

Complicaciones respiratorias en el niño inmunodeprimido y en el niño oncológico

Montserrat Bosque García⁽¹⁾, Javier Elorz Lambarri⁽²⁾, Marian Villar Álvarez⁽²⁾

⁽¹⁾Servicio de Neumología Pediátrica. Hospital Parc Taulí. Barcelona

⁽²⁾Sección de Neumología Pediátrica. Servicio de Pediatría. Hospital de Basurto. Vizcaya

Bosque García M, Elorz Lambarri J, Villar Álvarez M. Complicaciones respiratorias en el niño inmunodeprimido y en el niño oncológico. *Protoc diagn ter pediatr.* 2017;1:321-342.



1. PATOLOGÍA PULMONAR EN LAS INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS

1.1. Introducción

La respuesta inmune incluye una compleja red de mecanismos de defensa que está formada por medios de barrera (epitelio bronquial), componentes celulares y mediadores solubles. La respuesta normal inmune tiene dos brazos de actuación: un sistema inespecífico de acción rápida frente al inicio de la infección y un sistema específico inmune, organismo-selectivo, más tardío. El sistema inespecífico está formado por células fagocíticas (neutrófilos y macrófagos), células *natural killers* y células presentadoras de antígenos que iniciarán la respuesta específica. Las proteínas del complemento promueven la inflamación inicial y facilitan la muerte de organismos extracelulares. El sistema específico está formado por los linfocitos T y B, responsables de la inmunidad celular y humoral respectivamente. La inmunidad celular interviene en la defensa frente a organismos intracelulares como virus, parásitos y micobacterias. Los linfocitos B son responsables de la inmunidad humoral; a través

de la formación de anticuerpos dificultan la diseminación de patógenos extracelulares. Intervienen en la defensa frente a bacterias encapsuladas como el neumococo. La respuesta humoral y celular no son independientes y un funcionamiento alterado de un tipo de respuesta puede influir en el otro componente.

Las inmunodeficiencias primarias son enfermedades hereditarias que afectan al sistema inmune. Las inmunodeficiencias primarias están ligadas a 120 genes. Pueden deberse a la alteración de un solo gen, ser poligénicas o pueden representar la interacción de determinadas características genéticas y factores ambientales o infecciosos. Con el desarrollo de la biología molecular, progresivamente se van añadiendo diferentes alteraciones que son causa de inmunodeficiencias primarias, llegando en la actualidad a más 200. Representan un grupo heterogéneo de enfermedades que se caracterizan por la predisposición a enfermedades infecciosas, autoinmunes y procesos cancerosos. La prevalencia de las inmunodeficiencias primarias en los diferentes países varía dependiendo de los procedimientos técnicos empleados, de la clasificación utilizada y

de la inclusión o no de pequeños defectos inmunes. En países pertenecientes al registro europeo de inmunodeficiencias como Noruega, la tasa es de 6,82 por 100.000 habitantes. En países como Australia, que no incluyen déficits de IgA o de producción de anticuerpos asintomáticos ni déficit de complemento, las tasas bajan a 2,82 por 100.000 habitantes. La distribución de los déficits inmunitarios varía según los criterios de inclusión. En el registro español, el 46,5% son déficit de IgA, el 25,1% inmunodeficiencia común variable, el 7,1% inmunodeficiencia severa combinada, el 6,2% déficit de C₁ inhibitor, el 5,8% agammaglobulinemia ligada al cromosoma X, el 5,6% déficit de subclases de IgG y el 3,7% enfermedad granulomatosa crónica. En todas las series el 50-60% del total de las inmunodeficiencias son defectos de la inmunidad humoral, que además son las que dan lugar a manifestaciones fundamentalmente respiratorias. Por sexos, las inmunodeficiencias son más frecuentes en varones, con una relación 2:1, por el peso de las inmunodeficiencias ligadas al cromosoma X, predominio que aumenta a 3:1 en los niños muertos por inmunodeficiencias graves. Las inmunodeficiencias, fundamentalmente las menos severas, se van a manifestar clínicamente con síntomas respiratorios y por ello forman parte del diagnóstico diferencial de un niño con problemas respiratorios.

1.2. Manifestaciones pulmonares de las inmunodeficiencias

La sintomatología respiratoria es la primera manifestación de una inmunodeficiencia primaria en el 70,3% de las ocasiones. Las manifestaciones pulmonares de las inmunodeficiencias primarias las podríamos clasificar en grupos: neumonías por gérmenes no

habituales, infecciones respiratorias sinopulmonares de repetición y neumonías de evolución tórpida.

1.2.1. Neumonías por gérmenes no habituales

El *Pneumocystis jiroveci* es un patógeno oportunista frecuente en niños con una función anormal de los linfocitos T, bien primaria o secundaria. Una neumonía por *Pneumocystis jiroveci* es frecuentemente la primera manifestación clínica de una inmunodeficiencia severa combinada. En la serie de Berrington, 10 de 50 niños transferidos a una unidad suprarregional de trasplantes de médula ósea tenían una neumonía por *Pneumocystis jiroveci*, diagnosticada por lavado broncoalveolar (LBA) en el momento de su ingreso. Solamente en uno de ellos se había sospechado su diagnóstico antes del traslado a pesar de tener todos ellos sintomatología respiratoria. La edad media de los niños fue de 6,5 meses, con un rango de 4,5 meses y un año. Todos ellos presentaban inmunodeficiencias severas, 5 eran inmunodeficiencias severas combinadas y 2 síndromes de Omenn. La posibilidad de una inmunodeficiencia y una infección por *Pneumocystis jiroveci* debería estar siempre presente en el diagnóstico de un niño con sintomatología respiratoria que se acompaña de mala ganancia ponderal, diarrea crónica o candidiasis oral de repetición.

1.2.2. Infecciones respiratorias de repetición

Llegados a este punto, la primera cuestión es responder a la pregunta de cuántas infecciones puede tener un niño normal. Se considera anormal en un niño una cifra ≥ 8 otitis o 2 neumonías, sinusitis severas o infecciones sistémicas (Tabla 1). Las inmunodeficiencias son

Tabla 1. Síntomas y signos de alarma de inmunodeficiencia primaria

Historia médica	Examen físico
<ul style="list-style-type: none"> • 8 o más otitis en el año • 2 o más sinusitis serias en el año • 2 o más neumonías en el año • 2 o más infecciones profundas en el año o de localización no habitual • Infecciones recurrentes cutáneas profundas o abscesos en órganos • Necesidad frecuente de usar medicación intravenosa para curar infecciones • Infecciones por organismos no habituales u oportunistas • Historia familiar de inmunodeficiencias 	<ul style="list-style-type: none"> • Retraso de crecimiento • Ausencia de amígdalas o nódulos linfoides • Lesiones cutáneas: telangiectasias, petequias, eccemas severos, etc. • Ataxia (con telangiectasias) • Candidiasis bucal después del año • Ulceras bucales

una causa infrecuente de infecciones de repetición en el niño (menos del 10% de los niños referidos para estudio por infecciones recurrentes). La causa más frecuente de infecciones recurrentes en el niño es el asma y la atopia (30-40%). Más del 50% de los niños remitidos para estudio por infecciones recurrentes no tienen ninguna causa, pertenecen al grupo llamado “niño normal pero con mala suerte” por Rubin. Son en su mayoría lactantes y preescolares que acuden a guardería o tienen hermanos en edad escolar. Estos niños pueden tener 10-12 procesos infecciosos por año que se acumulan en época de otoño-invierno. En esta época, aunque cada episodio dura menos de 8 días, más del 50% de los días están enfermos. La exposición infecciosa, sobre todo en épocas precoces de la vida, es el principal determinante del número de episodios infecciosos. Un niño sin exposición puede tener solo 1-2 episodios por año, siendo el promedio 4-8 por año. Los niños con infecciones leves de repetición tienen un crecimiento normal, no tienen antecedentes familiares de defectos de inmunidad, carecen de historia de infecciones de repetición de otra localización y la radiografía de tórax es normal entre los episodios. El pronóstico es bueno, aunque algu-

nos de estos niños, por el sobrediagnóstico del asma y el escaso uso de antibióticos en los niños con infecciones recurrentes pulmonares, pueden desarrollar una bronquitis crónica que evoluciona hacia prebronquiectasias y bronquiectasias en la edad adulta. Son niños en el límite superior de la distribución normal del número de infecciones respiratorias. La posibilidad de una inmunodeficiencia debe sospecharse si las infecciones son especialmente severas, recurrentes, de curso prolongado, no se controlan con tratamientos convencionales y están acompañadas de retraso en el crecimiento o eccema severo. En estos pacientes el diagnóstico es por desgracia muchas veces tardío y presentan ya alteraciones irreversibles pulmonares, manifestaciones que se correlacionan positivamente con la tardanza del diagnóstico.

1.2.3. Neumonías de evolución tórpida

Aproximadamente el 76% de las enfermedades granulomatosas crónicas son diagnosticadas antes de los 5 años y una gran mayoría lo son antes de los 2 años. La enfermedad granulomatosa crónica es una enfermedad hereditaria recesiva ligada al cromosoma X y

ocasionalmente autosómico recesiva. Estos pacientes tienen uno o varios defectos moleculares del sistema NADPH oxidasa de las células fagocíticas que conlleva una fagocitosis anormal de gérmenes catalasa-positivos. El 80% de los pacientes presentan neumonía, siendo el germen más habitual el *Aspergillus* (41%). Otros gérmenes causantes de neumonía en estos pacientes son: *Staphylococcus aureus* (11%), *Burkholderia cepacia* (7%) y *Nocardia* (6%). Estos niños tienen neumonías de evolución tórpida o abscesificadas (botriomycosis). El diagnóstico de enfermedad granulomatosa crónica debería tenerse siempre en cuenta, especialmente si hay historia de abscesos e infecciones de otra localización. Otros defectos inmunitarios de la inmunidad humoral y celular se manifiestan también como neumonías de evolución tórpida.

1.3. Diagnóstico de un niño con sospecha de inmunodeficiencia primaria

Las inmunodeficiencias son entidades poco frecuentes. En niños con infecciones respiratorias de repetición es obligatorio descartar primero entidades de mucha mayor prevalencia en este grupo de edad, como la rinitis alérgica, el asma o la fibrosis quística de páncreas. Un lactante con una neumonía por *Pneumocystis jiroveci* es más probable que padezca de un síndrome de inmunodeficiencia adquirida. Un niño con una neumonía de evolución tórpida o neumonías recurrentes de la misma localización tendrá como causa más frecuente de su patología respiratoria un cuerpo extraño que una enfermedad granulomatosa crónica cuya incidencia poblacional es solamente de 1/200.000 a 250.000. Hay signos de alarma que nos deberían hacer pensar en una inmunodeficiencia primaria (Tabla 1).

1.4. Protocolo diagnóstico

1.4.1. Antecedentes familiares

En un niño con algún dato de alarma de inmunodeficiencia (Tabla 1), dado que las inmunodeficiencias son enfermedades hereditarias, la primera cuestión a preguntarse es si existe una historia familiar de inmunodeficiencias y particularmente si hay varones afectados en la familia (la herencia más frecuente es recesiva ligada al sexo) (Figura 1).

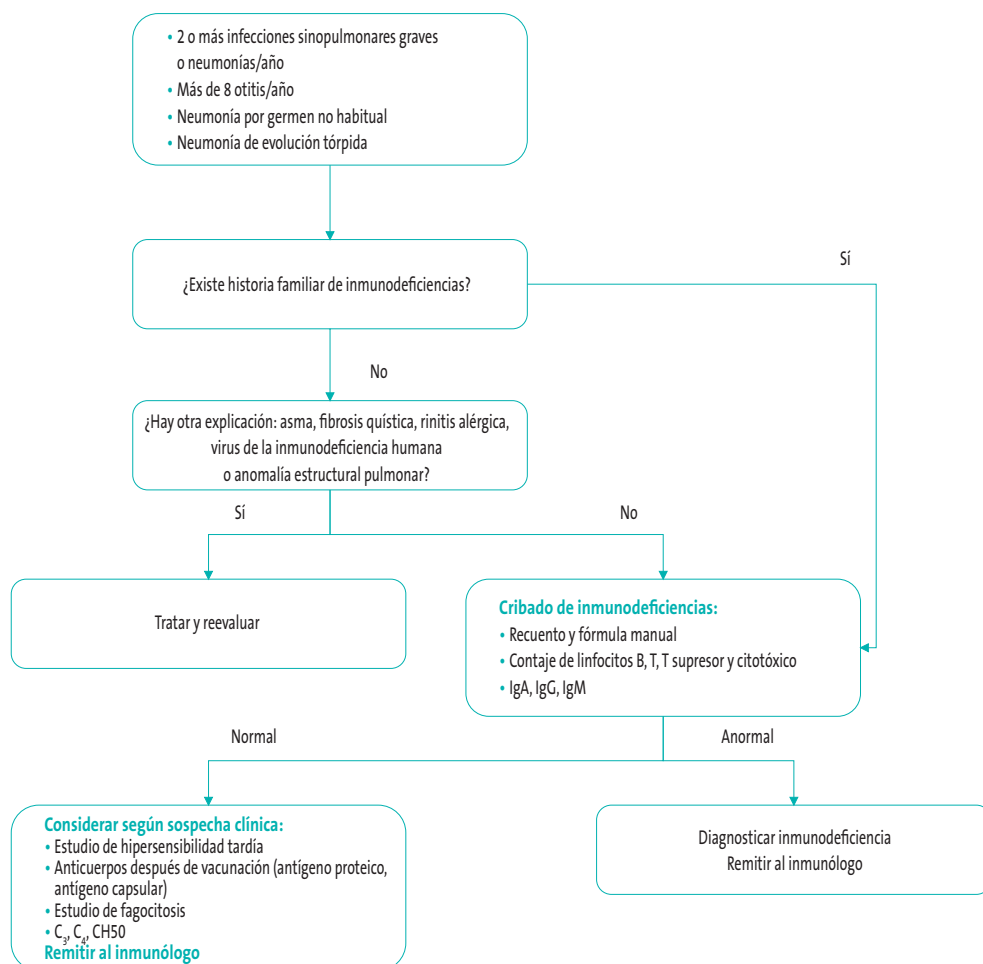
1.4.2. ¿Las infecciones pueden ser secundarias a otra enfermedad?

Si no existe historia familiar, teniendo en cuenta que las inmunodeficiencias primarias son poco frecuentes, debemos preguntarnos si la clínica puede ser secundaria a otras enfermedades de mucha mayor prevalencia: asma, rinitis alérgica, síndrome de inmunodeficiencia adquirida, malformación pulmonar, cuerpo extraño, etc. (Figura 1).

1.4.3. Edad de inicio de los síntomas e historia de los procesos infecciosos

Si existe historia familiar y se han descartado las patologías anteriormente referidas, la edad de inicio orienta en la clase de inmunodeficiencia que puede padecer. Si la clínica se ha iniciado antes de los 6 meses, se puede tratar de una inmunodeficiencia severa que afecta a la inmunidad humoral y celular. Las inmunodeficiencias humorales se inician después de los 6 meses, coincidiendo con la bajada de anticuerpos transferidos por la madre. Debe interrogarse sobre la historia de diarrea crónica, infecciones otorrinolaringológicas (ORL) de repetición (sugieren déficit de linfocitos B), infecciones espe-

Figura 1. Evaluación diagnóstica de la inmunidad en el niño con patología respiratoria



cialmente severas (varicela), candidiasis crónica, estomatitis y úlceras bucales (sugieren déficit de linfocitos T), eccema (Wiskott-Aldrich, Omenn, hiper-IgE...), sepsis y meningitis bacterianas (déficit de complemento), abscesos cutáneos de repetición (déficits fagocitarios). El tipo de germen también ayuda al diagnóstico: infecciones por *Pneumocystis jiroveci* orientan a déficits la inmunidad celular, infecciones por enterovirus a déficit de inmunidad humoral,

infecciones por *Aspergillus* o *Staphylococcus aureus* a alteraciones en la fagocitosis, infecciones de repetición por neumococo a alteraciones de la inmunidad humoral, etc.

1.4.4. Historia de las inmunizaciones

Es importante recabar si han existido reacciones vacunales importantes, especialmente con vacunas de virus vivos como la polio.

1.4.5. Hallazgos exploratorios

Las inmunodeficiencias primarias cursan con alteraciones en el crecimiento por diarrea crónica asociada, anorexia por candidiasis bucal y aumento del gasto calórico por las infecciones de repetición. Algunas enfermedades como el Chediak-Higashi, Digeorge o la ataxia telangiectásica cursan con alteraciones el desarrollo psicomotor. Las inmunodeficiencias se acompañan de paucidad de tejido linfoide (amígdalas). Las anomalías cardíacas y alteraciones fenotípicas pueden orientar a un síndrome de DiGeorge.

1.4.6. Determinaciones de laboratorio

El cribado inicial de inmunodeficiencias incluiría una hematemetría completa con recuento manual, determinación de inmunoglobulinas e IgE y conteo de linfocitos. La anemia sugiere infección crónica. La trombocitosis sugiere infección. La linfopenia está presente si la determinación de linfocitos es inferior a 2500 en lactantes y 1500 en niños mayores. Cifras de IgG inferiores a 200 mg/dl sugieren inmunodeficiencia. La eosinofilia sugiere una etiología alérgica o un síndrome de Omenn. Una cifra elevada de IgE sugiere etiología alérgica y, si es marcadamente elevada, un síndrome hiper-IgE. En este nivel también estaría indicado la realización de una radiografía (Rx) de tórax (valorar ausencia de timo y alteraciones parenquimatosas) y de adenoides (ausencia de tejido adenoides en inmunodeficiencia o hipertrofia en el caso de una obstrucción local como causa de las infecciones) (Figuras 2 y 3). Una determinación de virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) debería realizarse en todo niño en el que se sospecha un déficit de inmunidad celular. La valoración del complemento se puede hacer a través de la determinación del CH50.

Figura 2. Absceso pulmonar en un niño de 18 meses. Evolutivamente, en la determinación de anticuerpos frente a neumococo después de la vacunación no evidenció incremento sobre la determinación basal (sugestivo de déficit de producción de anticuerpos anticapsulares)



Figura 3. TC pulmonar del paciente de la Figura 2. Se visualiza un absceso en el segmento posterior del lóbulo superior



Si estas determinaciones son normales y es probable por la historia clínica una inmunodeficiencia, pasaríamos a otro escalón en las analíticas. Si es posible en nuestro centro, haríamos un conteo de linfocitos, comparando el resultado con las cifras de normalidad para

la edad: CD3⁺ (linfocitos T totales), CD4⁺/CD3⁺ (*T helper*, menos de 500 en niños mayores y 1000 en lactantes sugiere inmunodeficiencia celular), CD8⁺/CD3⁺ (T citotóxico), CD19⁺ (linfocitos B, menos de 100 sugiere aganmaglobulinemia) CD16⁺ o CD56⁺ (células NK, menos del 2% es anormal).

Dependiendo del grupo sanguíneo se pueden hacer isohemaglutininas, que en 70-80% de los casos están presentes para el año de edad. La ausencia de anticuerpos IgM clase-específicos frente al grupo sanguíneo implicaría una pobre síntesis de IgM.

Si nuestro laboratorio lo permite, podríamos determinar anticuerpos antitétanos (subclases IgG₁ e IgG₃) y testar así la producción de anticuerpos frente a antígeno proteico. Se puede investigar también la presencia de IgG antirubeola en lactantes vacunados. La inexistencia de anticuerpos en niños vacunados también orientaría hacia una deficiente formación de anticuerpos. Si todo ello es normal, estudiaríamos la formación de anticuerpos frente a antígeno capsular *Streptococcus pneumoniae* (subclases IgG₂ e IgG₄). Anteriormente se testaba la producción de anticuerpos al mes de la vacunación con neumococo 23-valente. En la actualidad no está clara la validez de la vacuna conjugada para testar esta respuesta, debido a la presencia de componentes proteicos en la misma. La respuesta no es solamente ante antígeno capsular.

Es cuestionable el valor de la determinación de las subclases de IgG en el diagnóstico de una inmunodeficiencia humoral. Un nivel bajo de IgG₁ se observa en inmunodeficiencias, pero nunca como fenómeno aislado. Un nivel

bajo de IgG₂ suele asociarse a infecciones sinopulmonares de repetición, pero hay pacientes que tienen valores bajos y sin embargo están asintomáticos. Tampoco defectos aislados de las subclases 3 y 4 se asocian a inmunodeficiencias. Si a esto añadimos variabilidades interlaboratorio de hasta el 62% en la determinación de algunas subclases, parece mucho más lógico determinar la formación de anticuerpos después de vacunación.

La valoración básica de la inmunidad celular se realiza con el conteo de linfocitos T. En individuos normales la cifra de linfocitos T es el 50-80% de la cifra total de linfocitos, con un conteo total de al menos 1000/mm³. Se determinan también poblaciones de CD₄ y CD₈ que deben de tener una relación aproximada de 1,5 a 2. Si no se dispone de esta técnica, se puede realizar una prueba cutánea con varios antígenos: *Candida*, tétanos, parotiditis, tuberculina, etc. Su eficacia no está establecida en niños, especialmente en lactantes. Un resultado normal prácticamente excluye un defecto de inmunidad celular. Un resultado negativo en lactantes no es diagnóstico de defecto de inmunidad celular por la posibilidad de una sensibilización insuficiente previa.

El análisis de la función fagocitaria se puede hacer con un conteo de neutrófilos y un test de NBT y mucho mejor por citometría de flujo o colorante fluorescente (dihidrorodamina). Un resultado anormal en alguna de estas determinaciones o la fuerte y fundamentada sospecha de una inmunodeficiencia, a pesar de la normalidad de este nivel básico de despistaje, hace aconsejable la consulta con un inmunólogo.

1.5. Conclusiones

Las inmunodeficiencias primarias forman parte del diagnóstico diferencial de un niño con neumonías y procesos respiratorios de repetición, neumonías de evolución tórpida y neumonías con gérmenes no habituales. A pesar de que se han descrito casi 200 defectos inmunitarios diferentes, en la inmensa mayoría de los casos se trata de déficit de inmunidad humoral que pueden ser confirmados con la historia clínica y unas pruebas de laboratorio básicas. La complejidad de su diagnóstico definitivo (diagnóstico genético molecular) y de su tratamiento, hace obligatorio la consulta con un inmunólogo.

2. PULMÓN EN EL PACIENTE NEUTROPÉNICO POSQUIMIOTERAPIA

La patología pulmonar en el niño con neutropenia es de tal complejidad que requiere un abordaje racional, rápido y eficaz, que permita la realización de las pruebas complementarias necesarias para el diagnóstico, sin someter al niño a riesgos innecesarios, pero incluyendo todas aquellas que faciliten un tratamiento etiológico.

La sospecha precoz es fundamental, ya que un retraso de más de 5 días en el diagnóstico multiplica por 3 las probabilidades de fallecimiento en estos pacientes.

Debemos tener en cuenta que un aumento de densidad radiológica en la radiografía de tórax de un paciente con clínica compatible obedece a una causa infecciosa mientras no se demuestre lo contrario (> 90% de los casos).

Las infecciones pulmonares son las infecciones más comunes en los niños inmunocomprometidos con cáncer. Así, en todo paciente con neutropenia febril sin foco, tras 72 horas de tratamiento antibiótico de amplio espectro, la patología pulmonar y de los senos paranasales debe ser siempre estudiada.

El riesgo de la infección va a guardar relación con el grado y la duración de la neutropenia, mayor riesgo < 100/ μ l y > 7 días, hasta el 20% de los pacientes con neutropenia profunda y duradera tendrán una infección fúngica invasora.

2.1. Etiología

Dilucidar la etiología de los procesos pulmonares en pacientes inmunocomprometidos se ve dificultado por la multiplicidad de causas tanto infecciosas como no infecciosas y las presentaciones atípicas de las infecciones.

Hasta la mitad de las infecciones del tracto respiratorio inferior son causadas por virus y los virus respiratorios son los más frecuentes. Menos frecuentes son los virus herpéticos y adenovirus, el citomegalovirus (CMV) es poco frecuente entre neutropénicos salvo que hayan estado sometidos a trasplante hematopoyético. El neumococo, el *Staphylococcus* y el *H. influenzae* son los patógenos bacterianos más frecuentes en las neumonías de los pacientes inmunodeprimidos. Entre las bacterias oportunistas están la *Pseudomonas aeruginosa*, especialmente entre pacientes hospitalizados, *Lysteria*, *Corynebacterium*, *Capnocytophaga*, tuberculosis y micobacterias no tuberculosas. Los pacientes intubados tienen el riesgo de infecciones nosocomiales con patógenos resistentes a múlti-

ples drogas como son *Klebsiella*, *Acinetobacter* y *Pseudomonas*. El *Streptococcus viridans* es causa frecuente de sepsis y neumonía en pacientes neutropénicos, entre los factores que predisponen a esta infección se encuentran la neutropenia grave, la mucositis especialmente oral, el tratamiento con citarabina y la administración profiláctica de cotrimoxazol o quinolonas.

Entre los agentes fúngicos causantes de infecciones pulmonares están el *Aspergillus spp.*, *Mucor spp.*, *Candida spp.*, *Histoplasma capsulatum*, *Blastomyces spp.*, *Cryptococcus neoformans*, *Pneumocystis jirovecii*, etc. La profunda y prolongada (> 10 días) neutropenia permanece como el factor de riesgo más importante para infecciones fúngicas. Factores ambientales como la proximidad a trabajos de construcción también influye en el riesgo de aspergilosis invasiva.

2.2. Diagnóstico y tratamiento

Tras la historia clínica y el examen físico, los estudios de imagen y de laboratorio son esenciales para determinar la causa.

El uso de antibióticos profilácticos cambia la probabilidad de infección por determinados gérmenes, el trimetropin-sulfametoxazol ha demostrado ser muy eficaz en disminuir el riesgo de neumonía por *Pneumocystis jirovecii*, haciéndola muy poco probable.

La clínica es inespecífica, pero en la mayoría de los casos se observa disnea, y son frecuentes el dolor torácico y la tos. La ausencia de fiebre puede sugerir edema, pero no excluye infección ni otras patologías no infecciosas; también se debe tener en cuenta que la fiebre

puede ser secundaria a fármacos recibidos o por la propia enfermedad neoplásica.

El diagnóstico lo realizaremos inicialmente con pruebas poco cruentas, hemocultivo, cultivo de aspirado nasofaríngeo o esputo, aislamiento de virus en cepillado nasofaríngeo, serologías (o mejor reacción en cadena de la polimerasa [PCR], dado el escaso valor de la serología en estos pacientes) para bacterias atípicas, inmunofluorescencia directa para detectar *Legionella* y demás pruebas para estudio de los procesos febriles en pacientes neutropénicos (hematimetría, proteína C reactiva, procalcitonina). La detección de neumococo y *Legionella pneumophila* en la orina puede tener su papel en pacientes concretos a la hora de dirigir la antibioterapia empírica.

Los hallazgos radiológicos son muy útiles, aunque ningún patrón radiológico es patognomónico de ninguna enfermedad, y no hay que olvidar que el tipo de patrón radiológico en niños es menos orientativo que en adultos, y por lo tanto más inespecífico.

Un infiltrado alveolar puede corresponder a una neumonía bacteriana, una infección fúngica precoz o una hemorragia alveolar difusa. Los nódulos, con o sin cavidades sugerirían lesiones por hongos, y si la imagen tiene múltiples nódulos pequeños, pensar en *Candida*. Las neumonías necrotizantes pueden verse tanto en procesos bacterianos como fúngicos.

Una Rx de tórax no es suficiente para excluir infiltrados pulmonares si hay cualquier síntoma respiratorio y nos obligará a realizar una tomografía computarizada (TC). Hasta el 50% de las lesiones identificadas con TC pueden no observarse con radiografía simple en pacien-

tes neutropénicos con fiebre. La respuesta inflamatoria disminuida modifica la morfología de las lesiones pulmonares y los infiltrados son lentos en aparecer en la radiografía de tórax, haciendo difícil el diagnóstico precoz.

La fibroendoscopia es un procedimiento diagnóstico muy importante en la evaluación del paciente inmunodeprimido con infiltrados pulmonares. La obtención del esputo puede realizarse antes de la fibrobroncoscopia, pero suele ser poco rentable al ser muchas veces muy escaso o ausente por la inmunodeficiencia y difícil de interpretar, aunque puede ser útil si en el cultivo crecen gérmenes no propios de la cavidad orofaríngea (especialmente micobacterias, *Legionella* y algunos hongos).

El LBA es el procedimiento estándar para el diagnóstico de infección, siendo la biopsia transbronquial técnica que aumenta la probabilidad de diagnóstico, pero aumenta la probabilidad de complicaciones (3% de hemorragia, 5% de neumotórax), y en lactantes el tamaño pequeño del broncoscopio no permite muestras grandes aumentando los falsos negativos. Algunos autores opinan que la biopsia transbronquial debería acompañar al LBA para evitar procesos secuenciales múltiples, ya que permite distinguir entre colonización e invasión de hongos o virus y puede detectar un proceso subyacente como bronquiolitis obliterante o daño pulmonar por drogas.

El LBA es seguro, poco invasivo, reproducible y puede dar un diagnóstico precoz. Tiene mayor rentabilidad en afección pulmonar difusa que localizada. El LBA tiene una elevada rentabilidad diagnóstica en la infección por CMV (no olvidar que puede ser comensal más que infección y puede tener copatógenos que sean el

organismo predominante, más que el CMV) y *P. jirovecii*, (con este último germen, el LBA es menos rentable que en los pacientes con VIH), el tratamiento empírico de estos procesos no está justificado dada su potencial toxicidad. La sensibilidad del LBA varía según el tipo de paciente inmunodeprimido y el germen, con mayor sensibilidad para CMV en pacientes con trasplante de células hematopoyéticas que en trasplantados de tejidos sólidos y menor en general para hongos: así la sensibilidad diagnóstica para CMV varía entre el 80 y el 90% y para *Aspergillus* es de aproximadamente el 50%. Por otra parte, muchas de las patologías no infecciosas se tratan con corticoides, y antes de empezar tratamiento con corticoides debe excluirse la existencia de infección, ya que su uso podría exacerbar una infección no diagnosticada. El resultado de los cultivos del LBA no está de inmediato y puede estar limitado por el uso previo de antibióticos, por lo que puede realizarse una orientación diagnóstica inicial de posible infección o no con el recuento de neutrófilos y su valor absoluto en el LBA.

El cepillado bronquial y el LBA protegido parecen aportar poca información diagnóstica, aunque se suelen realizar de manera rutinaria junto al LBA.

Se recomienda realizar la broncoscopia y el LBA en las 24 horas de su indicación, y no posponer la modificación urgente de la terapia antimicrobiana esperando una broncoscopia y LBA, y no realizar broncoscopia en pacientes con hipoxemia crítica o inestable clínicamente.

Si no se llega al diagnóstico con las técnicas previas (las muestras obtenidas por LBA, biopsia transbronquial o biopsia percutánea pueden ser demasiado pequeñas), cabe realizar una

biopsia pulmonar a cielo abierto. Tiene un riesgo elevado de complicaciones y la rentabilidad diagnóstica es de alrededor del 60%. Su decisión debe individualizarse: actualmente se aboga por la obtención de la muestra por métodos endoscópicos (videotoracoscopia), que son menos invasivos y están asociados a una mínima morbilidad.

En neumonías refractarias al tratamiento antibacteriano, en un huésped que ha recibido varios ciclos de quimioterapia, en infiltrados difusos, se debe obtener muestra por LBA, en busca de agentes virales, micobacterias atípicas y *Pneumocystis jirovecii* entre otros; si las imágenes son de un infiltrado localizado, además de LBA será necesario obtener muestras por biopsia pulmonar (por aguja o abierta según experiencia de cada centro) para estudio del patógeno causal. En las lesiones difusas se puede obtener la muestra por biopsia transbronquial, mientras que en los nódulos, sobre todo si son periféricos, se localizan mejor mediante biopsia percutánea con aguja guiada por TC, y a veces puede ser necesaria videotoracoscopia o biopsia pulmonar abierta.

El momento más adecuado para los procesos invasivos en un paciente inmunocomprometido es habitualmente difícil, siendo necesaria la valoración de la historia del paciente y la respuesta al tratamiento. Hay que tener en cuenta que las técnicas invasivas han demostrado menor rendimiento diagnóstico en el niño que en el adulto (a excepción de la biopsia pulmonar abierta).

Desde una perspectiva práctica, el **diagnóstico y tratamiento** de las afecciones pulmonares en el niño neutropénico por tratamiento quimioterápico pueden abordarse conside-

rando los hallazgos de su radiografía de tórax/TC, en términos de infiltrados localizados o difusos (**Figura 4**).

2.2.1. Infiltrados localizados

Precoces: la causa más frecuente es la infección bacteriana (*H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *Klebsiella spp.*, *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*...). La hipótesis de una infección por virus respiratorios comunitarios debe ser tenida en cuenta (virus respiratorio sincitial [VRS], virus influenza, parainfluenza, adenovirus, rinovirus). El diagnóstico lo realizaremos inicialmente con pruebas poco cruentas, hemocultivo, cultivo nasofaríngeo, esputo, PCR para bacterias atípicas, ID para *Legionella* y demás pruebas para estudio de los procesos febriles en pacientes neutropénicos. Consideraremos monitorización de galactomanano en suero 2 veces por semana en pacientes con alto riesgo de enfermedad invasiva fúngica.

El tratamiento es inicialmente empírico, con cefepime o meropenem (como alternativa piperacilina-tazobactam + aminoglucósido o ceftazidima o cefepime + aminoglucósido), además de la adicción de un glucopéptido (vancomicina o teicoplanina) y triple terapia en caso de asociar *shock* séptico (b-lactámico de amplio espectro con actividad frente a *Pseudomonas spp.* + aminoglucósido + glucopéptido).

Refractarios: se definen como los infiltrados pulmonares localizados que no responden al tratamiento antibiótico empírico en las primeras 48-72 h. En esta situación, las causas infecciosas deben incluir *Legionella spp.*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Pneumocystis carinii*,

Aspergillus spp., *Candida spp.*, *Mycobacterium tuberculosis* y otros, virus herpes... Se debe pensar también en causas no infecciosas, como insuficiencia cardiaca congestiva, toxicidad relacionada con quimioterapia (los más frecuentes son metotrexato, bleomicina y busulfán), radioterapia, hemorragia pulmonar, tromboembolismo, progresión de la enfermedad de base y síndrome de distrés respiratorio del adulto. En esta situación, en ausencia de documentación microbiológica con las pruebas previamente realizadas, se debe considerar la realización de procedimientos diagnósticos invasivos como la fibrobroncoscopia con LBA para llegar al diagnóstico infeccioso y descartar o no la presencia de otras patologías, valorando la realización biopsia transbronquial, la aspiración con aguja fina transtorácica o la biopsia pulmonar abierta, siendo más invasivo si persiste el empeoramiento clínico, teniendo en cuenta el beneficio diagnóstico y la situación del enfermo.

De forma empírica el tratamiento debe incluir la adición de trimetoprim-sulfametoxazol, macrólido, glucopéptido (si no se había comenzado previamente) y en casos seleccionados tratamiento antifúngico. Se han de plantear cuestiones de farmacocinética y farmacodinamia.

Tardíos: aparecen o se mantienen tras 5-7 días de tratamiento antibiótico empírico. Aunque no puede excluirse la posibilidad de una infección bacteriana resistente, la aspergilosis pulmonar invasiva (API) es la probabilidad más importante. Otras etiologías fúngicas como *Candida*, *Fusarium* o *Trichosporon* deben ser tenidas en cuenta. La TC de alta resolución (TCAR) y el LBA pueden ayudar al diagnóstico (hasta el 10% de los pacientes con API pueden

tener una Rx de tórax normal), la TCAR seriada puede visualizar manifestaciones de API hasta en el 70-90% de los casos y permitir el tratamiento precoz; la combinación de TC con angiografía puede mejorar la especificidad diagnóstica. La vigilancia de la antigenemia en sangre (galactomanano) puede desvelar la etiología, en el LBA su determinación tiene mayor valor predictivo que en sangre. Con o sin diagnóstico etiológico, la adición de anfotericina B al tratamiento debe considerarse en todos los casos. Nuevos agentes antifúngicos como el voriconazol frente al *Aspergillus* y la caspofungina para el tratamiento de la candidiasis, se han unido al arsenal terapéutico.

2.2.2. Infiltrados difusos

Además de las causas no infecciosas ya comentadas, algunas de las infecciones previamente mencionadas pueden dar origen a infiltrados inicialmente difusos. Entre ellas se deben mencionar *Legionella*, *Pneumocystis*, *Mycoplasma* y CMV. Otros agentes a considerar son *Streptococcus mitis*, *Mycobacteriaceae*, virus de varicela-zóster, virus de herpes simple y virus respiratorios (VRS, influenza, parainfluenza y rinovirus).

En esta situación se hace necesaria la realización de procedimientos invasivos desde el momento del diagnóstico, está indicado al menos un LBA, con realización de biopsia transbronquial si es posible, sobre todo si no hay mejoría en 3 días, planteándose de manera individualizada el riesgo beneficio de esta prueba. El aspirado nasofaríngeo puede ser de utilidad para el diagnóstico de algunas infecciones por virus respiratorios. En caso de imposibilidad manifiesta de realización de procedimiento invasivo, el tratamiento empí-

rico debe incluir la cobertura de *Pneumocystis* (cotrimoxazol) y *Legionella* (macrólido). El tratamiento antiviral empírico debe indicarse de forma individualizada.

Si el paciente se encuentra bien clínicamente y no se encuentran patógenos o estos son sensibles, se podría realizar una pauta corta del tratamiento antibiótico iniciado (7 días) para evitar recaídas.

Si la evolución no es favorable, debemos plantearnos la presencia de más de un patógeno, siendo el CMV el germen que suele asociarse a otros patógenos; interacciones farmacológicas y complicaciones de los propios procedimientos diagnósticos (por ejemplo, en el LBA, empeoramiento de los infiltrados, fiebre e hipoxia).

3. PULMÓN EN EL PACIENTE SOMETIDO A TRASPLANTE DE MÉDULA ÓSEA

Los trasplantes de médula ósea (TMO) son procedimientos con criterio curativo de ciertas enfermedades hematológicas y no hematológicas que vienen realizándose a nivel mundial desde hace más de 40 años. Con la mejoría de la técnica y de los tratamientos de sostén se calcula que para el año 2020 habrá más de 500.000 sobrevivientes de TMO. A pesar de estar potencialmente curados de la enfermedad original, los individuos trasplantados son un grupo de pacientes que muestran un 4-9% más de mortalidad que la población ajustada a la edad y un 30% menos de expectativa de vida que una persona de su misma edad no trasplantada.

El paciente trasplantado tiene un 30-60% más de riesgo de muerte por complicaciones respi-

ratorias durante toda la vida y que la disminución de la fracción espiratoria (FEV_1) de la función pulmonar es del 5% en el primer año post TMO y está vinculada a la mortalidad tardía que oscila entre 9-40%.

3.1. Complicaciones pulmonares

Las complicaciones pulmonares pueden ocurrir entre un 40 y 60% de casos, se asocian con una significativa morbimortalidad y pueden ser causa de enfermedad pulmonar irreversible, incluso en casos en el que el trasplante de médula ósea se haya realizado con éxito. Considerando complicaciones en una fase precoz en las primeras tres semanas, una segunda fase desde las primeras tres semanas hasta el día 100 postrasplante y una fase tardía después del día 100 post-trasplante.

Dentro de las **complicaciones respiratorias más graves** que normalmente suceden en una **fase precoz**, que pueden ser causa de muerte en estos pacientes, están los síndromes de neumopatía idiopática y las infecciones respiratorias.

3.1.1. Síndromes de neumopatía idiopática

Comprenden el daño alveolar diseminado que ocurre en el tracto respiratorio del paciente trasplantado de médula ósea no vinculado a infección activa pulmonar ni a enfermedad cardiovascular. Están incluidos la neumonía intersticial, el síndrome de goteo capilar no cardiogénico, el síndrome de distrés respiratorio por injerto, la hemorragia alveolar difusa, la bronquiolitis obliterante (BO) y la neumonía obliterante con neumopatía organizativa (BOOP). Algunas de estas entidades han sido identificadas y reclasificadas en los últimos años. Según los autores, tienen una incidencia

del 25 al 55% de los pacientes trasplantados y puede ser agudas o crónicas. Están vinculadas al 50% de las muertes relacionadas con el TMO; su incidencia es del 3-5%. Desde el punto de vista histopatológico, presentan una alveolitis difusa con infiltrados linfoides, membranas hialinas y proliferación obliterante de los bronquiolos.

Entre los factores que favorecen su aparición está fundamentalmente vinculada la presencia de enfermedad injerto contra huésped (EICH) aguda y crónica, al uso de busulfán e irradiación corporal total en el condicionamiento y a la carmustina en los tratamientos previos, la edad y la disparidad donante/recipiente entre otras. Con el paso de los años y la utilización de condicionamientos menos agresivos es la presencia de EICH el factor más importante vinculado a su aparición.

Hemorragia alveolar difusa. Es una complicación de la primera fase postrasplante que según las series consultadas alcanza un 20% de los casos. Tiene una importante tasa de mortalidad; sin embargo, un diagnóstico precoz adecuado y el tratamiento con altas dosis de esteroides puede aumentar sensiblemente la supervivencia.

Las manifestaciones clínicas son agudas pero inespecíficas y el LBA suele mostrar macrófagos cargados de hemosiderina.

Los hallazgos de imagen consisten en áreas bilaterales de vidrio deslustrado de dimensiones variables y difusas en ambos campos pulmonares.

Insuficiencia cardiaca. Esta complicación se observa más comúnmente en la primera fase

postrasplante y se debe con mucha frecuencia a abundantes infusiones de líquidos, administración de productos derivados de la sangre, nutrición parenteral total, unida a cierto grado de insuficiencia renal debida al tratamiento quimioterápico previo o actual. Los hallazgos radiológicos resultantes son la visualización de vasos pulmonares prominentes, el engrosamiento de septos interlobulillares, infiltrados alveolares y derrame pleural.

3.1.2. Infecciones en la fase precoz

En cuanto a las infecciones, las fúngicas son frecuentes en la primera fase postrasplante. El *Aspergillus* es el agente infeccioso oportunista que con diferencia es el más frecuente causante de infecciones pulmonares en estos pacientes. Las esporas están difundidas en el ambiente, se inhalan fácilmente y generan patología en sujetos con déficits inmunitarios. Las imágenes observadas van a depender de la reacción inflamatoria de las membranas de la vía aérea, del depósito de hifas aspergiliares y de zonas de hemorragia o consolidación neumónica organizada. Los hallazgos radiológicos característicos, en el contexto clínico compatible de aspergilosis invasiva, son nódulos rodeados de un halo con patrón en vidrio deslustrado que corresponden histológicamente a una zona de parénquima consolidado, la zona de infección fúngica, circundado de áreas hemorrágicas mal definidas debidas a obstrucción de pequeños vasos por trombosis por invasión fúngica. Se pueden observar nódulos cavitados con signo del halo creciente, durante la evolución de la infección cuando la neutropenia está en fase de recuperación. Otros hallazgos posibles son consolidaciones segmentarias o subsegmentarias.

Citomegalovirus. Los pacientes de mayor riesgo para infecciones por CMV son quienes son seropositivos antes del trasplante. Aproximadamente el 70% de ellos experimentan una reactivación de la infección y el 35-50% desarrollan la enfermedad. La manifestación más característica de la enfermedad por CMV es la neumonía intersticial que se presenta en los primeros 100 días postrasplante. Otras manifestaciones menos típicas son enteritis, corioretinitis, fiebre y hepatitis. Los hallazgos radiológicos en la TCAR sugerentes de neumonía por CMV son la aparición de múltiples pequeños nódulos asociados a áreas de consolidación o zonas de vidrio deslustrado.

Toxicidad por fármacos. La toxicidad por fármacos puede aparecer en cualquier fase pos trasplante, siendo más frecuente en las primeras tres semanas o entre las primeras tres semanas y los primeros 100 días. Bleomicina, metotrexato, busulfán y otros fármacos citotóxicos comúnmente utilizados en estos procedimientos son a menudo causa de efectos colaterales a nivel pulmonar pudiendo generar áreas con atenuación en vidrio deslustrado, consolidaciones o en estadios más avanzados zonas de reticulación.

3.1.3. Complicaciones tardías

En cuanto a las complicaciones pulmonares de comienzo tardío en el paciente trasplantado (LONPIC) incluyen las enfermedades pulmonares que se inician aproximadamente tres meses pos-TMO (día + 100) y que incluyen: la neumonía intersticial, el daño intersticial difuso, la neumonía linfocitaria intersticial, la bronquiolitis obliterante y la bronquiolitis obliterante con neumonía organizativa.

Las complicaciones con incidencia mayor son la bronquiolitis obliterante y la bronquiolitis obliterante con neumonía organizativa. El síndrome del rechazo crónico o enfermedad injerto contra huésped (EICH) se da con la reconstitución inmune del paciente y usualmente genera una reacción inflamatoria crónica a nivel sistémico, afectado además del pulmón, vías respiratorias altas, hígado, tracto intestinal y piel.

La EICH cursa histológicamente como bronquiolitis obliterante, que es una complicación de causa desconocida que se presenta con disnea, hemoptisis y obstrucción irreversible de las vías respiratorias. En la TC de alta resolución se visualiza dilatación bronquial y atrapamiento aéreo en los cortes en espiración. La bronquiolitis obliterante se puede asociar a neumonía organizada criptogenética, donde desde el punto de vista anatomopatológico se observa una proliferación de tejido granular en la luz bronquial y áreas parcheadas de infiltración pulmonar por células mononucleadas, condición que se traduce macroscópicamente en la TCAR con áreas de vidrio deslustrado o nódulos bien definidos con distribución casual según el estadio de evolución. No hay ningún tratamiento específico para estas entidades y solo el trasplante pulmonar es una opción terapéutica en algunos pacientes.

Hematológica en el año 2006 publicó un artículo en el que se analizaban 498 pacientes trasplantados, de los cuales el 10% desarrollaron LONPIC; estos resultados son similares a los obtenidos por otros autores, con un tiempo de desarrollo de la entidad de 10 meses pos-TMO y de 4 meses aproximadamente desde la instalación de la EICH, que es progresiva en un 58% y extensa en un 85% de los casos.

Tuberculosis. La infección posprimaria por *Mycobacterium tuberculosis* muestra unos hallazgos similares en pacientes inmunodeprimidos e inmunocompetentes, siendo el patrón miliar el más frecuente. No obstante, la afectación en forma de condensaciones confluentes y con pérdida de volumen asociada es más prevalente en enfermos inmunocomprometidos, comparativamente. Es también frecuente que, cuando se encuentran lesiones cavitadas, estas sean múltiples.

Las infecciones oportunistas por *Pneumocystis jirovecii* son últimamente menos habituales ya que se suele realizar profilaxis de rutina. Otras posibilidades pueden ser infecciones por *Legionella*, *Candida*, micobacterias, parásitos, etc.

3.1.4. Otras complicaciones

Hay que tener en cuenta en el manejo de estos pacientes la posibilidad de que anomalías en la fisiología endotelial determinen enfermedad tromboembólica pulmonar, infecciones por agentes patógenos menos frecuentes (*Toxoplasma gondii*, *Mycobacterium complex*, etc.), alteraciones de la funcionalidad del epitelio mucociliar en las vías respiratorias, episodios de broncoespasmo...

3.2. Monitorización y seguimiento neumológico de un paciente trasplantado de médula ósea

El seguimiento que se debe de hacer a los pacientes trasplantados ha de ser muy riguroso, exige la intervención de un neumólogo, y se debe realizar una monitorización muy estrecha:

- Función pulmonar a los 3, 6 y 12 meses del trasplante.
- Tomografía de alta resolución inspiratoria y espiratoria.
- Ser muy cuidadoso e insistente con el seguimiento de las infecciones respiratorias, sobre todo CMV. Realizar hemocultivos seriados, cultivos de esputo espontáneos o inducidos. Si aparecen infiltrados pulmonares difusos se debe de realizar una fibrobroncoscopia y un LBA para determinar el cultivo y citología.
- El cepillado bronquial y el lavado bronquial protegido parecen aportar poca información diagnóstica, aunque se suelen realizar de manera rutinaria junto al LBA. Se deben considerar ante paciente con clínica sugestiva de neumonía bacteriana.
- La biopsia transbronquial no se realiza siempre en el paciente inmunodeprimido por el riesgo de complicaciones y su valor diagnóstico añadido al LBA no está bien establecido. Sin embargo, estudios recientes demuestran que mejora la rentabilidad diagnóstica respecto al LBA aislada sin aumentar significativamente las complicaciones.
- La biopsia pulmonar quirúrgica permite obtener una cantidad de tejido pulmonar suficiente para un diagnóstico patológico y microbiológico completo. El riesgo de complicaciones es elevado en estos pacientes y la rentabilidad diagnóstica es baja. Por ello, la decisión de realizar una biopsia pulmonar quirúrgica debe individualizarse, teniendo en cuenta la probabilidad de llegar a un diagnóstico.

- Hacer un buen seguimiento y tratamiento de la EICH crónica si existiera.
- Ecocardiograma para medir presión arterial pulmonar.
- Test de marcha de 6 minutos. En los niños el test debería ser incremental.
- Control analítico del estado inmunológico del paciente.

El tratamiento es escaso y muchas veces desalentador, la literatura médica publica casos aislados de trasplante pulmonar en pacientes trasplantados de médula ósea.

4. COMPLICACIONES PULMONARES RELACIONADAS CON LA INMUNOSUPRESIÓN EN NIÑOS TRASPLANTADOS DE ÓRGANOS SÓLIDOS

El trasplante de órganos sólidos se ha consolidado como un tratamiento rutinario para los niños afectados de insuficiencia de estos órganos en estadio terminal, gracias a los avances en las técnicas quirúrgicas y al desarrollo de fármacos inmunosupresores eficaces. Sin embargo, la alteración del sistema inmunitario producida por estos fármacos, necesaria para evitar el rechazo del órgano trasplantado, trae consigo la aparición de complicaciones que pueden llegar a afectar la supervivencia de los pacientes y que son responsables de una considerable morbilidad.

Fundamentalmente, estos niños van a presentar un riesgo aumentado de complicaciones infecciosas y un aumento de incidencia de pa-

tología tumoral. Además, en ocasiones, el mismo fármaco inmunosupresor va a poder ser responsable directo de problemas clínicos, relacionados con la toxicidad del fármaco.

4.1. Complicaciones pulmonares infecciosas

Dependen del momento en que se encuentren tras el trasplante. Inmediatamente durante el primer mes, se encuentran en un estado de neutropenia, presentando un alto riesgo de sufrir neumonías bacterianas por *Staphylococcus aureus* o por *Pseudomonas aeruginosa*, por hongos *Candida* y *Aspergillus* y por virus del herpes. Al cabo de unos meses de efectuar el trasplante, del mes a los 4 meses, existe la posibilidad de que aparezca EICH, que se trata con corticoides a dosis altas o con ciclosporina, pudiendo aparecer neumonías por CMV, adenovirus, *Aspergillus*, *Mucor*, virus del herpes, virus de Epstein-Barr (VEB) y *Pneumocystis carinii*. Al cabo de los 4 meses después del trasplante puede aparecer la enfermedad crónica de injerto contra huésped y una pobre respuesta humoral, pudiendo presentar en este periodo neumonías por el virus varicela-zóster, bacterias capsuladas grampositivas e infecciones por *Pneumocystis carinii*.

Después de los 6 meses del trasplante, el riesgo de infección disminuye de forma importante, aunque no disminuye de la misma manera en todos los pacientes trasplantados de órgano sólidos, siendo conveniente distinguir tres tipos de pacientes:

- Más del 80% de los pacientes tienen un buen resultado del trasplante y se mantienen con una inmunosupresión mínima y con buena función del injerto. Sus problemas infecciosos son similares a los de la po-

blación general y fundamentalmente respiratorios por virus respiratorios, neumococos, etc. (bronquitis o neumonías adquiridas en la comunidad). Las infecciones oportunistas son infrecuentes, a menos que haya una exposición ambiental importante (por ejemplo, nocardiosis o aspergilosis).

- Aproximadamente un 10% de los pacientes tienen infecciones crónicas o progresivas con virus inmunomoduladores tales como CMV, VEB, virus de hepatitis B o C, etc., que pueden dañar el órgano trasplantado o inducir una neoplasia.
- En un 5-10 % de los pacientes se produce un rechazo crónico que hace que precisen dosis elevadas de fármacos inmunosupresores y que por tanto continúan con un riesgo elevado de infecciones por gérmenes oportunistas.

4.1.1. Infecciones por virus respiratorios

Los niños trasplantados de órganos sólidos presentan con frecuencia infecciones por los virus responsables de las infecciones respiratorias de vías bajas en la comunidad tales como VRS, influenza, parainfluenza y adenovirus. Estas infecciones pueden ser especialmente graves en los niños de menos de un año de edad y cuando se producen en los primeros 3 meses tras el trasplante. En los pacientes trasplantados de pulmón se han descrito fallos del injerto relacionados con infecciones por algunos de estos virus.

Las complicaciones infecciosas dependen del tipo de trasplante. El riesgo de infecciones después del trasplante de pulmón es mucho más elevado que en otros tipos de trasplante

de órganos sólidos (2 veces más que en el trasplante de corazón).

Los factores particulares predisponentes para la infección después del trasplante de pulmón son:

- Exposición continua del pulmón al ambiente exterior.
- Denervación del aloinjerto con disminución del reflejo de la tos.
- Alteración del aclaramiento mucociliar.
- Interrupción del drenaje linfático.
- Problemas con la anastomosis (dehiscencia, estenosis).
- Microorganismos presentes en el pulmón donante o en el pulmón nativo restante en caso de trasplante unilateral, infección de las vías respiratorias superiores o de los senos paranasales (especialmente persistencia de colonización por *Pseudomonas* en los pacientes con fibrosis quística).
- Daño al epitelio bronquial (inflamación en los episodios de rechazo agudo, destrucción de la luz y bronquiectasias en la bronquiolitis obliterante).

4.2. Complicaciones pulmonares no infecciosas

La **enfermedad linfoproliferativa postrasplante (PTLD)** se define como un grupo heterogéneo caracterizado por la presencia de proliferación linfoide (en la mayoría de las ocasiones de tipo B), después del trasplante. El espectro

de trastornos va desde una hiperplasia policlonal a un linfoma monoclonal maligno. La PTLD tiende a afectar el órgano trasplantado y el área alrededor del trasplante. La incidencia de afectación intratorácica en el trasplante pulmonar es de alrededor del 70%, y en el trasplante de corazón-pulmón del 89%. La mortalidad oscila entre el 20 y el 60%.

En los niños la PTLD está relacionada casi siempre con el virus de VEB. Debido a la corta edad de los niños en el momento del trasplante, hasta un 60-80% de los niños trasplantados de órganos sólidos no se han infectado aún por el VEB, lo que explica la mayor incidencia de PTLD en los niños que en los adultos.

Después de una infección lítica primaria por VEB, se produce una infección latente duradera toda la vida. El VEB infecta los linfocitos B, integrándose su genoma como un episoma y multiplicándose dentro de la célula huésped. En general esta infección por el VEB es silente como resultado de una respuesta celular inmunitaria importante de los linfocitos T, dirigida contra antígenos virales específicos expresados tanto en las células infectadas líticamente, como en los linfoblastos infectados de forma latente. Algunos linfoblastos infectados por el VEB finalmente se diferencian en células B de memoria, que no expresan el antígeno viral específico, lo que las hace invisibles a la inmunidad celular y representan el reservorio final del VEB. La PTLD se caracteriza por la proliferación de los linfoblastos infectados por el VEB. Esta proliferación se debe a la disminución de la función de los linfocitos T producida por la inmunosupresión. Los linfoblastos expresan el antígeno viral específico, lo que explica la regresión de la PTLD con la disminución de la inmunosupresión. Es neces-

saria una vigilancia constante para realizar un diagnóstico precoz de la PTLD, especialmente en los pacientes sin inmunidad pretrasplante contra el VEB. La fiebre, la afectación del estado general, la irritabilidad, anorexia, pérdida de peso, son los síntomas más frecuentes. Otras manifestaciones son la amigdalitis exudativa, hipertrofia adenoamigdal, sinusitis, adenopatías, hepatosplenomegalia y síntomas gastrointestinales como el sangrado digestivo, disfagia, diarrea o vómitos.

En los casos en que la PTLD afecta al tórax, el hallazgo descrito con mayor frecuencia en la TC es la presencia de nódulos pulmonares múltiples (85-90% de los casos).

Los nódulos son típicamente de aspecto homogéneo. En algunos casos los nódulos presentan un área central de baja atenuación sugestiva de necrosis.

Algunos pacientes presentan infiltrados alveolares multifocales, o una combinación de nódulos e infiltrados. También es posible observar afectación intratorácica extrapulmonar (30% de los pacientes) en forma de adenopatías mediastínicas e hiliares y en algún caso derrame pleural.

El tratamiento de la PTLD consiste en la disminución de la inmunosupresión, la utilización de ganciclovir intravenoso, aunque solo es efectiva contra la fase lítica del VEB y, en caso necesario, el empleo de quimioterapia. Recientemente parece que el rituximab, un anticuerpo monoclonal contra antígenos de la superficie de los linfocitos B (anti CD-20), podría ser el tratamiento de elección, antes de emplear la quimioterapia, reservándola para los casos sin respuesta al rituximab.

Las complicaciones por toxicidad por fármacos y hemorragia pulmonar se han descrito en el apartado anterior.

4.3. Diagnóstico

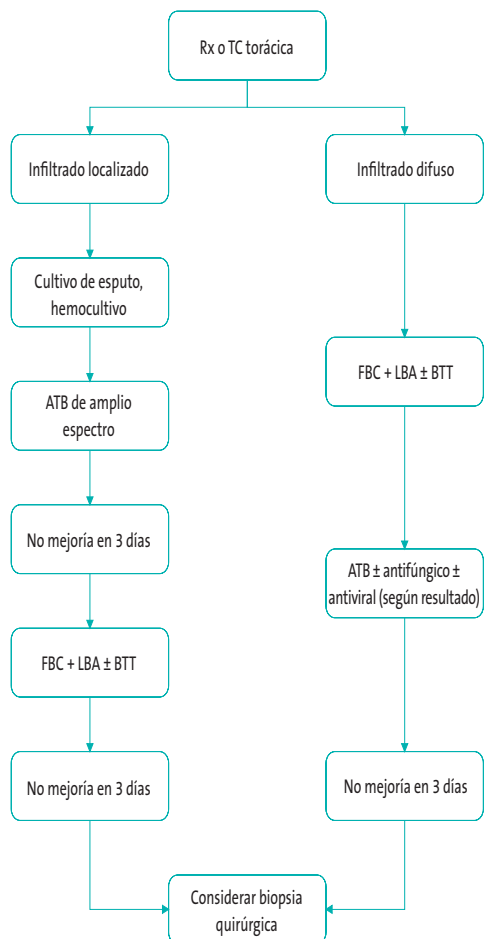
Al evaluar a un paciente inmunocomprometido con sospecha de complicaciones pulmonares, debe realizarse una Rx o TC torácicas. Si presenta un infiltrado, si es difuso o localizado constituye la primera orientación para realizar el siguiente procedimiento diagnóstico. Así, en el paciente no intubado con infiltrado localizado se debe realizar cultivo de esputo y hemocultivo e iniciar tratamiento con antibióticos de amplio espectro. Si no hay mejoría en 3 días, se debe realizar fibrobroncoscopia (LBA) para llegar a un diagnóstico infeccioso y descartar o no la presencia de otras patologías. En la **Figura 4** se recoge el algoritmo diagnóstico.

Si el infiltrado es difuso, es recomendable realizar fibrobroncoscopia con LBA antes de empezar el tratamiento antibiótico. Si no hay mejoría en 3 días, plantear de manera individualizada el riesgo/beneficio de realizar biopsia pulmonar/bronquial. De todos modos, aunque las infecciones por CMV o *P. carinii* suelen causar infiltrados difusos, también pueden causar infiltrados localizados, y ante la sospecha clínica de estos gérmenes se debe realizar fibrobroncoscopia aunque la Rx muestre infiltrados localizados; igual en el paciente intubado con neumonía, excepto si existe contraindicación.

Si el paciente se encuentra bien clínicamente y no se encuentran patógenos o estos son sensibles, se podría realizar una pauta corta del tratamiento antibiótico iniciado (7 días) para evitar resistencias.

Si la evolución no es favorable, debemos plantearnos la presencia de más de un patógeno, siendo el CMV el germen que suele asociarse a otros patógenos (los hongos suelen ser patógenos únicos); interacciones farmacológicas y complicaciones de los propios procedimientos diagnósticos (por ejemplo en el LBA, empeoramiento de los infiltrados, fiebre e hipoxia).

Figura 4. Algoritmo diagnóstico de las complicaciones pulmonares



ATB: antibiótico; FBC: fibrobroncoscopia; LBA: lavado broncoalveolar; Rx: radiografía; TC: tomografía computarizada.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Armenian SH, La Via WV, Siegel SE, Mascarenhas L. Evaluation of persistent pulmonary infiltrates in pediatric oncology patients. *Pediatr Blood Cancer*. 2007;48(2):165-72.
- Efrati O, Sadeh-Gornik U, Modan-Moses D, Barak A, Szeinberg A, Vardi A, *et al*. Flexible bronchoscopic and bronchoalveolar lavage in pediatric patients with lung disease. *Pediatr Crit Care*. 2009; 10(1):80-4.
- Elloumi HZ, Holland SM. Diagnostic assays for chronic granulomatous disease and other neutrophil disorders. *Methods Mol Biol*. 2014;1124:517-35.
- Fernández-Delgado Cerdá R, Escribano Montaner A, Donat Colomera J. Paciente neutropénico. *An Pediatr (Barc)*. 2004;60 (Supl 1):24-6.
- Fishman JA, Rubin RH. Infection in organ-transplant recipients. *N Engl J Med*. 1998;338:1741-51.
- Go ES, Ballas ZK. Anti-pneumococcal antibody response in normal subjects: a meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol*. 1996;98:205-15.
- Green M. Viral infections and pediatric liver transplantation. *Pediatr Transplant*. 2002;6:20-4.
- Griffith LM, Cowan MJ, Notarangelo LD, Puck JM, Buckley RH, Candotti F, *et al*. Improving cellular therapy for primary immune deficiency diseases: recognition, diagnosis, and management. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;124(6):1152-60.
- Guía IDSA 2010 de práctica clínica para el uso de antimicrobianos en pacientes neutropénicos con cáncer. Freifeld *et al*. *Clin Infect Dis* 2011; 52 (56-84). En: Unidad de Patología Infecciosa e Inmunodeficiencias de Pediatría. Hospital Vall d'Hebron [en línea] [consultado el 27/06/2017]. Disponible en: http://www.upiip.com/sites/upiip.com/files/Actualizaci%C3%B3n%20gu%C3%ADas%20IDSA-neutropenia%20febril%202011%20UPIIP%202011_0.pdf
- Jesenak M, Banovcin P, Jesenakova B, Babusikova E. Pulmonary manifestations of primary immunodeficiency disorders in children. *Front Pediatr*. 2014;2:77.
- Kaya Z, Weiner DJ, Yilmaz D, Rowan J, Goyal RK. Lung function, pulmonary complications, and mortality after allogeneic blood and marrow transplantation in children. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2009;15(7):817-26.
- Lehrnbecher T, Phillips R, Alexander S, Alvaro F, Carlesse F, Fisher B, *et al*. Guideline for the management of fever and neutropenia in children with cancer and/or undergoing hematopoietic stem-cell transplantation. *J Clin Oncol*. 2012;30(35):4427-38.
- Madero L. Hematología y oncología pediátricas. 3.ª edición. Madrid: Ergon; 2015.
- Maguire GA, Kumararatne DS, Joyce HJ. Are there any clinical indications for measuring IgG subclasses? *Ann Clin Biochem*. 2002;39(Pt 4):374-7.
- Montesdeoca Melián A, Mateos Durán M. Urgencias-complicaciones infecciosas. En: López Almaraz R (coord.). *Urgencias oncológicas en Pediatría y terapia de soporte*. 2.ª edición. Madrid: Ergon; 2012. p. 127-38.
- Moreno Galdó A, Liñán Cortés S, Cobos Barroso N, Gartner S. Complicaciones pulmonares relacionadas con la inmunosupresión en los niños trasplantados de órganos sólidos. *An Pediatr (Barc)*. 2004;60(Supl 1):34-40.
- Rieger C, Barlow S, Maschmeyer G. What's new in diagnosis and antimicrobial therapy of febrile

- neutropenic patients with lung infiltrates? Intensive Care Med. 2014;40:1549-52.
- Rusconi F, Panisi C, Dellepiane RM, Cardinale F, Chini L, Martire B, *et al.* Pulmonary and sinus diseases in primary humoral immunodeficiencies with chronic productive cough. Arch Dis Child. 2003;88:1101-5.
 - Shorr AF, Susla GM, O'Grady NP. Pulmonary infiltrates in the non-HIV-infected immunocompromised patient. Etiologies, diagnostic strategies, and outcomes. Chest. 2004;125:260-71.
 - Snyderman DR. Epidemiology of infections after solid-organ transplantation. Clin Infect Dis. 2001;33(Suppl 1):5-8.
 - Van der Bij W, Speich R. Infectious complications after lung transplantation. Eur Respir Mon. 2003; 26:193-207.
 - Wilson S, Grundy R, Vyas H. Investigation and management of a child who is immunocompromised and neutropenic with pulmonary infiltrates. Arch Dis Child Educ Pract Ed. 2009;94:129-37.