transplantados) y el SK epidémico que ocurre típicamente en hombres jóvenes bisexuales u homosexuales con VIH. El SK compromete principalmente la piel, especialmente las extremidades inferiores. Las lesiones varían de color entre rojo y morado y pueden ser maculares, papulares, nodulares o formar placas. Las lesiones cutáneas del SK iatrogénico progresan menos frecuentemente a una extensión diseminada multifocal con compromiso mucoso que el SK epidémico. El compromiso visceral también es más frecuente en el SK epidémico. Pueden comprometerse todos los órganos, pero los más frecuentemente comprometidos son los linfonodos, tracto gastrointestinal y el pulmón. El SK es el tumor más frecuente en los pacientes con SIDA. El SK pulmonar es generalmente insidioso en su presentación. Evoluciona con un cuadro de evolución subaguda de tos, disnea y fiebre. Puede acompañarse de hemoptisis y evolucionar con hipoxemia e insuficiencia respiratoria. La radiografía de tórax puede ser

normal en el 5-20% de los casos, especialmente en los inicios del cuadro; frecuentemente muestra anomalías parenquimatosas difusas en dos patrones: densidades perihiliares lineales u opacidades nodulares únicas o múltiples que pueden coalescer. La mayoría de los pacientes presentan una asociación de estos dos patrones radiológicos que es altamente sospechosa de SK pulmonar. En muchos casos la fibrobroncoscopia demuestra la presencia de lesiones endobronquiales en “grano de uva negra” que son características. De todos modos el LBA es fundamental para excluir o confirmar condiciones infecciosas concomitantes.

El tratamiento consiste en modificadores de la respuesta inmune, quimioterapia y en menor medida radioterapia. Las drogas más utilizadas son la combinación de adriamicina, bleomicina y vincristina y en el último tiempo taxol y doxorubicina liposomal.

El LNH puede ocurrir en pacientes inmunocomprometidos en cualquier estadio de su enfermedad, pero se diferencia en varios aspectos del LNH en pacientes inmunocompetentes. La mayoría son linfomas de alto grado o intermedios de células B y menos del 10% son linfomas de bajo grado de células B, células T, no B o no T. Frecuentemente comprometen sitios extra nodales. Los pacientes VIH tienen 60-150 veces más riesgo de presentar LNH. En el pulmón se presentan como nódulos, únicos o múltiples que evolucionan hacia masas, que pueden cavitarse. El diagnóstico es difícil, muchas veces la BTB es insuficiente, requiriéndose de una biopsia pulmonar quirúrgica para el diagnóstico. El LNH asociado a SIDA es el segundo tumor más frecuente en estos pacientes después del SK y su frecuencia aumenta a medida que progresa la inmunodepresión.

El riesgo de EH en los pacientes con SIDA está aumentado en ocho veces, pero aún no se considera como una condición definitoria de SIDA. El compromiso pulmonar en la radiografía de tórax se observa como nódulos, masas u opacidades alveolares con o sin adenopatías hiliares o mediastínicas. En los pacientes VIH la EH está frecuentemente asociada a factores pronósticos desfavorables como síntomas B, estadio avanzado al diagnóstico y subtipos histológicos desfavorables.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se basa en una alta sospecha clínica, anamnesis, examen físico, imágenes, exámenes de laboratorio y otros exámenes más específicos.

Los antecedentes clínicos del paciente como el tipo de inmunodepresión pueden orientar a la etiología, así como el tiempo de evolución, el lugar geográfico o época del año, las características radiológicas y topográficas de las opacidades pulmonares y el lugar de inicio del cuadro clínico ya sea éste extrahospitalario o intrahospitalario (*S. aureus*, *P. aeruginosa*, Gram negativos y hongos). Los síntomas en general son inespecíficos. En el caso de un cuadro de inicio agudo (≤ 24 horas) se sospechan neumonía bacteriana o viral (CMV), edema pulmonar, SHA, tromboembolismo pulmonar o SDRA. En el caso de un cuadro subagudo (varios días a pocas semanas) se sospechan hongos (*Pneumocystis jiroveci*, *Aspergillus*), bacterias (*Nocardia*, *Legionella*), virus (CMV), compromiso pulmonar por drogas y BOOP/COP. En el caso de un cuadro crónico (varias semanas) se sospechan malignidad, micobacterias, hongos, radioterapia y drogas. Con respecto al examen físico la ausencia de compromiso extrapulmonar orienta a *Pneumocystis jiroveci*; el shock se asocia a etiología bacteriana; los signos congestivos, el

galope y la cardiomegalia a edema pulmonar agudo cardiogénico; el compromiso cutáneo a virus herpes simple, virus varicela zoster, SK; las lesiones cutáneas necróticas orientan a *P. aeruginosa*, Gram negativos, micobacterias y hongos y en el caso de abscesos cutáneos se deben considerar *S. aureus* y *Nocardia* (ver figura 2). El compromiso del sistema nervioso central se debe en general a *Cryptococcus*, micobacterias, *H. influenzae*, virus varicela zoster y CMV.

El hemograma permite determinar el grado de inmunodepresión. El recuento de subpoblaciones linfocitarias es muy orientador de la magnitud de la inmunodepresión y es especialmente útil en pacientes con SIDA. La LDH es muy sensible, pero poco específica para el diagnóstico de *Pneumocystis jiroveci*. La determinación de antígenos se utiliza para *Legionella* y *S. pneumoniae* (antígeno urinario), virus respiratorios (hisopado faríngeo), CMV (transplantados) y *Aspergillus* (galactomanano). La hipoxemia grave en los gases en sangre arterial es indicadora de infección bacteriana, viral, *Pneumocystis jiroveci* o distrés.

En el esputo se pueden realizar tinciones de Gram y cultivos de bacterias que permiten identificar ocasionalmente los patógenos respiratorios habituales de la comunidad y que son muy eficientes para aislar bacilos Gram (-) y *S. aureus*. También se pueden realizar tinciones y cultivos específicos para hongos en el esputo. Siempre debe solicitarse baciloscopía y cultivo de micobacterias en las muestras de esputo. No se debe olvidar la toma de hemocultivos para micobacterias, bacterias y hongos. El rendimiento de los hemocultivos en pacientes inmunodeprimidos con neumonía es mayor que en los inmunocompetentes. En pacientes con SIDA la bacteremia se describe hasta en el 50% de las neumonías neumocócicas. En general, se sugiere cultivar todo lo cultivable (orina, pústulas, catéteres, líquido céfalo raquídeo, aspirado de médula ósea, etc.). El esputo inducido tiene alto rendimiento para identificar *Pneumocystis jiroveci* en pacientes VIH (+) y escaso rendimiento en pacientes VIH (-) y se utiliza también en la toma de baciloscopías ante sospecha de tuberculosis si el paciente no expectora.

La radiografía de tórax forma parte del examen físico y es indispensable. Muchas veces orienta a la etiología dependiendo del patrón de compromiso radiológico (tabla 3). No debe olvidarse que los pacientes neutropénicos muchas veces presentan cuadros de neumonía sin condensación visible en la radiografía de tórax. La radiografía de tórax es un buen examen inicial; pero no es específica, sin embargo, es de extremada utilidad para monitorizar la evolución de la enfermedad y la respuesta al tratamiento.

La TAC de tórax es de enorme utilidad ya que identifica claramente el patrón de compromiso y la extensión de las lesiones pulmonares, facilita procedimientos diagnósticos invasivos como BTB y punción percutánea, detecta compromiso pulmonar en pacientes con radiografía de tórax normal, es diagnóstica en los casos de tromboembolismo pulmonar, es muy sugerente en aspergilosis invasiva (signo del halo), linfangitis carcinomatosa y SK. Podría no ser necesaria en los casos típicos de neumonía bacteriana o PCP.

La broncoscopía juega un rol fundamental en el estudio de los infiltrados pulmonares en pacientes inmunodeprimidos. El LBA y las BTB son los procedimientos de mayor utilidad en esta población y en conjunto tienen un rendimiento de alrededor de 70%. La sensibilidad del procedimiento es alrededor de 90 % para el diagnóstico de causas infecciosas de opacidades pulmonares y disminuye a un 40% en las otras

etiologías. Es destacable que el valor predictivo negativo para el origen infeccioso de los infiltrados es de 94%.

A pesar que estos pacientes son a menudo neutropénicos, trombocitopénicos e hipoxémicos, la incidencia de complicaciones asociadas a estos procedimientos no es significativamente diferente del resto de la población y en ellos, las ventajas asociadas a un diagnóstico preciso, que permiten terapias focalizadas, sobrepasan con creces los inconvenientes asociados al procedimiento.

Durante la fibrobroncoscopia (FBC) se puede realizar LBA y en las muestras así obtenidas realizar tinciones específicas y cultivos para hongos, bacterias, micobacterias y *Pneumocystis jiroveci* (figura 3). En la tabla 4 se observa un listado con los agentes que se pueden aislar mediante esta técnica y su significado patogénico. Además, permite realizar reacciones en cadena de la polimerasa (PCR) para agentes específicos. Se utiliza también para determinar recuentos celulares e identificación de poblaciones celulares, identificar células neoplásicas, buscar macrófagos cargados con hemosiderina, realizar citometría de flujo en los casos de malignidad e identificar antígenos específicos (*Cryptococcus*, CMV, *Pneumocystis jiroveci* y *Aspergillus*). El LBA puede ser diagnóstico en la hemorragia alveolar, eosinofilia pulmonares y proteinosis alveolar. Es el gold standard para el diagnóstico de PCP en pacientes VIH (+) pues tiene una sensibilidad cercana al 90%.

Mediante la FBC se puede realizar BTB que tienen una sensibilidad sobre el 70% para identificar las condiciones que se señalan en la tabla 5.

La biopsia o aspiración percutánea con aguja se utiliza en la investigación de nódulos y masas pulmonares periféricas y puede realizarse bajo visión radioscópica o guiada por TAC. Está indicada en el estudio de aquellas lesiones no accesibles mediante FBC o en centros experimentados en este procedimiento.

Ante pacientes con estudio fibrobroncoscópico negativo y que fracasan a tratamientos empíricos se puede optar por realizar una biopsia pulmonar quirúrgica o bien repetir la FBC con BTB. La biopsia pulmonar quirúrgica se puede realizar mediante VATS (cirugía toracoscópica asistida por video) o mediante una toracotomía, sin embargo, esta opción se asocia a un cambio de terapia en menos de 50% y no se ha asociado a una mejoría de la supervivencia de los pacientes.

TRATAMIENTO

En todos los casos realizar manejo de la hipoxemia como se señala en el capítulo específico.

El tratamiento debería ser según la etiología, la que a menudo no está disponible al momento de iniciar el tratamiento. Es importante recordar que en esta población de pacientes, no es infrecuente que coexistan una o varias causas de compromiso pulmonar, situación que es necesario aclarar con los procedimientos apropiados.

En la tabla 6 se sugiere un algoritmo para el estudio y tratamiento de estos pacientes, basado en las características radiológicas del compromiso pulmonar.

Para pacientes con neumonía comunitaria que cursan con imágenes de consolidación en la radiografía de tórax y que no presentan criterios para ingreso a una unidad de cuidados intensivos se puede iniciar tratamiento con un antibiótico beta-lactámico asociado a un macrólido o bien una fluoroquinolona y observar la evolución. A las 72 horas, teniendo en la mano el resultado de los estudios no invasivos solicitados se puede cambiar a un esquema según el agente aislado. Si la respuesta es satisfactoria y no se ha aislado un agente, mantener el tratamiento por 10 a 14 días. Si a las 72 horas las condiciones no mejoran, realizar procedimientos diagnósticos según se muestra en la tabla 6.

En pacientes con neumonía comunitaria con criterios de gravedad, que deban ingresar a una unidad de cuidados intensivos se sugieren al menos tres posibilidades:

- Antibiótico beta-lactámico + azitromicina o fluoroquinolona.

o

- Beta-lactámico con actividad antineumocócica y antipseudomónica (como cefoperazona, ceftazidima) asociado a ciprofloxacino o levofloxacino (750 mg/día).

o

- Beta-lactámico + aminoglicósido + azitromicina o bien beta-lactámico + aminoglicósido + quinolona con acción antineumocócica.

Ante la sospecha de SAMR agregar vancomicina.

Ante la sospecha de PCP puede iniciarse el tratamiento específico, y confirmar el diagnóstico mediante esputo inducido o LBA posteriormente, ya que el tratamiento no negativiza los procedimientos diagnósticos. No olvidar adicionar esteroides si PaO₂ es menor a 70 mm de Hg. Aunque existe abundante evidencia que justifica su uso en pacientes VIH (+), no ocurre lo mismo en pacientes VIH (-), donde se usan en forma empírica, hasta que nuevos estudios confirmen o descarten su uso.

Aunque la gravedad de estos pacientes justifica iniciar tratamientos empíricos contra CMV y hongos, estos diagnósticos deben confirmarse o descartarse a la brevedad con los procedimientos apropiados.

El tratamiento anti tuberculoso rara vez está indicado sin diagnóstico de certeza. El tratamiento específico según etiología se puede apreciar en la tabla 7.

PREVENCIÓN

Hay una amplia gama de esquemas de prevención de las infecciones en el huésped inmunodeprimido que son de demostrada utilidad, se describen en la tabla 8.

CONCLUSIONES

El espectro de pacientes inmunocomprometidos es amplio y se encuentra en continuo desarrollo. Estos pacientes pueden presentar una amplia gama de enfermedades pulmonares cuyo origen puede ser infeccioso o no infeccioso. Al momento de hacer el diagnóstico diferencial de las causas de compromiso pulmonar en el paciente inmunodeprimido deben tenerse en cuenta tanto los patógenos primarios como los oportunistas al igual que otras causas. El diagnóstico se basa en los antecedentes clínicos del paciente, imágenes y cultivos y muchas veces deben realizarse procedimientos invasivos para poder certificar un diagnóstico. El tratamiento es específico según el agente causal del compromiso pulmonar. No deben olvidarse las medidas de prevención específicas que son especialmente útiles en poblaciones de riesgo.

Tabla 1: organismos asociados a infección y compromiso pulmonar en individuos con variados déficit inmunes.

Déficit inmune	Causas comunes	Organismos
Neutropenia	Quimioterapia Leucemia SIDA Síndrome de Felty Infecciones virales	Bacilos Gram negativos (entéricos y no entéricos) <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Staphylococcus coagulasa</i> negativos <i>Streptococcus</i> Hongos (<i>Aspergillus</i> spp., <i>Cándida</i> spp.)
Quimiotaxis de neutrófilos	Diabetes mellitus Cirrosis, alcoholismo Uremia Enfermedad de Hodgkin Trauma, quemaduras Síndrome del leucocito perezoso	<i>S. aureus</i> <i>Cándida</i> spp. <i>Streptococcus</i> Hongos zigomicetos (mucor)
Fagocitosis de neutrófilos	Enfermedades granulomatosas crónicas Déficit de mieloperoxidasa	<i>S. aureus</i> <i>Escherichia coli</i> Hongos (<i>Aspergillus</i> spp., <i>Cándida</i> spp.)
Déficit de linfocitos T	VIH/SIDA Linfoma Quimioterapia Transplante Corticoides Infección viral	Virus (virus herpes latente, virus respiratorios) Bacterias intracelulares (<i>Legionella</i> , micobacterias) <i>Nocardia</i> spp. Hongos (<i>Pneumocystis jiroveci</i> , <i>Cryptococcus</i> , <i>Histoplasma</i>)

		Parásitos
Déficit de linfocitos B	Mieloma múltiple Leucemia aguda Quemaduras Congénito Drogas (terapia anti células B, azatioprina, micofenolato) Enteropatías Plasmaféresis Corticoides	Bacterias capsuladas (neumococo, <i>Haemophilus influenzae</i>)
Bazo	Esplenectomía Cirrosis Anemia de células falciformes	Bacterias capsuladas (neumococo, <i>H. influenzae</i>)
Complemento	Déficit congénito/adquirido	<i>S. aureus</i> Bacterias capsuladas (neumococo, <i>Haemophilus influenzae</i>)

Tabla 2: agentes quimioterapéuticos utilizados a menudo en el paciente inmunodeprimido asociados a posible daño pulmonar (ver www.pneumotox.com)

Antibióticos citotóxicos	Bleomicina Mitomicina Dactinomicina
Agentes alquilantes	Ciclofosfamida Busulfán Clorambucil Ifosfamida
Antimetabolitos	Metotrexato Fludarabina Azatioprina Citosina arabinósido
Nitrosoureas	Carmustina Lomustina Semustina
Misceláneos	Doxorrubicina Procarbazona Alcaloides de la vinca Taxanos (paclitaxel y docetaxel)

Tabla 3: patrón de compromiso pulmonar en la radiografía de tórax y probable etiología asociada

Patrón de compromiso radiológico	Etiología
Normal	Neumonía bacteriana en neutropénico <i>Pneumocystis jiroveci</i>
Condensación lobar o segmentaria	Neumonía bacteriana Infarto pulmonar Micobacterias Hemorragia alveolar Hongos Linfoma
Opacidades difusas	SDRA <i>Pneumocystis jiroveci</i> Edema pulmonar agudo BOOP /COP Sarcoma de Kaposi Linfangitis carcinomatosa Hemorragia alveolar CMV y otros virus Drogas Radioterapia LIP, NSIP
Opacidades nodulares	Micobacterias Embolías sépticas <i>Aspergillus</i> <i>Nocardia</i> <i>Rhodococcus</i> CMV <i>Pneumocystis jiroveci</i> Metástasis <i>Rhodococcus</i> Linfoma
Derrame pleural asociado	Neumonía bacteriana con derrame paraneumónico Edema pulmonar agudo Kaposi Neoplasias Micobacterias Tromboembolismo pulmonar

LIP: neumonía intersticial linfocítica. NSIP: neumonía intersticial no específica.

Tabla 4: agentes infecciosos aislados en LBA y su significado clínico

Diagnóstico de infección si se identifica el organismo	Colonización por el organismo posible
<i>Pneumocystis jirovecii</i>	Bacterias
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Cándida
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	<i>Aspergillus</i>
<i>Cryptococcus neoformans</i>	Micobacterias atípicas
<i>Toxoplasma gondii</i>	Herpes
<i>Histoplasma capsulatum</i>	Citomegalovirus
<i>Legionella pneumophila</i>	
<i>Strongyloides stercoralis</i>	
Virus influenza A y B	
Virus respiratorio sincicial	

Tabla 5: enfermedades pulmonares difusas en las cuales las biopsias transbronquiales permiten el diagnóstico en más del 70% de los casos.

Sarcoidosis
Neumonitis por hipersensibilidad
Granuloma de células de Langerhans
Proteinosis alveolar
Linfangitis carcinomatosa
Linfoma pulmonar difuso
Carcinoma bronquiolo alveolar, difuso
Neumonía por <i>Pneumocystis jirovecii</i>
Tuberculosis miliar
Micosis
Neumonía por citomegalovirus
Neumoconiosis
Rechazo en trasplante pulmonar

Tabla 6: algoritmo para el estudio y tratamiento de pacientes inmunocomprometidos, basado en las características radiológicas del compromiso pulmonar

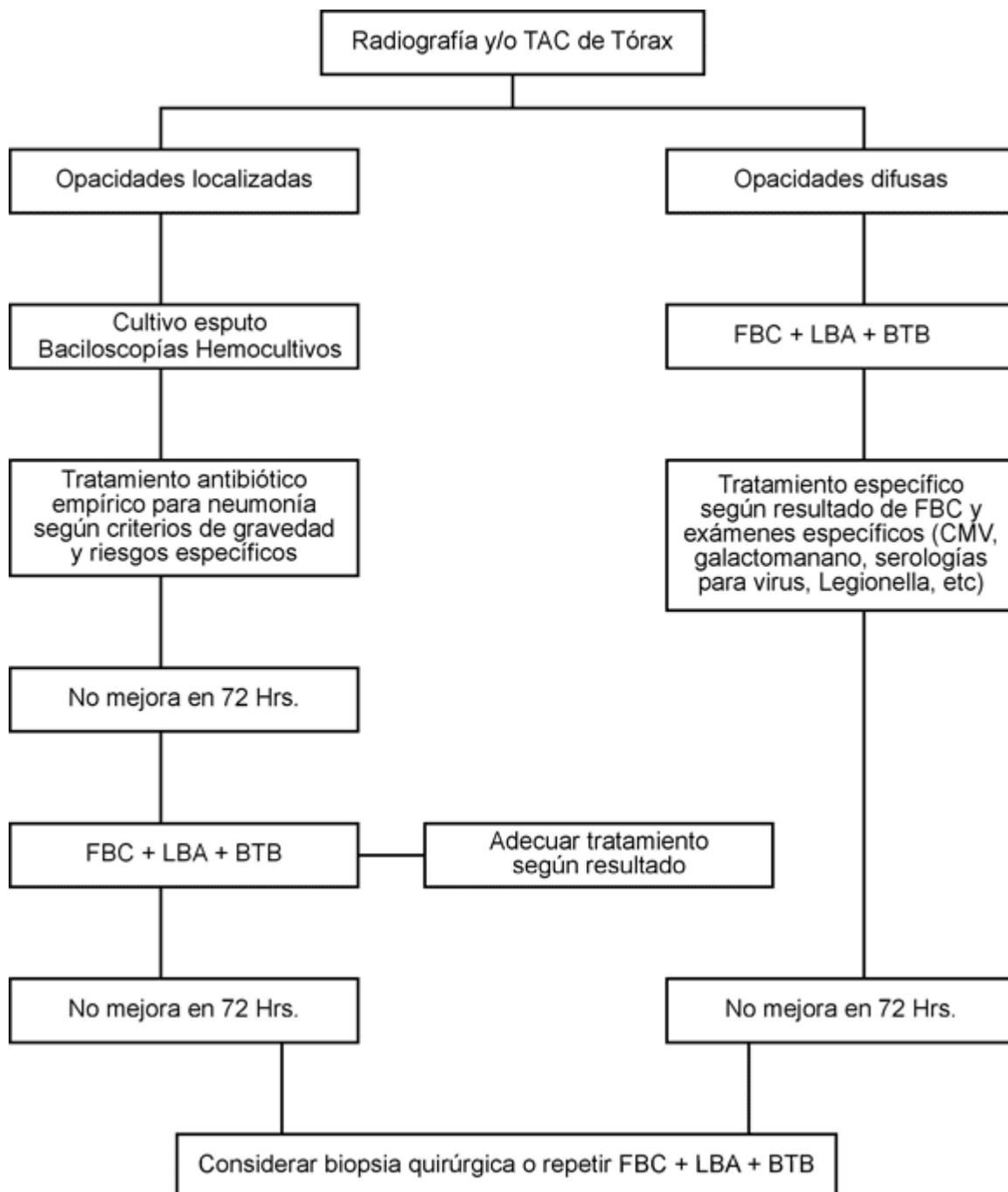


Tabla 7: tratamiento según etiología en pacientes inmunodeprimidos con compromiso pulmonar

Etiología	Tratamiento
Neumonía bacteriana a germen desconocido en paciente neutropénico	Antimicrobianos con cobertura para gérmenes Gram (+) y Gram (-)
<i>Pneumocystis jiroveci</i>	Cotrimoxazol con o sin esteroides según PaO ₂
<i>Aspergillus</i>	Anfotericina o Voriconazol
CMV	Ganciclovir
<i>M. tuberculosis</i>	Según normas
Neumonía por virus influenza	Oseltamivir
Edema pulmonar agudo cardiogénico	Diuréticos, disminuir la post carga, inótopos (+)
BOOP/COP	Esteroides
Neumonitis actínica	Esteroides
Daño pulmonar por drogas	Suspender la droga, esteroides

Tabla 8: algunos esquemas de profilaxis recomendados en pacientes inmunodeprimidos

Agente	Profilaxis	Indicación	Comentario
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Vacuna anti neumocócica	En todos	
Virus influenza	Vacuna anti influenza	En todos, repetir anualmente	
<i>Pneumocystis jiroveci</i>	Cotrimoxazol forte 1 tab/día o 3 v/sem o cotrimoxazol 1 tab/día o dapsona 100 mg/día	Prednisona > 20 mg/día por 3 sem SIDA con CD4 < 200	
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Isoniacida 15 mg/kg/día por 9-12 meses	VIH (+) con PPD > 5mm	Excluir TBC activa
<i>Mycobacterium avium intracellulare</i>	Claritromicina 500 mg 2v/día o azitromicina 1200 mg/sem	SIDA con CD4 < 50	

Figura 1: biopsia transbronquial de un paciente con SIDA y lesión cavitada en el lóbulo superior derecho. Tinción de hematoxilina-eosina donde se aprecia intensa invasión de la mucosa respiratoria por hifas de *Aspergillus*. Gentileza Dr. M. Meneses.

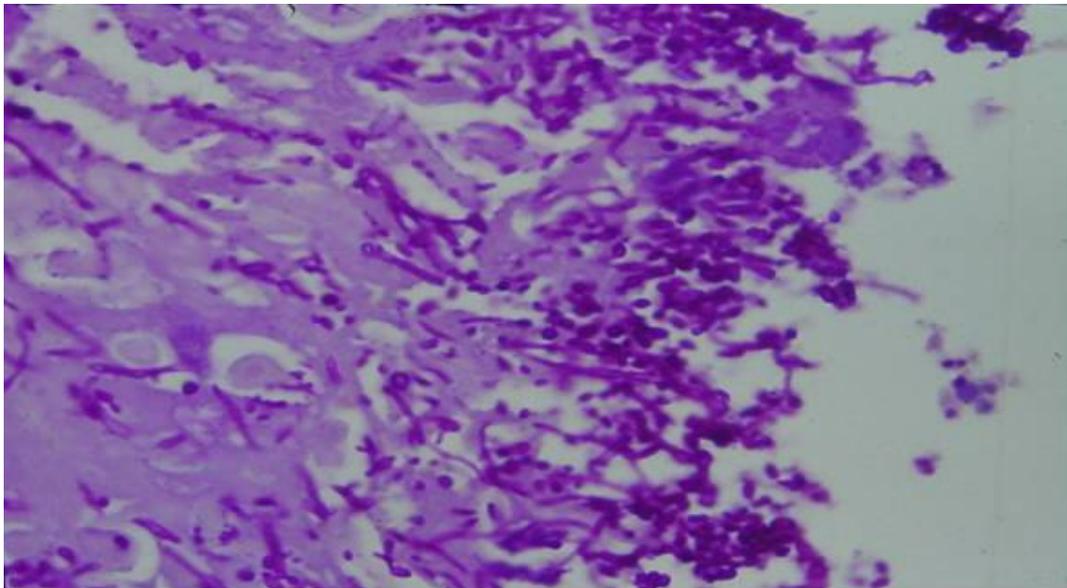
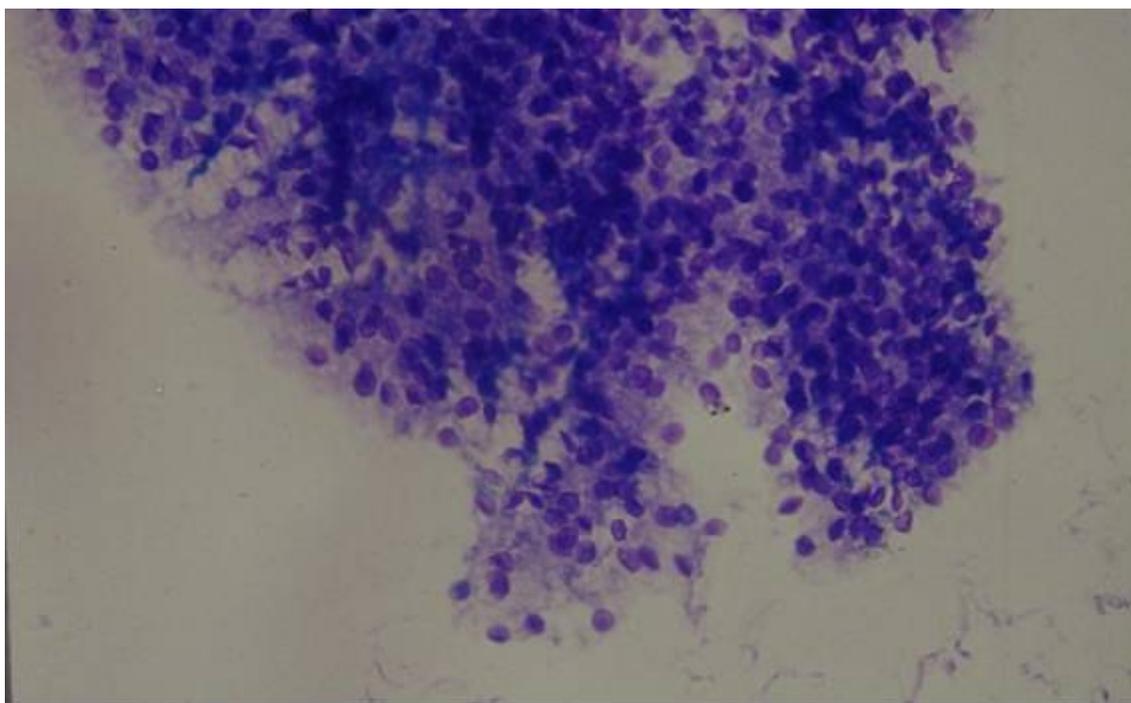


Figura 2: fotografía de las lesiones cutáneas en la extremidad inferior de una mujer de 72 años que estaba en tratamiento con prednisona 60 mg vía oral al día y hemodiálisis trisemanal por 3 meses por un síndrome nefrótico asociado a un síndrome de Sjogren que desarrolló una enfermedad diseminada por *M. chelonae*, con compromiso pulmonar, óseo y cutáneo. Las baciloscopías obtenidas de las lesiones cutáneas, esputo y aseo quirúrgico del tarso fueron positivas.



Figura 3: fotografía tomada con microscopía óptica y 40x de una muestra del LBA de un paciente con SIDA, insuficiencia respiratoria y opacidades difusas en la radiografía de tórax. Con tinción de Giemsa se observan múltiples quistes de paredes gruesas de *Pneumocystis*, algunos con estructuras intraquísticas. Estos hallazgos son categóricos de neumonía por *Pneumocystis jiroveci*.



BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Fishman J. Approach to the immunocompromised patient with fever and pulmonary infiltrates. In: UpToDate, Marr, K (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2006.
- 2.- Baughman R. The lung in the immunocompromised patient, infectious complications part 1. Respiration 1999; 66: 95-109.
- 3.- Tamm M. The lung in the immunocompromised patient, infectious complications part 2. Respiration 1999; 66: 199-207.
- 4.- Crawford S. Noninfectious lung disease in the immunocompromised host. Respiration 1999; 66: 385-95.
- 5.- Cadranel J, Naccache JM, Wislez M, Mayaud Ch. Pulmonary malignancies in the immunocompromised patient. Respiration 1999; 66: 289-309.

- 6.- Santamauro J, Mangino D, Stover D. The lung in the immunocompromised host: diagnostic methods. *Respiration* 1999; 66: 481-90.
- 7.- American Thoracic Society. Hospital-acquired pneumonia in adults: diagnosis, assessment of severity, initial antimicrobial therapy, and preventative strategies. A consensus statement. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 153: 1712-25.
- 8.- Jain P, Sandur S, Meli Y, Arroliga A, Stoller J, Mehta A. Role of flexible bronchoscopy in immunocompromised patients with lung infiltrates. *Chest* 2004; 125: 712-22.
- 9.- Mesurole B, Qanadli SM, Merad M, Mignon F, Baldeyrou P. Unusual radiologic findings in the thorax after radiation therapy. *Radiographics* 2000; 20: 67-81.
- 10.- Mason: Murray & Nadel's Textbook of Respiratory Medicine, 4th ed., Copyright © 2005. Saunders, An Imprint of Elsevier. Chapter 22.

CASO CLÍNICO

Pintor de 27 años, VIH (+) conocido desde dos meses previos al ingreso, sin terapia anti retroviral ni profilaxis específicas. Consulta por cuadro de dos meses de compromiso del estado general, fiebre hasta 39°C, disnea, tos y baja de peso de 5 kilos. Al examen al ingreso destacan temperatura axilar 37°C, taquicardia 100 lpm, taquipnea 30 rpm, PA 90/60 mm Hg y saturación de 92% (aire ambiental). Además, algarra bucal, escasas crepitaciones bilaterales y sibilancias al examen pulmonar. Exámenes de laboratorio: hematocrito 35%, 4500 leucocitos/mm³ con 9% linfocitos (405), CD4 28/mm³, LDH 2020 U/l (normal 480); GSA (21% O₂) pH 7.52, PaO₂ 50 mm Hg, PaCO₂ 26 mm Hg, saturación 89%, HCO₃ 24 mEq/l y BE de 2. La radiografía de tórax se aprecia en la figura 1.

1. ¿Cuál es la etiología más probable del compromiso pulmonar de este paciente?

- a. *Pneumocystis jiroveci*.
- b. *Streptococo pneumoniae*
- c. *Mycobacterium tuberculosis*.
- d. Citomegalovirus.
- e. *Cándida albicans*.

La alternativa correcta es **A**, *Pneumocystis jiroveci*.

Comentario

Están en riesgo de presentar neumonía por *Pneumocystis jiroveci* (PCP) los pacientes con SIDA y recuentos de CD4 menor a 200/mm³, que no reciben profilaxis específica. Son orientadores de esta condición la tos no productiva y la disnea, el aumento de la LDH y la hipoxemia, especialmente con ejercicio.

2. ¿Qué procedimiento le parece el más adecuado para confirmar el diagnóstico a este paciente?

- a. Hemocultivos.
- b. Biopsia percutánea.
- c. Biopsia quirúrgica.
- d. Lavado broncoalveolar.
- e. Baciloscopía.

La alternativa correcta es **D**, lavado broncoalveolar.

Comentario

El lavado broncoalveolar con tinciones específicas es el gold standard para el diagnóstico de PCP en pacientes VIH (+) pues tiene una sensibilidad cercana al 90%.

Figura 1: radiografía de tórax al ingreso.

