

ARCHIVO HISTÓRICO



El presente artículo corresponde a un archivo originalmente publicado en el **Boletín de la Escuela de Medicina**, actualmente incluido en el historial de **Ars Medica Revista de ciencias médicas**. El contenido del presente artículo, no necesariamente representa la actual línea editorial. Para mayor información visitar el siguiente

vínculo: <http://www.arsmedica.cl/index.php/MED/about/submissions#authorGuidelines>

Neumonías en pacientes inmunosuprimidos

DR. MANUEL ALVAREZ ZENTENO
Departamento de Medicina Interna

El notorio incremento en el número de pacientes hospitalizados con alteraciones en sus mecanismos básicos de defensa frente a infecciones, especialmente con alteraciones selectivas en su respuesta inmune, ha sido consecuencia de múltiples factores, destacando entre ellos: a) el desarrollo de nuevas drogas antineoplásicas e inmunorreguladoras, que ha permitido un notorio incremento en la sobrevivencia de pacientes con cáncer y enfermedades autoinmunes complejas, así como también el desarrollo de diversos tipos de trasplantes de órganos; b) el desarrollo de trasplantes de médula ósea, que ha abierto nuevas perspectivas en la terapia de enfermedades hematológicas, especialmente neoplásicas, así como también su utilización en tumores sólidos, al posibilitar el desarrollo de una quimioterapia más agresiva; c) la aparición de infecciones por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), expresadas clínicamente como el síndrome de inmunodeficiencia adquirida.

Las alteraciones inmunológicas habitualmente presentes involucran las respuestas defensivas condicionadas por los neutrófilos, linfocitos T y linfocitos B. Estas alteraciones pueden expresarse clínicamente por el desarrollo de infecciones graves por gérmenes oportunistas, que causan morbilidad en cifras no inferiores a un 70% en estos pacientes. Es muy difícil encontrar pacientes con alteraciones inmunológicas "puras", ya que la mayoría de ellos presentan otros factores de riesgo, como son desnutrición, permanencia prolongada en salas de hospital, vías venosas múltiples, antibioticoterapia de amplio espectro, quimioterapia agresiva, etcétera. Es frecuente que en un mismo paciente existan alteraciones en sus mecanismos de defensa generales (piel, mucosas, etcétera), neutropenia y alteración en su respuesta linfocitaria, condicionados, por ejemplo, por catéteres, quimioterapia y desnutrición. Para facilitar la acción del clínico en una aproximación inicial, se ha intentado agrupar las infecciones más frecuentes de acuerdo al trastorno inmunitario que predomina (Tabla 1).

Este tipo de enfermos, conocidos como "pacientes inmunosuprimidos", constituyen en la actualidad un gran desafío clínico dado que a la elevada morbimortalidad propia de la enfermedad de base, causal del trastorno inmunitario, se agregan las consecuencias de éste, es decir, la presencia frecuentemente encubierta de las infecciones mencionadas, destacando en especial por su frecuencia y letalidad (50%-60%) las de origen pulmonar.

COMPROMISO PULMONAR EN INMUNOSUPRIMIDOS

Los pacientes inmunosuprimidos presentan compromiso pulmonar en cifras del orden de un 65%-85%, dependiendo de la alteración in-

mune predominante, pudiendo ser básicamente:

1. Infecciones por gérmenes corrientes y oportunistas.
2. Recurrencia o extensión de la enfermedad primaria.
3. Daño pulmonar por drogas o radioterapia.
4. Complicaciones de la enfermedad primaria o de la terapia de soporte.
5. Nuevas enfermedades agregadas.
6. Combinación de las posibilidades mencionadas.

Las infecciones representan aproximadamente 2/3 a 3/4 de todas las complicaciones pulmonares en inmunosuprimidos, siendo necesario de acuerdo a esto tener presentes las consideraciones que se analizan a continuación.

- Las infecciones pulmonares constituyen la mayor causa de morbilidad y mortalidad en los pacientes inmunosuprimidos. Es así, por ejemplo, que pacientes con neoplasias hematológicas que desarrollan fiebre y compromiso pulmonar tienen una tasa de letalidad 5 veces mayor (45%-60%) que aquellos que desarrollan fiebre exclusivamente.
- La rapidez del diagnóstico y, consecuentemente, de comienzo de una terapia específica, influye notoriamente en la sobrevivencia de estos pacientes. En un estudio, por ejemplo, la sobrevivencia de pacientes trasplantados renales en los que se hizo precozmente el diagnóstico de compromiso pulmonar fue de un 70%, versus un 35% en pacientes con diagnóstico tardío.
- Es esencial tener familiaridad con la experiencia local, pues el tipo de flora microbiana, al igual que su sensibilidad frente a diferentes antibióticos, varía continuamente año a año y de una institución a otra.
- Los métodos de diagnóstico no invasivos, especialmente los cultivos corrientes, de hongos y anaerobios, obtenidos de diferentes fluidos y tejidos corporales, en general no tienen rendimientos superiores a un 35%, siendo muy poco sensibles, especialmente para el diagnóstico de gérmenes oportunistas frecuentes, como son *P. carinii*, *Nocardia*, *Aspergillus*, etcétera.
- La sensibilidad, especificidad y morbilidad de los diferentes métodos diagnósticos utilizados, dependen de la experiencia del equipo médico local, tanto de aquellos que obtienen la muestra para estudio como de aquellos que la analizan.
- Es importante desarrollar un plan diagnóstico-terapéutico basado en la labor de un equipo multidisciplinario, a fin de que pueda obtenerse en el menor tiempo posible la información aportada por estudios no invasivos, invasivos, microbiológicos, inmunológicos, etcétera.

EVALUACION CLINICA

Antecedentes

Las neumonías en los pacientes inmunosuprimidos presentan un mayor número de agentes etiológicos microbianos que las de los huéspedes sin alteraciones mayores de la respuesta inmune, debiendo considerarse rutinariamente en el diagnóstico diferencial de bacterias, virus, hongos y parásitos. Son de particular importancia los antecedentes epidemiológicos locales y regionales, así como también un adecuado conocimiento de la flora microbiana habitual en el centro hospitalario donde se recibe al paciente y su sensibilidad a antimicrobianos. Presta utilidad en la aproximación inicial y en la prescripción de una terapia empírica, el considerar el tipo de alteración inmunológica preponderante (Tabla 1), la presencia de compromiso de barreras naturales físicas, la condición nutricional, el tiempo de duración de la alteración inmunitaria, el modo de comienzo y velocidad de progresión del compromiso pulmonar en estudio; los antecedentes mórbidos (TBC, *Pneumocystis carinii*, etcétera.), los contactos con flora infecciosa de la comunidad e intrahospitalaria, etcétera (Tabla 2).

Aunque menos frecuentes (15%-20%), existen etiologías no infecciosas en huéspedes inmunosuprimidos que pueden presentarse con síndrome febril y compromiso pulmonar, simulando una infección (Tabla 2).

Examen físico

El examen pulmonar puede presentar sólo hallazgos mínimos no significativos, induciendo a error si no hay un adecuado índice de sospecha. Esto se observa particularmente en neutropénicos, debido a la presencia de mecanismos de respuesta inflamatoria inicial alterados. El examen físico general cuidadoso y repetido puede tener mayor utilidad que los exámenes microbiológicos no invasivos iniciales. A modo de ejemplo, podemos mencionar que la presencia de frotis pleurales o pericárdicos puede orientar en la sospecha precoz de infecciones por *Nocardia* o por hongos tipo *Aspergillus*.

Un adecuado examen de la piel puede también, por el hallazgo de lesiones relativamente específicas, permitir el diagnóstico de *Nocardia*, u hongos del tipo *Candida*, *Cryptococcus*, virales del tipo *Citomegalovirus*, virus *Herpes*, o VIH, así como bacterianas producidas por *Pseudomonas*, etcétera. Una evaluación oftalmológica (retiniana) cui-

dadosa puede permitir el diagnóstico de infecciones por *Citomegalovirus*, *Aspergillus* o *Candida* diseminadas, o propias de la toxoplasmosis.

EXAMEN RADIOLOGICO

Las alteraciones propias de la inmunosupresión impiden en diferentes grados una adecuada respuesta inflamatoria. Esto altera la sensibilidad y especificidad normal del examen radiológico, el que muestra frecuentemente imágenes tardías e inespecíficas que impiden un diagnóstico definitivo, especialmente en neutropénicos.

Sin embargo, existen ciertos patrones radiológicos (consolidación, infiltrado peribroncovascular e infiltrado nodular) que pueden orientar a un cierto grupo de agentes etiológicos específicos (Tabla 3), tomando, además, especial valor el control radiológico seriado y la comparación con radiografías previas.

Las alternativas diagnósticas dadas por la tomografía axial computarizada o la resonancia nuclear magnética han tomado particular importancia como métodos que permiten la identificación de zonas susceptibles de ser abordadas por punción transpulmonar para la obtención de muestras para estudio histológico y cultivos microbianos, evitándose la necesidad de llegar a una toracotomía y los riesgos que ésta implica.

MEDICINA NUCLEAR

Ciertas alteraciones inmunitarias, específicamente las alteraciones de la inmunidad celular y particularmente las condicionadas por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), se asocian a un elevado porcentaje de infecciones por *Pneumocystis carinii* (65%-85%). Este último agente patógeno oportunista es causa de infecciones de alta letalidad (40%), siendo de difícil diagnóstico por su forma de presentación larvada y radiología inicial normal, pudiendo el estudio cintigráfico pulmonar, efectuado con Galio, tener mayor sensibilidad diagnóstica (45%), aun cuando es de baja especificidad (15%-20%).

DIAGNOSTICO POR TECNICAS INMUNOLOGICAS

Las técnicas inmunológicas tradicionales para el diagnóstico de infecciones son las pruebas cutáneas, la determinación de anticuerpos contra antígenos específicos microbianos y la determinación de antígenos circulantes. Las dos primeras raramente tienen algún valor en pacientes inmunosuprimidos, debido fundamentalmente a la propia condición de inmunodeficiencia, que impide la respuesta normal frente a antígenos

TABLA 1
ENFERMEDAD DE BASE, ALTERACIONES INMUNOLOGICAS
Y AGENTE INFECCIOSO PROBABLE

ENFERMEDAD DE BASE	DEFECTOS INMUNES	AGENTES INFECCIOSOS	ORG. ESPECIFICOS
Leucemia mieloide aguda Leucemia linfática aguda Quimioterapia agresiva	Células fagocíticas (Granulocitopenia)	Bacilos Gram negativos <i>Staphylococcus</i> Hongos	<i>Escherichia coli</i> , <i>Pseudomonas</i> , <i>Klebsiella</i> , <i>S. Aureus</i> , <i>S. epidermidis</i> , <i>Candida</i> , <i>Aspergillus</i>
Mieloma múltiple Leucemia linfática crónica	Deficiencia anticuerpos (Linfocitos B)	Bacterias encapsuladas	<i>S. pneumoniae</i> <i>Haemophilus sp</i>
Enfermedad de Hodgkin SIDA Trasplante de órganos	Alt. inmunidad celular (Linfocitos T)	Organismos intracelulares	Virus (Herpes, CMV, V. Zoster) Protozoos (<i>T. gondii</i> , <i>P. carinii</i>) Bacterias (listerias, <i>Mycobacterium</i>) Nocardias y hongos
Esplenectomía		Bacterias capsuladas	<i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i>

TABLA 2
ETIOLOGIAS DE COMPROMISO PULMONAR Y SINDROME FEBRIL
EN 100 PACIENTES CON CANCER Y 51 PACIENTES TRASPLANTADOS RENALES
(USA)

ETIOLOGIA	PACIENTES CON CANCER (%)	PAC. TRASPLANTE RENAL (%)
Causas Infecciosas:		
Infecciones bacterianas corrientes	26	10
Infecciones virales	11	9
Infecciones por hongos	10	6
Nocardia asteroides	5	8
<i>P. carinii</i>	6	2
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	1	0
Infecciones mixtas	14	1
TOTAL	73	36
Causas no Infecciosas:		
Embolia pulmonar	3	9
Recurrencia de tumores	8	0
Neumonitis post-radiación	7	0
Edema pulmonar	1	6
Neumonitis por drogas	5	0
Reacciones por leucoaglutininas	2	0
Hemorragia pulmonar	1	0
TOTAL	27	15

circulantes. De mayor sensibilidad y especificidad (superiores a un 75%) son las determinaciones de antígenos en tejidos o fluidos corporales. Estas serían de utilidad particularmente en la determinación de la presencia de infecciones por *Cryptococcus*, *Legionella pneumophila* y, más recientemente en nuestro medio, la detección de antígenos específicos de *Aspergillus* y *Candida*.

EXAMEN DE EXPECTORACION

Si bien el estudio de la expectoración debe ser realizado en todos los pacientes inmunosuprimidos con compromiso pulmonar, dado que la presencia de ciertos gérmenes como *P. carinii*, *Nocardia* y *Cryptococcus* tienen siempre significación clínica, desafortunadamente es de mínimo valor diagnóstico, debido a que: a) muchos de estos pacientes, particularmente los neutropénicos, no producen una cantidad suficiente de expectoración; b) las causas no infecciosas de compromiso pulmonar no pueden ser diagnosticadas a través de este método; c) ciertos patógenos comunes en esta población de pacientes, tales como *Aspergillus*, *Citomegalovirus*, *Pneumocystis carinii*, raramente son diagnosticados por este método; e) otros patógenos comunes como el *Staphylococcus aureus*, bacterias Gram negativas y *Candida*, frecuentemente colonizan la vía aérea superior y, por ende, su identificación es de un valor incierto en la mayoría de los pacientes.

METODOS DIAGNOSTICOS INVASIVOS

Con frecuencia se plantea la necesidad de efectuar técnicas invasivas de estudio debido a que la determinación del agente causal del compromiso pulmonar origina un notorio incremento en la sobrevida de los pacientes y a que la historia clínica, el examen físico, los estudios radiológicos y los estudios de laboratorio no invasivos sólo permiten un diagnóstico de certeza del agente causal de infecciones en cifras inferiores a un 20%.

Entre estas técnicas destacan la punción traqueal, la fibrobroncoscopia (con cepillado, lavado broncoalveolar y la biopsia trasbronquial), la punción traspulmonar y la biopsia pulmonar a través de una toracotomía.

La decisión del empleo de los diferentes métodos mencionados depende de diversos factores, destacando entre ellos la condición general del paciente, la velocidad de progresión del compromiso pulmonar, el tipo de compromiso pulmonar, la experiencia del equipo médico que realizará el procedimiento, así como también la del equipo que analizará la muestra, los resultados obtenidos con las diferentes técnicas en el hospital donde uno está desempeñándose, etcétera.

En aquellas situaciones en las que existe una rápida progresión del compromiso pulmonar con deterioro franco de la situación general, se plantea la necesidad de realizar una biopsia a través de toracotomía, que sería el método invasivo de mayor éxito diagnóstico en términos de identificar un agente etiológico específico. Esta decisión puede tener una baja tasa de complicaciones (< 15%) si se cuenta con un equipo médico entrenado para efectuar este tipo de procedimientos, al igual que unidades de recuperación con sistemas de aislamiento adecuados. Varios estudios, sin embargo, han encontrado que los resultados diagnósticos obtenidos por esta técnica raramente se traducen en un cambio de terapia antimicrobiana. Tampoco se ha observado un incremento en la sobrevida de estos pacientes, sobre todo si se ha empleado antibioticoterapia de amplio espectro, en la aproximación clínica inicial. El uso de toracotomía encarecería ostensiblemente la hospitalización y agregaría un factor de morbilidad no despreciable.

En el mayor número de casos, la situación clínica permite elegir el procedimiento con mayor aplicabilidad, de acuerdo a la condición del paciente; al tipo de compromiso pulmonar y al tipo de agente microbiano en cuestión. En relación a esto último, la punción traqueal es de utilidad relativa, ya que requiere un número de plaquetas mayor de 50.000, que asegure un bajo riesgo de sangramiento durante el procedimiento. Esto es poco frecuente de encontrar en pacientes inmunosuprimidos, en especial si se ha efectuado recientemente quimioterapia. Por otra parte, si bien prestaría utilidad en el diagnóstico de ciertas infecciones por bacterias corrientes (70%-92%) en pacientes no sometidos a antibioticoterapia y, en algunos casos, por micoplasma y algunas infecciones virales, los resultados para el diagnóstico de gérmenes oportunistas como son el *P. carinii*, *Aspergillus* y otros hongos, alcanzarían cifras inferiores a un 15%-20%.

El empleo de técnicas diagnósticas invasivas, como son la fibrobroncoscopia con lavado broncoalveolar y biopsia trasbronquial tienen, dependiendo del tipo de compromiso pulmonar y del agente infeccioso causal, una sensibilidad y especificidad diagnóstica que superan el 75%, especialmente para infecciones por *Pneumocystis carinii*, hongos, algunas infecciones virales así como de patología pulmonar no infecciosa. Si bien la morbilidad del procedimiento es baja (<7%), ésta se logra disminuir aún más evitando en algunos casos efectuar concomitantemente la biopsia trasbronquial, reservándola para los casos en que no se obtenga diagnóstico con el cepillado y estudio de lavado broncoalveolar. Esta última técnica tiene una sensibilidad superior a un 95% para el diagnóstico de ciertas infecciones como *P. carinii* en laboratorios entrenados.

La alternativa de biopsia por punción traspulmonar dirigida radiológicamente, es un excelente método diagnóstico cuando no hay alteraciones de coagulación significativas y se reserva para compromiso pulmonar de tipo periférico preferentemente nodular, o condensaciones focales.

CONSIDERACIONES FINALES

El enfrentamiento clínico adecuado en este tipo de pacientes incluye, de manera fundamental, una actitud diagnóstica agresiva para intentar lograr diagnóstico etiológico del compromiso pulmonar. En ésta

se deben considerar aspectos epidemiológicos, antecedentes mórbidos, examen físico acucioso, adecuado conocimiento de la flora microbiana local, además de conocer la baja sensibilidad y especificidad de técnicas diagnósticas no invasivas como hemocultivos, estudio de expectoración, estudio inmunológico, etcétera.

La correcta indicación de métodos diagnósticos invasivos depende del conocimiento de la flora microbiana de la institución o zona en que se trabaje, además de la sensibilidad y especificidad local de los diferentes métodos mencionados, que traducen la experiencia del equipo interdisciplinario que participa en la obtención y análisis de las muestras.

Cabe mencionar, además, que publicaciones recientes plantean como alternativa frente al fracaso de los métodos diagnósticos invasivos en la determinación de agentes etiológicos, ante carencia de estas técnicas o bien cuando las condiciones del paciente hacen que su indicación sea de muy alto riesgo, el utilizar una terapia antimicrobiana empírica que cubra las posibilidades etiológicas más probables, de acuerdo a los factores antes mencionados (Tabla 3). En relación a esto último, se debe considerar en la elección de uso de antibióticos aquellos que sean más eficaces contra bacterias Gram positivas y Gram negativas, *Pneumocystis* y posibles hongos, dependiendo esto de la enfermedad de base, presentación clínica, manifestaciones radiológicas y progresión temporal. *

TABLA 3
DIAGNOSTICO DIFERENCIAL DEL COMPROMISO PULMONAR
DE ACUERDO A LAS MANIFESTACIONES RADIOLOGICAS
Y A LA RAPIDEZ DE PROGRESION DE LOS SINTOMAS

ANOMALIA RADIOLOGICA	AGUDA	SUBAGUDA-CRONICA
Condensación	Bacterias Tromboembolismo Hemorragia Edema pulmonar	Hongos Nocardias Tuberculosis Virales <i>Pneumocystis</i> Inducidas por radiación Inducidas por drogas Tumores
Peribronco-vascular (Infiltrado intersticial)	Edema pulmonar Reacción por leucoaglutininas	Virales <i>Pneumocystis</i> Inducidas por radiación Inducidas por drogas
Infiltrado nodular	Bacterianas, Edema pulmonar	Tumores Hongos Nocardias Tuberculosis <i>Pneumocystis</i>

REFERENCIAS ESCOGIDAS

- Fanta, C.H. Respiratory infections: Diagnosis and management, New York, Raven Press, 1983: 171-185.
- Rubin, R.H. Current clinical topics in infectious diseases. New York, McGraw-Hill, 1985: 288-303.
- Rubin, R.H., Young, L.S. Clinical approach to infection in the compromised host. New York. Plenum, 1981:123-161.