

Manejo de las infecciones respiratorias en el paciente inmunodeprimido

G. Pérez Chica, M. López López, B. Alcázar Navarrete, E. Granados Valverde

INTRODUCCIÓN

La incidencia y la gravedad de la infección pulmonar aumentan en los pacientes que tienen trastornos en su función inmune, pudiendo afectar al 30-70% de los pacientes inmunodeprimidos, y asociar una mortalidad que oscila entre el 30 y 50% de los casos⁽¹⁾. Asimismo, los microorganismos responsables de la infección suelen diferir de los asociados a infección que se produce en el paciente inmunocompetente, siendo la etiología de la misma ocasionada por una gran cantidad de potenciales patógenos y teniendo generalmente una respuesta clínica muy similar en todas las etiologías. Por tal motivo, es importante la identificación precoz del germen para poder pautar y orientar el tratamiento antibiótico a seguir. Esto no es posible en un número elevado de casos, por tal motivo tenemos que orientarnos por otra serie de parámetros que nos permitan elegir el tratamiento empírico inicial más apropiado.

Consideramos que nos encontramos ante un paciente inmunodeprimido^(2,3) cuando existe:

- Neutropenia (menos de 500 neutrófilos/ml).
- Terapia con fármacos inmunosupresores (incluyendo corticoterapia a dosis elevadas).
- Leucemia, linfoma u otras neoplasias con tratamiento inmunosupresor.
- Infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

- Trasplante de órganos con terapia inmunosupresora asociada.
- Defectos congénitos inmunitarios.

Existen nuevas circunstancias que puedan modificar las perspectivas futuras de estos pacientes, entre las que destacamos: la utilización de las nuevas guías de práctica clínica; el empleo protocolizado y sistemático del tratamiento antibiótico profiláctico; la innovación de nuevas técnicas microbiológicas y el empleo de los dispositivos de ventilación mecánica no invasiva en el manejo de la insuficiencia respiratoria grave.

PATÓGENOS CAUSANTES DE INFECCIONES PULMONARES EN INMUNODEPRIMIDOS

El tipo de defecto inmunológico va a predisponer a la aparición de una serie de infecciones pulmonares. Si se conoce la alteración que induce la inmunodeficiencia podría servir de orientación para predecir el tipo de infección que se va a presentar.

A continuación se detallan los gérmenes de mayor incidencia en los pacientes inmunodeprimidos⁽³⁻⁵⁾, quedando reflejados en la Tabla I los microorganismos causales de infección respiratoria más usuales en el paciente VIH(-), mientras que en la Tabla II se exponen los patógenos más frecuentes en pacientes VIH(+) clasificados según el grado de inmunodepresión que presentan.

Tabla I. Microorganismos causales en pacientes VIH(-), dependiendo del tipo de alteración inmunitaria

	Neutropenia	Defecto de la inmunidad humoral	Defecto de la inmunidad celular	Alteración de piel y mucosas
Bacterias	Enterobacterias	<i>S. pneumoniae</i>	<i>Legionella</i>	<i>S. epidermidis</i>
	<i>P. aeruginosa</i>	<i>H. influenzae</i> tipo B	<i>Salmonella</i>	<i>Streptococcus</i>
	<i>S. aureus</i>	<i>Moraxella catarrhalis</i>	<i>Mycobacterium</i>	BGN
	<i>S. pneumoniae</i>	<i>Neisseria meningitidis</i>	<i>Nocardia</i>	<i>Corynebacterium</i>
	<i>Streptococcus</i> grupo <i>viridans</i>		<i>Listeria</i> BGN	<i>S. aureus</i>
Hongos	<i>Aspergillus</i>	<i>Pneumocystis jiroveci</i>	<i>Pneumocystis jiroveci</i>	<i>Candida</i>
	<i>Candida</i>		<i>Aspergillus</i>	
	Zigometos		<i>Candida</i>	
	Otros		Zigometos <i>Cryptococcus</i>	
			Hongos dimórficos y otros	
Virus	Virus respiratorios	Virus respiratorios	Virus del grupo herpes	
	VHS		Virus respiratorios	
	Enterovirus			
Parásitos			<i>Strongyloides stercoralis</i>	
			<i>Toxoplasma</i>	

Tabla II. Infecciones en VIH(+) según grado de inmunodeficiencia

Recuento linfocitos CD4	Tipo de infección
≥ 500	Neumonía bacteriana (40%): <i>S. pneumoniae</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Rhodococcus equi</i> (por orden de frecuencia); tuberculosis pulmonar (4,2%); micosis endémica y gripe
200-500	Neumonía bacteriana recurrente; neumonía por varicela
100-200	<i>Pneumocystis</i> (37,5%); histoplasmosis diseminada
≤ 100	Criptococosis, micobacterias atípicas, CMV, hongos (<i>Aspergillus</i> , <i>Candida</i>) y virus (herpes simple)

Tomado de Fernández-Lahera J, Fernández I, Álvarez-Sala R. Neumonía en el paciente inmunodeprimido⁽⁴⁾.

- Bacterias.** Las infecciones bacterianas son una causa muy frecuente de neumonía en pacientes inmunodeprimidos. Los organismos gramnegativos, como las enterobacterias y *Pseudomonas aeruginosa*, son muy frecuentes en infecciones de pacientes neutropénicos; siendo *Legionella pneumophila* una causa más infrecuente (se suele asociar a trasplantes de órganos sólidos). *Haemophilus influenzae* es el germen gramnegativo más comúnmente asociado en pacientes VIH(+). Neumococo, *S. aureus*, *Streptococcus* especies y *Rhodococcus equi* son entre los grampositivos los que se aíslan con mayor frecuencia.
- Virus.** La mayor parte de las infecciones pulmonares víricas pertenecen al grupo herpes, destacando dentro de ellos el *Citomegalovirus* (CMV), virus herpes simple (VHS), virus vari-

cela zoster y virus de Epstein-Barr. La infección por CMV se observa más frecuentemente en receptores de un trasplante y en pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) y con menos de 50 CD4.

- **Hongos.** La aspergilosis pulmonar es más frecuente en inmunodeprimidos VIH(-), afectando generalmente a enfermos neutropénicos o con trasplante de médula ósea. Otra micosis frecuente en paciente VIH(-) es la infección por *Candida albicans* en pacientes neutropénicos o con alteración de la inmunidad celular, diabetes mellitus, utilización de antibioterapia de amplio espectro y drogas inmunosupresoras. *Mucor* es otro hongo que afecta fundamentalmente a pacientes diabéticos. *Pneumocystis jiroveci* (*P. jiroveci*), antes denominado *Pneumocystis carinii*, es el agente asociado generalmente a pacientes VIH(+), que más frecuentemente causan enfermedad respiratoria en éstos, y ocasiona el 25% de las muertes por SIDA. No obstante, gracias a la aparición de nuevos fármacos antirretrovirales, su incidencia ha disminuido de forma significativa⁽¹⁾.
- **Micobacterias.** Este tipo de microorganismos tiene mayor incidencia sobre los pacientes inmunodeprimidos VIH(+). Entre el 20 y el 50% de los pacientes con SIDA desarrollarán enfermedad tuberculosa. Cuando el recuento de CD4 es inferior a 100/mm³ las especies más frecuentemente aisladas son *Mycobacterium avium* intracelular (MAI) y *Mycobacterium kansasii*.
- **Parásitos.** En nuestro medio, el parásito más destacable es el *Toxoplasma*.

DIAGNÓSTICO

Ante un paciente inmunodeprimido con una infección respiratoria debe intentarse realizar una aproximación diagnóstica a la etiología de la misma, para lo que se requiere una conjunción ordenada de los datos de la historia clínica (antecedentes personales y manifestaciones clínicas), de la exploración física, de la radiografía de tórax y la analítica del paciente. Además, es importante conocer en el

caso del trasplantado el tipo de trasplante, tiempo postrasplante, inmunodepresión y profilaxis realizadas. En el paciente con infección por el VIH los aspectos a tener en cuenta son el recuento de linfocitos CD4+, las infecciones oportunistas previas y los hábitos tóxicos.

La realización de una elección sistemática, pero individualizada, conociendo la disponibilidad de las distintas técnicas diagnósticas de cada centro, nos puede hacer modificar la estrategia diagnóstica a seguir.

Diagnóstico clínico-radiológico

Antes de encontrar una confirmación etiológica del germen causal, la primera valoración que realizamos atiende a criterios clínicos y radiológicos, mostrando cada patógeno causal una serie de peculiaridades⁽³⁻⁵⁾.

El tiempo de instauración de la clínica respiratoria es un dato de interés. Una presentación aguda es más frecuente en infecciones bacterianas, mientras que una infección subaguda suele ser más común en infecciones oportunistas. La expectoración hemoptoica es característica de la infección por *Aspergillus* sp. La tuberculosis se presenta generalmente de forma subaguda-crónica similar a la población general pero con mayor riesgo de diseminación.

Las **bacterias** suelen tener un cuadro clínico que cursa con fiebre, disnea y tos productiva. El estudio radiológico de tórax nos pone de manifiesto la existencia de un infiltrado de predominio alveolar, de localización predominante lobar o segmentaria. En los pacientes VIH(+), la evolución puede ser más subaguda, presentando un patrón radiológico de predominio intersticial.

Dentro de los **virus**, CMV es el de mayor frecuencia de presentación, siendo un microorganismo con elevada prevalencia en los sujetos inmunocompetentes, por lo que es frecuente su reactivación en los pacientes inmunodeprimidos, sobre todo en trasplantados y en ocasiones presentándose asociados con otros gérmenes oportunistas. La clínica de presentación suele cursar con fiebre, tos y disnea, observándose en casos graves un fallo respiratorio. En la neumonía por CMV, el patrón radio-

lógico es muy variado, presentando desde un tenue infiltrado intersticial a un patrón alveolar y difuso.

El VHS suele producir cuadros de traqueo-bronquitis, asociando con menor frecuencia cuadros neumónicos.

Los **hongos**, en los últimos años, están ocasionando un mayor número de infecciones en pacientes inmunodeprimidos, sobre todo en los VIH(-). Destaca por su frecuencia y agresividad la infección por *Aspergillus fumigatus* (sobre todo en pacientes trasplantados de médula ósea y neutropénicos). La fiebre elevada, tos, dolor pleurítico y la presencia previa de una infección bacteriana suelen ser los datos clínicos más relevantes. Desde el punto de vista radiológico podemos apreciar la presencia de múltiples infiltrados alveolares, parcheados, que pueden coalescer, observándose en la TAC una densidad central con halo periférico de densidad intermedia (signo del halo). En ocasiones estas lesiones pueden cavitarse. El aspergiloma no suele ocurrir en pacientes inmunodeprimidos, aunque puede aparecer en pacientes con alteración de la arquitectura pulmonar subyacente.

P. jiroveci⁽⁶⁻⁸⁾, germen asociado a una alteración de la inmunidad celular que afecta con mayor frecuencia a pacientes VIH(+). La instauración del cuadro clínico suele ser insidiosa, con afectación del estado general, fiebre, tos generalmente improductiva y disnea progresiva. Desde el punto de vista radiológico la afectación puede ser muy variable, siendo el patrón intersticial bilateral la forma de presentación más frecuente, aunque puede evolucionar a formas de consolidación alveolar.

Las **micobacterias**⁽⁸⁾ pueden afectar a cualquier paciente inmunodeprimido, siendo más frecuente su incidencia en pacientes VIH(+). La micobacteria que se aísla con mayor frecuencia es *Mycobacterium tuberculosis*. El cuadro clínico suele instaurarse de forma insidiosa: malestar general, febrícula, tos con expectoración y disnea. La afectación por micobacterias atípicas se suele presentar cuando existe un mayor deterioro del sistema inmune (siendo *Mycobacterium avium* y *kansasii*, las halladas más frecuentemente). La forma radiológica más habitual de presentación es la existencia de infiltrados cavitados en lóbulos superiores. En fases

Tabla III. Patrones radiológicos más frecuentes de afectación en el paciente inmunodeprimido

Difuso	Nodular o cavitario	Focal
Comunes		
<i>Pneumocystis</i>	<i>Cryptococcus</i>	Bacterias
Citomegalovirus	Bacterias	<i>Cryptococcus</i>
Micobacterias	<i>Nocardia</i>	<i>Aspergillus</i> sp
	<i>Aspergillus</i>	<i>Mucor</i>
	Micobacterias	
Raros		
<i>Cryptococcus</i>	<i>Legionella</i> sp	Tuberculosis
<i>Aspergillus</i> sp	Émbolos sépticos	Virus
<i>Candida</i>		<i>Legionella</i> sp

Modificado de Pennington. *Respiratory Infections: diagnosis and management*. Raven Press; 1994^(2,10).

avanzadas del SIDA la cavitación suele ser rara y se suelen apreciar imágenes radiológicas similares a una primoinfección.

El **parásito**⁽⁶⁾ más usual en nuestro medio es el *Toxoplasma*, que generalmente cursa con fiebre, tos improductiva y disnea. Su forma de presentación radiológica suele ser la existencia de un patrón intersticial difuso.

En la Tabla III se refleja el tipo de presentaciones radiológicas que afectan con mayor frecuencia al paciente inmunodeprimido.

Diagnóstico etiológico

Se hace preciso realizar un diagnóstico de certeza en estos pacientes con el fin de minimizar el riesgo de sobreinfección y establecer un pronóstico. Por todo ello, se deben emplear las distintas pruebas diagnósticas en función del grado de invasión y la rentabilidad de las mismas, a fin de poder elegir el mejor tratamiento antibiótico.

Tras una primera evaluación clínico-radiológica^(3,4), está indicado en una evaluación inicial solicitar un análisis general que incluya gasometría arterial; se debe solicitar estudio microbiológico del esputo (incluyendo tinción de Gram y Ziehl-Neelsen), inmunofluorescencia, PCR y cultivo para bacterias, hongos y micobacterias. Este estudio microbiológico ofrece la ventaja de su fácil realización y

buena disponibilidad. En el diagnóstico de neumonías bacterianas en pacientes con VIH tiene una concordancia con cultivos en muestras estériles del 96%, con una sensibilidad del 30-60%. En pacientes neutropénicos los criterios de purulencia para la aceptación de la muestra no son válidos por la ausencia de neutrófilos⁽⁸⁾. Aunque para el diagnóstico definitivo de aspergilosis pulmonar es necesaria la demostración de invasión tisular. La detección de *Aspergillus sp.* en muestras de esputo, tiene un valor predictivo positivo del 95% de enfermedad invasiva en el trasplante de progenitores hematopoyéticos, y de un 56% en el trasplante de un órgano sólido, por lo que su detección es suficiente para indicar tratamiento antifúngico hasta que no se demuestre otro diagnóstico.

En pacientes VIH(+)^(8,11) el esputo inducido tras la inhalación de suero salino hipertónico permite realizar la identificación de *Pneumocystis* (utilizando para ello tinciones como la de plata-metafina, azul de toluidina o Giemsa). La rentabilidad del examen de esputo oscila entre el 55-92%, siendo mayor si se utilizan anticuerpos monoclonales.

Dentro de este nivel diagnóstico, se deben solicitar hemocultivos, detección en orina de antígeno de neumococo y *Legionella*; así como la realización de serología (aunque se debe tener en cuenta que la capacidad de producir anticuerpos en el paciente inmunodeprimido está disminuida) y anticuerpos monoclonales para la detección de antígenos. La recogida seriada de muestras de suero para la detección de galactomanano permite un diagnóstico precoz en paciente con alto riesgo de aspergilosis, siendo mayor la sensibilidad y especificidad de la técnica en pacientes con trasplante de progenitores hematopoyéticos que en receptores de trasplante de órgano sólido (82 y 86% vs. 22 y 84%, respectivamente).

En el caso de que queramos obtener muestras directas de las lesiones pulmonares tenemos que tener en cuenta una serie de factores: la gravedad de la infección, el estado del paciente, la rapidez con la que progresa, el tipo de infiltrado radiológico y la disponibilidad de la técnica en el centro correspondiente y la experiencia de sus profesionales en realizarla.

En el caso de obtener una mala respuesta o un fracaso al tratamiento empírico establecido inicialmente, está indicado optar por iniciar una toma de muestras directas en las lesiones pulmonares mediante la realización de fibrobroncoscopia, oscilando la rentabilidad de ésta entre un 45 y el 80% (dependiendo la misma del tipo de complicación y del grupo estudiado), empleando sus distintas técnicas: broncoaspirado (BAS), lavado broncoalveolar (LBA), biopsia transbronquial (BTB) y catéter telescopado con cepillo protegido. Todas estas técnicas son complementarias aunque una puede estar más indicada que otra según el tipo de infección que sospechemos o busquemos. El catéter telescopado (CTT) con cultivo cuantitativo tiene en algunos estudios una sensibilidad superior al LBA en el diagnóstico de neumonías bacterianas. La biopsia transbronquial está especialmente indicada en: a) diagnóstico de etiologías no infecciosas, b) para la confirmación del diagnóstico de infecciones víricas y fúngicas, c) para el diagnóstico de rechazo en el trasplante pulmonar.

En el caso de no llegar a ningún diagnóstico y observar un deterioro general del paciente, se debe optar como último nivel diagnóstico la realización (dependiendo de la localización de la lesión/lesiones) de: punción-aspiración transtorácica con aguja fina guiada por TAC (PAAF) –técnica de elección en las lesiones pulmonares periféricas– o biopsia pulmonar abierta (BPA). La punción aspirativa pulmonar transtorácica es una técnica con una elevada sensibilidad en neumonías bacterianas; es útil en infiltrados alveolares periféricos y es la técnica de elección en lesiones nodulares en pacientes neutropénicos y trasplantados. Su elevada sensibilidad queda matizada por las complicaciones de la técnica. La biopsia pulmonar es el procedimiento diagnóstico que se reserva en último lugar, ante la negatividad de todos los estudios. La sensibilidad es escasa en los postoperatorios inmediatos de los receptores de pulmón, y en los infectados por VIH es variable.

En la Tabla IV se detallan los distintos agentes etiológicos, así como los métodos de diagnóstico microbiológico más frecuentemente utilizados.

Tabla IV. Diagnóstico microbiológico de los patógenos más frecuentes en pacientes inmunodeprimidos

Agente	Diagnóstico microbiológico
Bacterias	Esputo Hemocultivos Orina: antígeno <i>Legionella</i> -neumococo PAAF LBA con catéter telescópado (de elección), su rendimiento disminuye si hubo tratamiento previo
Virus • Citomegalovirus (más frecuente reactivación que primoinfección, más frecuente en trasplantados)	LBA (técnica más empleada) • Citología (cuerpos de inclusión intracelulares) • Cultivo • Serología, detección de antígenos • PCR Antigenemia Biopsia (cuerpos de inclusión)
Hongos • <i>A. fumigatus</i> , más frecuente en VIH(-) • <i>Pneumocystis</i> , frecuente VIH (+)	Biopsia (diagnóstico de certeza) mediante BTB o BPA Si no fuera posible, cultivo de LBA y esputo Esputo: rentabilidad del 50% LBA (elección) • Visualización de quistes o trofozoítos • Inmunofluorescencia directa • PCR No crece en medios de cultivo
Micobacterias • <i>M. tuberculosis</i> , frecuente VIH(+)	Esputo (de elección) • Tinción con auramina (detecta 50-60%) • Cultivo de Löwenstein-Jensen Broncoscopia con BAS, LBA y BTB (rentabilidad del 90%) Prueba tuberculina con frecuencia negativa (anergia VIH+) Detección rápida con PCR

Modificado de J, Fernández-Lahera Martínez Fernández I, Álvarez-Sala R. Neumonía en el paciente inmunodeprimido⁽⁴⁾.

Diagnóstico diferencial

Ante la aparición de un infiltrado pulmonar en un paciente inmunodeprimido se debe intentar hacer una aproximación diagnóstica valorando: los datos de la historia clínica y de la exploración, la naturaleza del proceso que conlleva la inmunodepresión, el momento en el que se presenta la complicación, la radiología y la velocidad de desarrollo del cuadro respiratorio.

La utilidad de los marcadores biológicos^(12,13) en los pacientes inmunocomprometidos tiene una clara

aplicación dada la dificultad de diagnóstico diferencial en esta población. Las técnicas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y la procalcitonina (PCT) están elevadas; la primera permanece elevada en los casos de infección probada o de posible infección; la PCT es más elevada en infección probada frente a infección posible. Aunque en los distintos estudios los datos clínicos y parámetros analíticos no han sido útiles para predecir infección, sin embargo, la neutrofilia en el LBA (> 15%) tiene una sensibilidad del 84% y especificidad del 77%

Tabla V. Diagnóstico diferencial de infiltrados pulmonares en el paciente inmunodeprimido

Causas infecciosas

- Bacterias (*P. aeruginosa*, *S. aureus*)
- Hongos (*Aspergillus*, *Mucormycosis*, *Candida*)
- Virus (CMV, varicela zoster, virus herpes simple, virus respiratorio sincitial, parainfluenza, influenza)
- *Pneumocystis*
- Micobacterias (*M. tuberculosis* y *M. no tuberculosis*)

Causas no infecciosas

- Edema pulmonar cardiogénico
- Tromboembolismo pulmonar
- Progresión de la enfermedad subyacente
- Toxicidad por radiación y fármacos
- Hemorragia alveolar difusa
- Bronquiolitis obliterante con neumonía organizada
- Proteinosis alveolar secundaria
- Enfermedad linfoproliferativa postrasplante
- Neoplasias
- Linfangitis carcinomatosa
- Lesión pulmonar aguda relacionada con transfusión

Modificado de Shorr AF et al. *Pulmonary infiltrates in the non-HIV-infected immunocompromised patient*⁽⁷⁾.

para predecir infección incluso en pacientes con tratamientos antibióticos previos.

Los marcadores biológicos son útiles, si bien aún está pendiente por confirmar con estudios de validación, como mejorar la predicción de mortalidad o de fracaso añadidos a las escalas, como se evalúa la respuesta al tratamiento y qué papel pueden jugar en la decisión de tratamientos no antibióticos o inmunomoduladores para mejorar el pronóstico de la neumonía.

En la Tabla V quedan reflejados los diagnósticos diferenciales que con mayor frecuencia pueden establecerse en el huésped inmunodeprimido⁽⁷⁾.

TRATAMIENTO

Consideraciones generales

Dada la elevada morbimortalidad que presentan estas patologías, el inicio de una terapia antibiótica empírica se ha de realizar de una forma precoz, debiendo tener presente: antecedentes infecciosos previos, exposición ambiental reciente, tipo de inmunodepresión (defecto de la inmunidad

humoral y de la celular) y las pautas de profilaxis que el paciente está recibiendo. En la Tabla VI se expone el tratamiento empírico inicial en base a una serie de hallazgos clínicos y radiológicos.

De manera general, está indicado que todo paciente inmunodeprimido que presente en el estudio radiológico simple de tórax infiltrados pulmonares, independientemente de la situación clínica existente en el momento de su valoración, debería hospitalizarse para proceder a su estudio etiológico⁽⁵⁾.

Como tratamiento empírico inicial, se puede seguir la siguiente pauta⁽⁵⁾:

- En el caso de clínica infectiva aguda y condensación localizada: cefepima 2 g/8-12 horas i.v. o piperacilina-tazobactam 4 g/6-8 horas o imipenem o meropenem 1 g/8 horas i.v. + amikacina 15 mg/kg/24 horas (indicado en caso de neutropenia) o ciprofloxacino 400 mg/12 horas i.v. (añadir en caso de defecto de la inmunidad celular) ± anfotericina B o voriconazol (adición de tratamiento antifúngico si el infiltrado apareció durante el tratamiento anti-

Tabla VI. Manejo terapéutico empírico inicial

Hallazgos clínicos	Agente antimicrobiano
Neutropénico febril (gramnegativos, <i>Staphylococcus</i> , hongos) <ul style="list-style-type: none"> • No respuesta • Infiltrados parcheados/difusos 	<ul style="list-style-type: none"> • Betalactámico amplio espectro con actividad antipseudomonas + quinolona o aminoglucósido • Añadir glucopeptidos • Añadir anfotericina B o voriconazol o caspofungina
Trasplante de órganos sólidos <ul style="list-style-type: none"> • Patrón intersticial (neumonía por <i>Pneumocystis</i> o CMV) • Infiltrado lobar (neumococo, <i>H. influenzae</i>, <i>Staphylococcus</i>) • Proceso difuso (<i>Pneumocystis</i>, virus, hongos) 	<ul style="list-style-type: none"> • Cotrimoxazol + ganciclovir • Betalactámico amplio espectro con actividad antipseudomonas + aminoglucósido • Cotrimoxazol + ganciclovir + anfotericina B
Hipogammaglobulinemia (proceso bacteriano)	Inmunoglobulinas i.v. + betalactámico con actividad antipseudomonas ± macrólido
Infección VIH <ul style="list-style-type: none"> • Proceso intersticial (<i>Pneumocystis</i>, virus) • Infiltrado lobar (bacterias) • Neumonía nosocomial (gramnegativos resistentes, <i>Staphylococcus</i>) 	<ul style="list-style-type: none"> • Cotrimoxazol • Cefalosporina 3ª generación + macrólido • Betalactámico amplio espectro con actividad antipseudomonas + aminoglucósido
Trasplante médula ósea <ul style="list-style-type: none"> • Alogénico <ul style="list-style-type: none"> – Proceso intersticial – Parcheado/difuso 	<ul style="list-style-type: none"> • Ganciclovir + inmunoglobulinas • Ganciclovir + inmunoglobulinas + anfotericina B + betalactámicos + aminoglucósido

Modificado de Patrik J. Brennan en *Pulmonary Diseases and Disorders*. 2ª edición⁽¹⁴⁾.

biótico, o si la imagen de la TAC es sugerente de infección por un hongo).

- En el caso de presentar una imagen con infiltración bilateral y difusa: cefepima 2 g/8-12 horas i.v. o piperacilina-tazobactam 4 g/6-8 horas o imipenem o meropenem 1 g/8 horas i.v. + cotrimoxazol i.v. (20 mg/kg/24 horas de trimetoprim) ± ganciclovir (en caso de sospecha de infección por CMV).

Tratamiento específico

Infecciones bacterianas^(4,11)

Pacientes VIH(-)

- Bacilos gramnegativos y enterobacterias: ceftriaxona (1-2 g/24 horas i.v.) o cefotaxima (2 g/8 horas i.v.) durante 14-21 días.

- *Pseudomonas aeruginosa*: cefepime (2 g/8 horas i.v.) o ceftazidima (2 g/8 horas i.v.) o piperacilina-tazobactam (4 g/8 horas i.v.) o imipenem (1 g/8 horas i.v.) o ciprofloxacino (400 mg/12 horas i.v.), asociando en cualquiera de los casos anteriores un aminoglucósido. La duración del tratamiento será de 14 a 21 días.

Paciente VIH(+)

- *S. pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa* y otros bacilos gramnegativos: se recomienda betalactámico con actividad antipseudomonas (cefepime 2 g/8 horas i.v.; o ceftazidima 2 g/8 horas i.v.; o piperacilina-tazobactam; 4 g/8 horas i.v.; o imipenem 1 g/8 horas i.v.) durante un mínimo de 15 días.
- *Rhodococcus equi*: la terapia antimicrobiana más eficaz no está bien establecida, reco-

mendándose fármacos con penetración intracelular durante un periodo de tiempo prolongado: imipenem (500 mg/6 horas i.v.) + vancomicina (1 g/12 horas i.v.), debiendo continuar durante un mínimo de dos meses más con un macrólido y vancomicina.

- *Nocardia asteroides*: cotrimoxazol (trimetoprim 10-15 mg/kg/24 horas/sulfametoxazol 50-75 mg/kg/24 horas) durante las 3-6 primeras semanas, con reducción progresiva de dosis, durante al menos 12 meses.

Cabría la opción de incorporar a este esquema nuevos antibióticos: como el ertapenem, beta-lactámico de la familia de los carbapenems de administración parenteral y de vida media muy prolongada, lo que permite su administración en una sola dosis diaria. Presenta elevada actividad frente a *S. pneumoniae* y *Haemophilus influenzae*. También es activo frente a *M. catarrhalis*, *S. aureus* sensible a metilicina, bacilos gramnegativos entéricos, y es muy eficaz frente a anaerobios. Sin embargo, su actividad frente a patógenos como *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* sp o frente a enterococo es limitada. Según los datos disponibles hasta la actualidad, ertapenem sería una opción terapéutica en neumonía adquirida en la comunidad en pacientes con factores de riesgo de inmunodepresión, como alcohólicos o ancianos ingresados en residencias y en neumonías producidas por gramnegativos resistentes o anaerobios⁽¹⁴⁾.

Linezolid (600 mg/12 horas), antibiótico del grupo de oxazolindionas que actúa inhibiendo la síntesis de proteínas, es activo casi exclusivamente frente a grampositivos. Su indicación fundamental es el tratamiento de grampositivos multirresistentes como *S. aureus* o el enterococo⁽¹⁶⁾.

Infecciones virales^(4,6,17)

Paciente VIH(-)

- VHS: aciclovir (5 mg/kg/12 horas i.v.) durante 10-14 días.
- Varicela zoster: aciclovir (10 mg/kg/8 horas i.v.) durante 10-14 días.

Paciente VIH (+)

- CMV: ganciclovir (5 mg/kg/12 horas i.v.) durante 14-21 días. Dosis de mantenimiento: 5 mg/kg/día.

Infecciones por hongos

Paciente VIH(-)⁽⁴⁾

- *Aspergillus*: con el voriconazol hay varias experiencias que han permitido ver su eficacia y seguridad, este comportamiento, la posibilidad de administración oral y la potencial gravedad de esta enfermedad hacen que el voriconazol sea el antifúngico de elección. La anfotericina B y el itraconazol han mostrado eficacia variable; la caspofungina también es una alternativa. La duración del tratamiento es desconocida y dependerá de la extensión de la lesión, de la respuesta al tratamiento y de la situación inmunológica del paciente.

- *Candida*: el tratamiento está indicado cuando hay evidencia de infección conformada por hallazgos histológicos y no por el aislamiento de *Candida* en muestras respiratorias.

En pacientes estables sin riesgo de *Candida* resistente el tratamiento de elección es el fluconazol⁽¹⁸⁾. Sin embargo, en pacientes clínicamente inestables, como se desconoce la especie de *Candida*, es mejor emplear otros antifúngicos de espectro más amplio, como la anfotericina B o una equinocandina (como la caspofungina) o voriconazol; la caspofungina y el voriconazol han alcanzado resultados similares a la anfotericina B con una tolerabilidad mejor. También es adecuada la utilización de la combinación de fluconazol (800 mg/24 horas) más anfotericina B (0,7 mg/24 horas) durante los primeros 4-7 días.

- Mucor: anfotericina B.

Paciente VIH(+)^(4,8,11)

- *P. jiroveci*: cotrimoxazol (trimetoprim 15-20 mg/kg/día y sulfametoxazol 75-100 mg/kg/día), durante 21 días. Es recomendable asociar al tratamiento corticoides sistémicos (induce una disminución de la respuesta inflamatoria así

como los efectos de los fármacos específicos). La alternativa terapéutica es la pentamidina. La profilaxis se realiza con cotrimoxazol (trimetoprim-sulfametoxazol por vía oral), o con pentamidina en aerosol en caso de intolerancia al mismo.

- *Cryptococcus neoformans*: anfotericina B (0,3-0,7 mg/kg/día i.v.), asociada a 5-flucitosina (100 mg/kg/día) durante 6-10 semanas. Para la fase de mantenimiento o profilaxis secundaria se emplea fluconazol (200 mg/24 horas).

Infecciones por micobacterias^(3,4,6,19)

Aunque pueden afectar a cualquier tipo de paciente inmunodeprimido, su mayor incidencia se produce en pacientes VIH(+).

- *Mycobacterium tuberculosis*: isoniácida (10 mg/kg/día, máximo 450 mg/día) más rifampicina (10 mg/kg/día, máximo 900 mg/día) más piracinamida (30 mg/kg/día, máximo 2.500 mg/día) más etambutol (25 mg/kg/día durante dos meses), pasando a continuación a tomar isoniácida y rifampicina durante siete meses más.
- *Mycobacterium avium-complex*: claritromicina (500 mg/12 horas) o azitromicina (500 mg/día) durante 18-24 meses, más etambutol (15-25 mg/día durante 18-24 meses), más rifabutina (300 mg/día durante 18-24 meses).
- *Mycobacterium kansasii*: isoniácida (300 mg/día), más rifampicina (600 mg/día), más etambutol (25 mg/kg durante 2 meses y posteriormente pasar a 15 mg/kg) durante 18 meses en el caso de pacientes inmunodeprimidos VIH(-) y prolongando durante 3 meses más el tratamiento en el caso de VIH(+).
- *Mycobacterium fortuitum*: no existe un régimen terapéutico óptimo bien definido. Entre las distintas estrategias terapéuticas empleadas destaca la que emplea la utilización de: macrólidos, más quinolonas, más doxiciclina, más sulfonamidas durante 6-12 meses.

Infecciones parasitarias

Están generalmente asociadas a pacientes VIH(+)^(4,6,11)

- *Toxoplasma gondii*: pirimitamina (200 mg v.o. el primer día, pasando a continuación a tomar 75-100 mg/día), más sulfadiacina (75 mg/kg/24 horas/día v.o.), con suplementos de ácido fólico (10-20 mg/día/v.o.) durante 3-6 semanas.

RESUMEN

El paciente inmunodeprimido desarrolla con frecuencia una serie de alteraciones que conducen a la aparición de complicaciones pulmonares, en su mayoría de etiología infecciosa, originando una elevada morbimortalidad.

Inicialmente el cuadro clínico es muy inespecífico, combinando la aparición de fiebre, tos, disnea, insuficiencia respiratoria y alteraciones radiológicas. En dos tercios de los casos el origen es infeccioso, siendo complicado establecer un diagnóstico etiológico. La existencia de una infección pulmonar en estos pacientes obliga a la hospitalización de los mismos para su estudio y tratamiento.

En primer lugar se deben utilizar métodos diagnósticos no invasivos (sobre todo si en el estudio radiológico simple de tórax sólo se aprecia un infiltrado focal) realizando: estudio de esputo (Gram, BAAR), inmunofluorescencia directa, y antígeno urinario de *Legionella* y *S. pneumoniae*. En el caso de objetivarse una mala evolución clínica (a las 48-72 horas del inicio del tratamiento empírico) y radiológica (patrón intersticial difuso), se debe sospechar la presencia de gérmenes oportunistas o la existencia de causas no infecciosas, por lo que está indicada la realización de una fibrobroncoscopia (con lavado broncoalveolar, catéter telescópico con cepillo protegido y/o biopsia transbronquial).

El tratamiento empírico inicial debe tener cobertura antibacteriana utilizando un betalactámico de amplio espectro con actividad antipseudomonas más quinolona o aminoglucósido, añadiendo cotrimoxazol en caso de ser el paciente VIH(+). Las posibles modificaciones y la duración del tratamiento son variables en función de la sospecha de otros gérmenes, evolución clínica y/o radiológica, así como la confirmación etiológica del germen causal.

La utilización de la ventilación mecánica no invasiva se está convirtiendo en un hecho habitual para el manejo de la insuficiencia respiratoria aguda y grave en los pacientes inmunodeprimidos, evitando con ello ingresos en la unidad de cuidados intensivos y la aparición de nuevas infecciones que complicaría aún más su situación.

BIBLIOGRAFÍA

1. Agustí C. Infecciones pulmonares en el paciente inmunodeprimido. En: *Medicina Respiratoria*, 2ª ed. Madrid: Aula Médica Ediciones; 2006. p. 865-75.
2. Aspa FJ, Nieto MB, Espinosa MJ. Patología infecciosa pulmonar en el paciente inmunosuprimido y en el SIDA. En: *Manual de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR)*. Madrid: Editores Médicos; 1998. p. 1451-77.
3. Zalacaín R, Gómez A, Bárcena I. Infecciones pulmonares en enfermos inmunodeprimidos. En: *Villasante C. Enfermedades Respiratorias*. Madrid: Ediciones Aula Médica; 2002. p. 367-76.
4. Fernández-Lahera J, Fernández I, Álvarez-Sala R. Neumonía en el paciente inmunodeprimido. En: *Mañas E, Pérez E, Jareño J. Patología Respiratoria, Manual de Actuación*. Madrid: Ergon; 2004. p. 201-13.
5. Neumonía en el paciente inmunodeprimido. En: *Mensa J, Gatell JM, Martínez JA et al. Infecciones en Urgencias*. 5ª ed. Collbató: Editorial Antares; 2005. p. 317-20.
6. Sanchís JC, Ferreres J, Blanquer J. Tratamiento de la infección pulmonar en el paciente inmunosuprimido. En: *Actualización en el tratamiento de la infección respiratoria. Formación Médica Continuada SEPAR N.01.3*. Barcelona: Edipharma; 2002. p. 16-21.
7. Shorr AF et al. Pulmonary infiltrates in the non-HIV infected immunocompromised patients. *Chest* 2004; 125: 260-71.
8. Beck JM, Rosen MJ, Peavy HM. Pulmonary complications of HIV infection. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 2120-6.
9. Pfeiffer CD, Fine J, Saldar N. Diagnosis of invasive Aspergillosis using galactomannan assay: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2006; 42: 1417-27.
10. Fanta CH, Pennington JE. Pneumonia in the immunocompromised host. En: *James E. Pennington JE, eds. Respiratory Infections: Diagnosis and Management*. 3ª ed. New York: Raven Press; 1994. p. 275-94.
11. Baughman RP. The lung in the immunocompromised patient. *Infections complication. Respiration* 1999; 66: 95-109.
12. Stolz D, Stulz A, Muller B, Gratwohl A, Tamm A. BAL neutrophils, serum procalcitonin, and C-reactive protein to predict bacterial infection in the immunocompromised host. *Chest* 2007; 132 (2): 504-14.
13. Christ Crain M, Stolz D et al. Procalcitonin guidance of antibiotic therapy in community-acquired Pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 84-93.
14. Bennan PJ. Pneumonia in the immunocompromised host. En: *Fishman AP, ed. Pulmonary Diseases and Disorders*. 2ª ed. Companion Handbook. New York: McGraw-Hill; 1994. p. 392-402.
15. Gobernado M, Acuña C. Ertapenem. *Rev Esp Quimioterap* 2007; 20: 277-99.
16. Willcox M. Efficacy of linezolid versus comparator therapies in gram-positive infections. *J Antimicrob Chemother* 2003; 51: 27-35.
17. Tamm M. The lung in the immunocompromised patient. *Respiration* 1999; 66: 199-207.
18. Barberán J et al. Recomendaciones de tratamiento antifúngico en pacientes con bajo grado de inmunodepresión. *Rev Esp Quimioter* 2008; 21 (2): 127-42.
19. Tuberculosis y SIDA. En: *Caminero JA, ed. Guía de la Tuberculosis para Médicos Especialistas*. París: Unión Internacional Contra la Tuberculosis para Médicos Especialistas; 2003. p. 312-27.

