

INFECCIONES RESPIRATORIAS EN EL HUÉSPED INMUNOCOMPROMETIDO

Epidemiología

La población de pacientes inmunocomprometidos o con defectos inmunitarios ha aumentado de manera considerable en los últimos años, asociado al envejecimiento de la población, la aparición de tratamientos inmunosupresores más efectivos, al incremento en los trasplantes de órganos sólidos y de precursores hematopoyéticos. La supervivencia de los pacientes ha mejorado considerablemente con la disponibilidad de nuevos agentes antimicrobianos, incluidos fármacos azoles, antifúngicos, macrólidos, antivirales y antirretrovirales. Sin embargo, a pesar de estos avances, las infecciones pulmonares siguen siendo la forma más frecuente de infección invasiva que afecta a este grupo de riesgo. El diagnóstico precoz y la rápida instauración del tratamiento antimicrobiano apropiado son los pilares fundamentales que determinarán el pronóstico de estos pacientes¹.

Definición

El huésped inmunocomprometido presenta defectos de la inmunidad innata o adquirida con aumento de la susceptibilidad a la infección ocasionada por microorganismos oportunistas o de escasa virulencia en individuos normales^{1,2}.

Etiopatogenia

Tipos de inmunosupresión.

La susceptibilidad a las infecciones está determinada por el tipo de inmunosupresión, compromiso de la inmunidad innata, humoral o celular, existente en cada paciente. Por lo general ambas están afectadas en diversos grados.

La disminución de la respuesta inmune de tipo humoral predispone al enfermo a infecciones por microorganismos encapsulados, como *Streptococcus pneumoniae* o *Haemophilus influenzae*, debido a la pérdida de la capacidad de opsonización. Ejemplo: paciente con mieloma múltiple.

Las deficiencias en la inmunidad celular favorecen las infecciones por patógenos intracelulares como *Mycobacterium spp.*, *Legionella spp.* o *Nocardia spp.*, además de infecciones estafilocócicas o fúngicas.

Los patógenos involucrados difieren según el tipo de inmunosupresión. En general, existen cinco tipos principales de inmunosupresión¹:

1. Iatrogénica asociada al uso de fármacos esteroidales y no esteroidales para el manejo de enfermedades neoplásicas o autoinmunes; pacientes esplenectomizados, quirúrgica o funcionalmente.
2. Neutropenia, generalmente secundaria a quimioterapia
3. Trasplante de precursores hematopoyéticos
4. Trasplante de órganos sólidos
5. Infección por virus de inmunodeficiencia humana (VIH)

Diagnóstico

Las infecciones pulmonares en el huésped inmunocomprometido usualmente constituyen una emergencia médica. Por lo que, la pesquisa precoz, estudio diagnóstico dirigido y tratamiento médico inmediato y apropiado son esenciales.

El espectro de potenciales patógenos respiratorios es mucho más diverso que en el huésped inmunocompetente, incluye los microorganismos clásicos y oportunistas, por lo que es necesario un enfoque sistemático en el enfrentamiento y manejo de estos pacientes. Este enfoque debe incluir una evaluación diagnóstica exhaustiva, indicaciones para el tratamiento antimicrobiano empírico inicial y modificaciones del tratamiento ante la ausencia de respuesta terapéutica.

La evaluación diagnóstica básica en los servicios de atención primaria en el enfrentamiento del paciente con déficit inmunitario debe incluir^{1,3}:

1. *Historia clínica*
2. *Examen físico*
3. *Radiografía de tórax*
4. *Estudio microbiológico básico: Tinción de Gram y cultivo de expectoración, baciloscopias y cultivo de Koch de expectoración.*

Evaluación inicial

El diagnóstico de la infección respiratoria en pacientes inmunosuprimidos puede ser tardío, debido a la ausencia de síntomas y signos clásicos de infección. Por ejemplo, un paciente neutropénico con neumonía, puede presentarse con fiebre elevada sin tos ni expectoración mucopurulenta y ausencia de infiltrados pulmonares en la radiografía de tórax⁴.

Lo primero que debemos definir cuándo evaluamos a un paciente inmunosuprimido con posible infección pulmonar, es si este requiere o no manejo a nivel hospitalario. Es importante identificar grupos de riesgo, es decir pacientes que siempre se van a beneficiar de una evaluación hospitalaria. A modo de ejemplo, ante la presencia de cualquier signo de infección invasiva se recomienda al menos una hospitalización abreviada. En pacientes inmunosuprimidos con signos de focalización, como cefalea, alteración del estado mental, rash, disnea, dolor torácico, dolor en sitio de inserción de catéter, infiltrados pulmonares, entre otros, se recomienda derivar y evaluar el riesgo de gravedad en una unidad de urgencia hospitalaria.

Enfoque diagnóstico

Dado que el diagnóstico diferencial en este grupo de pacientes es muy amplio, una historia clínica completa y algunos hallazgos radiológicos pueden ser de gran utilidad en el enfrentamiento inicial.

Anamnesis y exploración física

Se debe realizar una anamnesis minuciosa, interrogar en relación a la causa, magnitud o intensidad y tiempo de evolución de la inmunosupresión del paciente; enfermedades concomitantes, uso de quimioterapia, antibióticos recibidos, presencia de catéteres, infecciones previas, posible exposición a agentes patógenos en el entorno laboral o familiar, viajes recientes, ocupación, cronología de la infección. Los síntomas respiratorios son inespecíficos, especialmente disnea, dolor torácico y tos. La fiebre puede estar ausente y las alteraciones del intercambio gaseoso varían según la gravedad del cuadro clínico^{1,2}.

Métodos de imagen

La radiografía de tórax debe solicitarse como estudio inicial, pero puede no revelar alteraciones hasta en un 10% de los casos o mostrar alteraciones inespecíficas. Por lo que en la mayoría de los casos se recomienda el uso precoz de la tomografía computarizada de tórax^{4,5}. El TAC de tórax de alta resolución, es particularmente útil en pacientes con alto riesgo de infección por hongos invasores (*Pneumocystis jiroveci* y *Aspergillus spp*).

Exámenes microbiológicos

El estudio microbiológico es esencial para la instauración de un tratamiento adecuado, especialmente si consideramos que en este grupo de pacientes hasta en un 20% de los casos la infección involucra a más de un agente etiológico, y que pueden haber estado expuestos a microorganismos multirresistentes.

SE recomienda solicitar tinciones de Gram, Ziehl-Neelsen para micobacterias, Kinyoun para Nocardia y calcofluor para hongos de muestras respiratorias no invasivas (esputo, frotis o lavado nasofaríngeo). La fibrobroncoscopia diagnóstica con lavado broncoalveolar y/o biopsia transbronquial está usualmente indicada en pacientes con infiltrados pulmonares bilaterales, presentación clínica o radiológica inusual, o sospecha de falla de tratamiento^{1,2} (Figura 1).

Principales patógenos respiratorios

El diagnóstico diferencial de las infecciones pulmonares que afectan al huésped inmunosuprimido es amplio e incluye bacterias, hongos, virus y parásitos. A continuación, revisaremos los patógenos más comunes que deberían considerarse en el diagnóstico diferencial^{1,2}.

Bacterias

Son la causa más frecuente de infecciones pulmonares y responsables de cerca del 40% de las neumonías que afectan al huésped inmunocomprometido.

Pseudomonas aeruginosa: Bacilo gram negativo asociado a infecciones pulmonares de origen nosocomial, ventilación mecánica y neumonías adquiridas en la comunidad en el huésped inmunocomprometido que ha estado en contacto con el ambiente hospitalario.

Staphylococcus aureus: Cocáceas gram positiva, ocasiona neumonía necrotizante con progresión a la cavitación.

Nocardia spp: Bacilo gram positivo, radiológicamente aparece como nódulos irregulares con tendencia a la cavitación, infiltrados reticulonodulares difusos.

Hongos

Los hongos son responsables de aproximadamente el 20% de las infecciones pulmonares en pacientes inmunosuprimidos.

Aspergillus spp: Es más frecuente en pacientes sometidos a trasplante de precursores hematopoyéticos y trasplante pulmonar.

Pneumocystis jiroveci: Infección pulmonar micótica frecuente en pacientes con infección por VIH sin tratamiento antirretroviral. La neumonía por *P. jiroveci* en los pacientes sin infección por el VIH aparece, por orden de frecuencia, en enfermedades oncológicas hematológicas, en receptores de trasplante de órganos y en pacientes con procesos autoinmunes o tumores sólidos. En todos los casos, más del 90% de los enfermos ha recibido tratamiento prolongado con glucocorticoides⁶.

Virus

El huésped inmunocomprometido puede presentar infecciones respiratorias ocasionadas por virus respiratorios clásicos (virus influenza, parainfluenza, sincicial respiratorio, adenovirus) o virus inhabituales como citomegalovirus, virus herpes simple o varicela⁷.

Tratamiento

Como hemos señalado, los pacientes inmunosuprimidos con infecciones respiratorias representan un grupo de alto riesgo. Por lo que una vez tomadas las

muestras biológicas solicitadas para el estudio microbiológico, debemos iniciar lo antes posible el tratamiento antibiótico empírico. El tratamiento antibiótico empírico recomendado dependerá del tipo de inmunosupresión, antecedente de hospitalización reciente, colonización por algún germen específico y sospecha clínica.

En el ámbito hospitalario, se suele iniciar el tratamiento antibiótico empírico con Piperacilina-Tazobactam 4,5 gramos cada 6 horas EV o Imipenem o Meropenem asociado a Amikacina 15 mg/kg/día EV. Una vez identificado el microorganismo responsable, se debe ajustar el tratamiento antibiótico y/o agregar fármacos antivirales o antifúngicos según corresponda.

En pacientes con inmunosupresión secundaria al uso de agentes esteroidales, portadores de enfermedades autoinmunes, que sean de bajo riesgo, con ausencia de infiltrados radiográficos y estabilidad clínica; se podría plantear tratamiento antibiótico empírico ambulatorio, como Amoxicilina/Ácido clavulánico o fluorquinolonas por 7-10 días. En este grupo de pacientes es necesaria la vigilancia clínica estricta, es decir una evaluación a las 48 horas de iniciado el tratamiento y luego a los 5-7 días según evolución, considerando que, ante cualquier deterioro clínico o falta de respuesta al tratamiento, el paciente debe ser derivado de inmediato a un centro hospitalario^{1,2}.

Pronóstico

Las infecciones pulmonares son una de las principales causas de morbimortalidad en los pacientes inmunosuprimidos. La sospecha clínica es fundamental, por lo que una detallada historia clínica es esencial; ya que la pesquisa y el diagnóstico precoz y la oportuna instauración del tratamiento antimicrobiano empírico determinarán el pronóstico de estos pacientes¹.

Cuando nos enfrentamos a un paciente inmunocomprometido con infección pulmonar, siempre debemos recordar:

1. Es frecuente que exista más de un agente causal involucrado en el proceso infeccioso; es decir podemos encontrar un paciente con infección simultánea por *Pneumocystis jiroveci* y citomegalovirus, o la presencia de injuria pulmonar o toxicidad por drogas, o

infecciones secuenciales (infección viral que precede a una infección bacteriana o por hongos).

2. La importancia del estudio de imágenes precoz y del diagnóstico microbiológico específico en el manejo del huésped inmunocomprometido.

3. El tratamiento antimicrobiano empírico basado en los antecedentes clínicos se debe iniciar lo antes posible.

Prevención

1. Programa de inmunizaciones: Vacunas contra la influenza y antineumocócica.

2. Profilaxis antimicrobiana correspondientes según protocolo; por ejemplo, los pacientes receptores de trasplante de órganos sólidos reciben profilaxis antifúngica y antiviral a largo plazo.

3. En pacientes que van a recibir terapia esteroideal prolongada, se recomienda descartar tuberculosis latente e indicar profilaxis para *Pneumocystis jiroveci* (Sulfametoxazol 800 mg + Trimetoprim 160 mg /Cotrimoxazol forte trisemanal)^{1,6}.

Referencias

1. Fishman J. Pulmonary infections in immunocompromised patients. Up to Date 2017. (Accessed on nov 13, 2017).
2. Fishman J. Approach to the immunocompromised patient with fever and pulmonary infiltrates. Up to Date 2017. (Accessed on nov 13, 2017).
3. 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.
4. Oh YW, Effmann EL, Godwin JD. Pulmonary infections in immunocompromised hosts: the importance of correlating the conventional radiologic appearance with the clinical setting. Radiology 2000;217:647-56.
5. Demirkazik FB, Akin A, Uzun O, Akpınar MG, Ariyürek MO. CT findings in immunocompromised patients with pulmonary infections. Diagn Interv Radiol 2008; 14:75-82.

6. Thomas CF Jr, Limper AH. Pneumocystis pneumonia. *N Engl J Med* 2004;350:2487-98.
7. Kim T, Moon SM, Sung H, Kim MN, Kim SH, Chio SH, et al. Outcomes of non-HIV-infected patients with Pneumocystis pneumonia and concomitant pulmonary cytomegalovirus infection. *Scand J Infect Dis*. 2012;44:670-7.

Figura 1. Algoritmo de manejo de pacientes inmunosuprimidos con sospecha de infección respiratoria.

