

Complicaciones pulmonares relacionadas con la inmunosupresión en los niños trasplantados de órganos sólidos

A. Moreno Galdó, S. Liñán Cortés, N. Cobos Barroso y S. Gartner

Unidad de Neumología Pediátrica y Fibrosis Quística. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona. España.

TABLA 1. Etiología de los infiltrados pulmonares en los pacientes trasplantados de órganos sólidos¹

Causas infecciosas
Bacterias
Hongos (<i>Aspergillus</i> , <i>Candida</i> , <i>Mucormycosis</i>)
Virus (CMV, VVZ, VHS, VRS, parainfluenza, influenza)
<i>Pneumocystis carinii</i>
Micobacterias (<i>Mycobacterium tuberculosis</i> y micobacterias atípicas)
Causas no infecciosas
Síndrome linfoproliferativo
Edema pulmonar
Hemorragia pulmonar
Toxicidad por fármacos

CMV, citomegalovirus; VVZ, virus de la varicela-zóster; VHS, virus del herpes simple; VRS, virus respiratorio sincitial.

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

En este trabajo revisaremos las complicaciones pulmonares que pueden aparecer en los pacientes pediátricos

trasplantados de órganos sólidos relacionadas con estos efectos indeseados de los fármacos inmunosupresores.

El diagnóstico diferencial de los infiltrados pulmonares en los pacientes trasplantados de órganos sólidos es amplio, e incluye tanto causas infecciosas como no infecciosas (tabla 1)¹.

La probabilidad de una u otra etiología va a estar en relación con el diagnóstico de base del paciente, el tipo de trasplante, el tiempo transcurrido desde el trasplante, el tratamiento inmunosupresor que esté recibiendo, y su situación clínica.

COMPLICACIONES INFECCIOSAS

Las infecciones pulmonares por gérmenes oportunistas constituyen un problema en el paciente trasplantado de órgano sólido, debido al tratamiento inmunosupresor que reciben para evitar el rechazo del injerto. En general, la gravedad y el número de infecciones por gérmenes oportunistas, y la necesidad consecuente de profilaxis, son proporcionales al grado de inmunosupresión.

Cada población de pacientes trasplantados es diferente, en términos del tratamiento inmunosupresor y de la profilaxis antimicrobiana que reciben, aunque los programas de inmunosupresión empleados en los distintos tipos de trasplante de órganos sólidos son similares, con ciclosporina o tacrolimus como base del tratamiento. Esto hace que los patrones y la cronología del tipo de infecciones sean similares en los distintos trasplantes²⁻¹⁰. Sin embargo, 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)^{3,4}.

Los factores particulares predisponentes para la infección después del trasplante de pulmón son⁵:

Correspondencia: Dr. A. Moreno Galdó.
Unidad de Neumología Pediátrica y Fibrosis Quística.
Hospital Universitari Vall d'Hebron.
Pº Vall d'Hebron, 119-129. 08035 Barcelona. España.
Correo electrónico: amoreno@vhebron.net

- 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).

Cronología de las infecciones después del trasplante

El tiempo transcurrido desde la realización del trasplante va a condicionar la presentación de tipos diferentes de infección. De forma general se consideran tres períodos: el primer mes postrasplante, entre el segundo y el sexto mes, y después del sexto mes. Esta diferenciación puede ser útil para establecer un diagnóstico diferencial, orientar el tratamiento y ayudar en el diseño de estrategias preventivas^{2,3}.

Infecciones en el primer mes después del trasplante

En el primer mes pueden ocurrir infecciones por tres motivos:

- Raramente el aloinjerto donante puede transmitir una infección activa. Se han descrito casos de infección por herpes simple y toxoplasmosis, aunque el riesgo mayor es de bacteriemia o funguemia.
- Infección no tratada en el receptor, especialmente pacientes con neumonía o daño pulmonar previo por aspiración. En los pacientes trasplantados de pulmón, hay que considerar también los organismos que colonizan el pulmón nativo en casos de trasplante unipulmonar, o las vías respiratorias superiores en caso de fibrosis quística. También hay que tener en cuenta el posible papel de los gérmenes que colonizan las vías respiratorias en los pacientes con fibrosis quística que reciben un trasplante de otro órgano sólido, fundamentalmente el hígado. Además de la colonización por *Pseudomonas aeruginosa* o estafilococo que se cubrirá con la profilaxis antibiótica antibacteriana, es frecuente la colonización fúngica de las vías respiratorias de estos pacientes, sobre todo por *Aspergillus*, por lo que está indicado realizar profilaxis de esta infección con anfotericina intravenosa en el período inicial postrasplante.
- Más del 90% de las infecciones en el primer mes son las mismas infecciones nosocomiales bacterianas o por *Candidas* de la herida quirúrgica, pulmones, tracto urina-

rio o accesos vasculares, que ocurren en pacientes quirúrgicos que no reciben tratamiento inmunosupresor. Lógicamente, cuanto más complicado sea el postoperatorio y más tiempo precisen estos pacientes estar con ventilación mecánica y múltiples accesos vasculares, mayor riesgo tendrán de presentar una infección de este tipo².

En concreto, refiriéndonos a las infecciones pulmonares en el primer mes postrasplante, las más frecuentes van a ser las neumonías bacterianas nosocomiales, y raramente por *Candidas*. La otra infección pulmonar importante en esta fase será la infección por hongos filamentosos, sobre todo *Aspergillus*, particularmente en pacientes con fibrosis quística.

Infecciones entre los dos y los seis meses después del trasplante

Tras el primer mes del trasplante los virus inmunomodulares (sobre todo citomegalovirus [CMV], pero también el virus de Epstein-Barr [VEB] y otros virus herpes), comienzan a manifestar sus efectos clínicos. La combinación de la inmunosupresión y las infecciones virales, hace posible la aparición de infecciones oportunistas (*Pneumocystis carinii*, *Aspergillus* y *Listeria monocytogenes*) en ausencia de un ambiente epidemiológico excesivo². También en este período puede ocurrir la reactivación de organismos presentes en el receptor antes del trasplante como *Mycobacterium tuberculosis*³.

Infecciones después de los seis meses del trasplante

El riesgo de infección disminuye de forma importante a partir del sexto mes tras la cirugía en los pacientes trasplantados de órganos sólidos, aunque no disminuye de la misma manera, siendo conveniente distinguir tres tipos de pacientes^{2,3}:

- 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 población 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 (p. ej., nocardiosis o aspergilosis después de trabajar en el jardín).
- 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.

En los pacientes trasplantados que requieren un retrasplante, la cronología mencionada puede alterarse, con ocurrencia simultánea de infecciones correspondientes a todos los períodos, y con infecciones de mayor gravedad³.

Infecciones específicas

Las infecciones pulmonares más importantes en los pacientes trasplantados de órganos sólidos son las neumonías bacterianas, la neumonitis por CMV y la infección por *Aspergillus*. También las neumonías por virus respiratorios habituales de la comunidad pueden ser importantes, especialmente en los niños pequeños.

Aspergillus

Aspergillus es un organismo ubicuo, que se encuentra en restos orgánicos, plantas, comidas, compost. Hay aproximadamente 200 especies de *Aspergillus*, sin embargo, sólo algunas son patógenas para los humanos. Las más comunes son *Aspergillus fumigatus*, *A. flavus* y *A. niger*. Como otros hongos filamentosos se adquiere primariamente de reservorios no animados, a través de la inhalación de esporas.

Las infecciones por *Aspergillus* son la causa más frecuente de neumonía fúngica en los pacientes trasplantados de órganos sólidos. La incidencia de aspergilosis invasiva en los diferentes trasplantes de órganos sólidos oscila entre el 1,3 y el 1,7% de los pacientes trasplantados de riñón e hígado, respectivamente, y el 6,2 y el 8,4% de los pacientes trasplantados de corazón y pulmón¹¹.

Las manifestaciones radiográficas de la infección por *Aspergillus* son diversas e incluyen: condensación alveolar, infiltrados periféricos en forma de cuña, e infiltrados nodulares. A menudo, al irse recuperando la inmunidad del paciente la lesión puede cavitar. Al producirse esta cavidad, puede aparecer un área de baja atenuación alrededor de la lesión, que se conoce como "signo del halo". El hecho de que sea de aparición tardía y que la infección por *Aspergillus* origine otros signos radiológicos hace que este signo sea poco sensible (menos del 50% de los casos). Además, tampoco es totalmente específico, ya que otros hongos como, por ejemplo, *Fusarium*, pueden producir un patrón similar¹.

El diagnóstico de aspergilosis es difícil. Las lesiones pueden ser periféricas y no accesibles al lavado broncoalveolar (LBA). La positividad del LBA en la aspergilosis en los pacientes inmunodeprimidos es de alrededor del 50%. Ya que la enfermedad es angioinvasiva y a parches, la biopsia transbronquial puede dar también resultados negativos, y es menos sensible que el LBA. Por lo tanto, si existe una sospecha de enfermedad por *Aspergillus*, no se debe retirar el tratamiento antifúngico, aunque la broncoscopia dé un resultado negativo.

Se están desarrollando nuevas técnicas para el diagnóstico de la aspergilosis invasiva, que incluyen la detección

de ADN de *Aspergillus* mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR), y la determinación mediante análisis de inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA) en sangre de galactomanan, un antígeno de *Aspergillus*. Este ensayo tiene una sensibilidad de 80-90% y una especificidad superior al 95%¹².

Candida

Aunque se aísla con frecuencia en las secreciones respiratorias, particularmente en pacientes que han recibido previamente antibióticos de amplio espectro, *Candida* raramente es una causa de neumonía en pacientes trasplantados, salvo en pacientes trasplantados de pulmón. Sí es posible que una infección diseminada por *Candida* pueda producir siembras en el pulmón, resultando en infiltrados locales o difusos, que pueden tener incluso un aspecto miliar o de nódulos de mayor tamaño.

Ya que el aislamiento de las secreciones respiratorias representa con frecuencia colonización más que infección, atribuir la presencia de infiltrados pulmonares a una infección por *Candida* es difícil. Para realizar un diagnóstico definitivo se necesita demostrar la invasión tisular mediante una biopsia transbronquial o quirúrgica¹.

Citomegalovirus

La infección por CMV se ha considerado una de las causas principales de morbimortalidad tras el trasplante de órganos sólidos. En ausencia de profilaxis entre el 25 y el 80% de los receptores de un trasplante de órganos sólidos desarrollarán una infección por CMV que será sintomática en 8 a 41% de estos pacientes¹³, siendo máxima la incidencia en los trasplantes de pulmón^{3,4}. El mayor riesgo ocurre en los receptores seronegativos que reciben un órgano de un donante seropositivo. El uso de ganciclovir para el tratamiento y prevención de la infección por CMV ha conducido a una disminución muy importante de la mortalidad en estos pacientes, así como el diseño de protocolos de terapia anticipada basados en la detección del antígeno pp-65 en los leucocitos de sangre periférica o de los ácidos nucleicos virales por PCR¹³⁻¹⁵.

El comienzo de la infección ocurre normalmente durante los primeros 3 meses del trasplante, con un pico máximo entre los 45 y los 60 días.

La infección puede variar desde asintomática a una neumonitis grave. Se han descrito tres patrones en la radiografía de tórax en la neumonitis por CMV: consolidación lobular, sombreados focales parenquimatosos e infiltrados bilaterales reticulonodulares¹. Los hallazgos de la tomografía computarizada (TC) incluyen patrón en vidrio deslustrado, engrosamiento peribronquial, opacidades reticulares, nódulos y, ocasionalmente, masas¹.

Para el diagnóstico de la neumonitis es necesaria la confirmación histológica de la infección por CMV, ya que éste puede aislarse en el LBA en pacientes sin neumonitis, representando sólo una colonización.

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 virus respiratorio sincitial, 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 trasplante¹⁶. En los pacientes trasplantados de pulmón se han descrito fallos del injerto relacionados con infecciones por algunos de estos virus¹⁷.

Otras infecciones

El riesgo de infecciones pulmonares por micobacterias es mayor en los pacientes trasplantados de órganos sólidos que en los de progenitores hematopoyéticos. Parece que el riesgo es mayor en los trasplantados de riñón, que en los de corazón, hígado, pulmón y páncreas¹⁸. Esta complicación es más frecuente en los adultos que en los niños.

La incidencia de neumonía por *P. carinii* ha disminuido drásticamente con la utilización de profilaxis con trimetoprima-sulfametoxazol, aunque puede haber casos en pacientes no cumplidores con la profilaxis.

COMPLICACIONES NO INFECCIOSAS

Enfermedad linfoproliferativa postrasplante

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. El curso clínico, la histología y el tratamiento de la PTLD son diferentes del que presentan los pacientes no inmunodeprimidos con linfoma. En los niños la PTLD está relacionada casi siempre con el virus de VEB¹⁹. La PTLD no relacionada con el VEB es probablemente una entidad diferente, rara en niños, de comienzo tardío, con una patogénesis diferente, y con peor respuesta al tratamiento²⁰.

La enfermedad linfoproliferativa postrasplante es responsable del 52% de las neoplasias en los niños trasplantados, comparado con el 15% en los adultos²¹. Alrededor del 80% de los casos ocurren en los primeros 2 años del trasplante. La incidencia tras el trasplante de órganos sólidos oscila entre el 2 y el 20% de los casos, según los diferentes centros^{19,22}. Se han descrito frecuencias del 13% tras el trasplante cardíaco, 11% tras el trasplante de pulmón, 8% con el trasplante hepático y 7% con el trasplante renal^{19,23}. La mortalidad oscila entre el 20 y el 60%²⁴.

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 el 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 necesaria 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.

La PTLD tiende a afectar el órgano trasplantado y el área alrededor del trasplante²⁵. La incidencia de afectación intratorácica en el trasplante pulmonar es del alrededor del 70%, y en el trasplante de corazón-pulmón del 89%^{23,26}. Los trasplantes de corazón parecen ser una excepción a esta regla, con afectación intratorácica sólo en un 40%^{23,26}. En el trasplante hepático y renal la afectación es más frecuentemente abdominal¹⁹, aunque en alguna ocasión puede afectar también la cavidad torácica.

En los pacientes trasplantados de pulmón se efectúan tomografías computarizadas (TC) de tórax de control sistemáticamente a los 3, 6, 12 meses del trasplante y posteriormente con frecuencia anual. Esto hace que se detecten con frecuencia casos de PTLD asintomáticos. En la serie del Children's Hospital de St. Louis 28 de 260 pacientes trasplantados (11%) desarrollaron PTLD. De éstos la enfermedad estuvo limitada al pulmón en 16 pacientes (55%), de los que siete estaban asintomáticos²³.

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 pleural²³.

Dada la gravedad de la PTLD, se ha postulado un enfoque preventivo mediante la determinación periódica en los casos de riesgo (inmunidad pretrasplante negativa) de la carga viral del VEB mediante PCR y la disminución de la inmunosupresión y administración de ganciclovir en caso de que se detecte un aumento de la carga viral²⁷.

El tratamiento de la PTLD consiste en la disminución de la inmunosupresión, la utilización de ganciclovir intravenoso, aunque sólo es efectiva contra la fase lítica del VEB, y en caso necesario, el empleo de quimioterapia²⁴. 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 rituximab²⁷⁻²⁹.

Otros tumores

Los pacientes trasplantados de órganos sólidos tienen un riesgo elevado de padecer neoplasias. El tipo de tumores que se producen en los niños es diferente a los de los adultos²¹. Además de la PTLD, otras neoplasias descritas en niños trasplantados corresponden a tumores cutáneos y labiales, sarcomas, tumores hepáticos, tumores renales, y leucemia. Aunque en los adultos se describen con frecuencia neoplasias pulmonares, en los niños es muy rara su presentación, por lo que fuera de la enfermedad linfoproliferativa no los consideraremos habitualmente dentro del diagnóstico diferenciar de los nódulos pulmonares. En el registro de tumores en pacientes trasplantados de Cincinnati entre 1968 y 1997 se registraron 10.813 neoplasias en 10.151 receptores. De ellos hubo 527 tumores en 512 pacientes pediátricos trasplantados. Hubo un solo caso de carcinoma pulmonar (0,2%) frente a 603 carcinomas pulmonares en los pacientes adultos (6%)²¹.

Hemorragia pulmonar

La hemorragia pulmonar es menos frecuente en los niños trasplantados de órganos sólidos que en los trasplantados de progenitores hematopoyéticos. Se ha descrito algún caso en pacientes trasplantados de hígado, en la fase pos trasplante precoz, con aspiración de contenido hemático por el tubo endotraqueal y aparición de infiltrados pulmonares⁹. También se puede presentar en el trasplante pulmonar como una forma atípica de rechazo pulmonar agudo³⁰.

Edema pulmonar

Es posible la aparición de edema pulmonar en el postoperatorio del trasplante en relación con sobrecarga de lí-

quidos. También se ha descrito un edema pulmonar agudo relacionado con la infusión de ciclosporina intravenosa. Parece que se trata de una reacción anafilactoide a un agente solubilizante presente en la preparación intravenosa (cremaphor), y no de una reacción a la propia ciclosporina, ya que desaparece al sustituir la ciclosporina intravenosa por ciclosporina oral³¹.

Toxicidad por fármacos

Se ha descrito la aparición de neumonitis intersticial relacionada con la administración de sirolimus. La radiografía de tórax y la TC pulmonar muestran en estos casos un patrón intersticial bilateral y el LBA suele mostrar una alveolitis linfocitaria. En la biopsia transbronquial se han descrito hallazgos de bronquiolitis obliterante-neumonía organizativa (BONO) junto a neumonitis intersticial linfocítica. Los criterios para considerar que la neumonitis intersticial se puede atribuir al sirolimus son: aparición durante el tratamiento con sirolimus, ausencia de otras causas, resolución en 3 meses tras la retirada del sirolimus o la reducción de la dosis. En general la retirada del fármaco o la reducción de la dosis se sigue de la resolución completa del cuadro³².

ENFOQUE DIAGNÓSTICO

El enfoque diagnóstico inicial de estos pacientes comienza por la valoración del tratamiento inmunosupresor que están recibiendo y el tiempo transcurrido desde el trasplante. El propósito es cuantificar el grado de disfunción del sistema inmunitario que presenta el paciente, lo que nos ayudará a valorar qué etiologías son más probables.

La relación temporal entre el trasplante y la aparición de las complicaciones es muy importante como se ha comentado previamente.

También es importante valorar la utilización de antibióticos profilácticos. La utilización de trimetoprima-sulfametoxazol diariamente o 3 días a la semana es muy efectiva para disminuir el riesgo de neumonía por *P. carinii*, que ha bajado del 10-12% a cifras casi nulas en la mayoría de los centros, por lo que si el paciente está realizando de forma adecuada la profilaxis es muy raro que se presente². También las infecciones por *Nocardia* asteroides, *Toxoplasma gondii* y *L. monocytogenes* se reducen de forma importante con el empleo de esta profilaxis².

Una historia previa de infección latente (antigenemia positiva a CMV, prueba de tuberculina positiva) puede orientar el diagnóstico. Obras recientes en el hospital o en el domicilio del paciente pueden orientar hacia una neumonía por *Aspergillus*.

La TC es de gran importancia en el diagnóstico de las complicaciones pulmonares en los pacientes trasplantados. La TC es particularmente útil cuando la radiografía de tórax es normal o cuando los hallazgos de la radiografía son sutiles o no específicos. En un estudio en pacientes neutropénicos con fiebre, hasta en un 50% de

casos se observaron lesiones en la TC que no se veían en la radiografía de tórax³³, lo que se ha confirmado también en pacientes trasplantados de riñón³⁴. También la TC es esencial para definir la extensión del proceso y para seleccionar la técnica invasora más adecuada para llegar a un diagnóstico etiológico. Hallazgos atípicos en la TC pueden sugerir la presencia de una infección pulmonar dual o secuencial, una situación frecuente en los pacientes trasplantados².

El hallazgo de un infiltrado focal puede deberse a infección por cualquier microorganismo, y también a algunas causas no infecciosas, como hemorragia pulmonar, BONO o PTLD.

Los infiltrados difusos pueden deberse a infección por *Legionella*, micobacterias, *P. carinii* o virus, y a causas no infecciosas como edema pulmonar, hemorragia pulmonar, toxicidad de fármacos o PTLD.

Causas de infiltrados nodulares en niños trasplantados de órganos sólidos son: infección por *Aspergillus*, infección por nocardia, neumonitis por CMV, neumonía por *P. carinii* y PTLD.

En los pacientes trasplantados de órganos sólidos, la aparición de síntomas respiratorios o de un infiltrado pulmonar debe poner en marcha un protocolo diagnóstico rápido. Las pruebas diagnósticas, idealmente, deben ser lo menos invasoras posible. Si se necesitan pruebas invasoras el protocolo diagnóstico está bastante consensuado actualmente.

La exploración más útil para el estudio de los infiltrados pulmonares en los pacientes inmunodeprimidos es la broncoscopia flexible con LBA. Su utilidad para llegar a un diagnóstico es mayor en casos de infección pulmonar que en casos no infecciosos³⁵. La biopsia transbronquial aumenta las probabilidades de llegar a un diagnóstico, aunque aumenta también las probabilidades de complicaciones.

La sensibilidad del LBA varía según el tipo de población estudiada. En los pacientes trasplantados de órganos sólidos la sensibilidad para el CMV es del 22-61%, inferior a la de los pacientes trasplantados de progenitores hematopoyéticos (85-95%). El LBA es mucho menos sensible para las infecciones fúngicas (50% para *Aspergillus*), mientras que sí es sensible para el diagnóstico de la neumonía por *P. carinii* (85-90%)¹.

En caso de infiltrados pulmonares difusos la exploración inicial recomendable es la broncoscopia flexible con LBA. En caso de enfermedad focal, subsegmentaria o nodular, la aspiración con aguja fina guiada por TC o la vídeo-toracoscopia son las mejores pruebas diagnósticas. La toracotomía abierta no suele ser necesaria, excepto en el paciente con coagulopatía en el que el LBA no fue diagnóstico y la tendencia al sangrado no se puede corregir³⁶.

La figura 1 resume el esquema diagnóstico recomendado en estos pacientes¹.

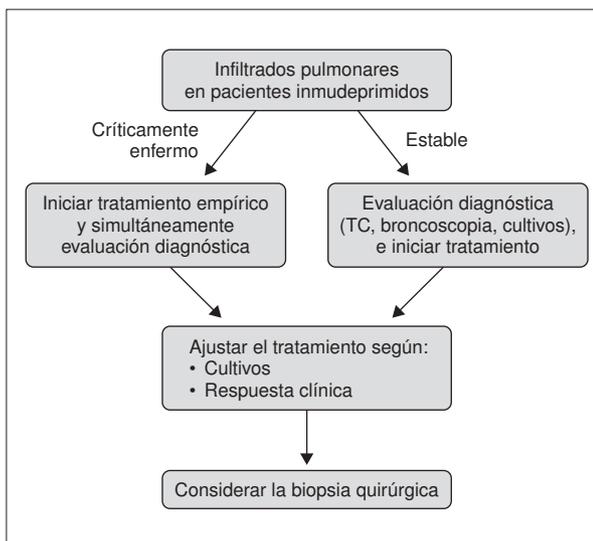


Figura 1. Enfoque diagnóstico del paciente inmunodeprimido con infiltrados pulmonares¹.

BIBLIOGRAFÍA

- 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.
- Fishman JA, Rubin RH. Infection in organ-transplant recipients. *N Engl J Med* 1998;338:1741-51.
- Snydman 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.
- Speich R, Van der Bij W. Epidemiology and management of infections after lung transplantation. *Clin Infect Dis* 2001;33(Suppl 1):58-65.
- Chang GC, Wu CL, Shin-Hung P, Yang TY, Chin CS, Yang YC, et al. The diagnosis of pneumonia in renal transplant recipients using invasive and non-invasive procedures. *Chest* 2004;125:541-7.
- Cisneros JM, Muñoz P, Torre-Cisneros J, Gurgui M, Rodríguez-Hernández MJ, Aguado JM, et al. Pneumonia after heart transplantation: A multiinstitutional study. *Clin Infect Dis* 1998;27:324-31.
- Lenner R, Padilla ML, Teirstein AS, Gass A, Schilero GJ. Pulmonary complications in cardiac transplant recipients. *Chest* 2001;120:508-13.
- Mack CL, Millis JM, Whittington PF, Alonso EM. Pulmonary complications following liver transplantation in pediatric patients. *Pediatr Transplantation* 2000;4:39-44.
- Torres A, Ewig S, Insausti J, Guergué JM, Xaubet A, Mas A, et al. Etiology and microbial pattern of pulmonary infiltrates in patients with orthotopic liver transplantation. *Chest* 2000;117:494-502.
- Paterson DL, Singh N. Invasive aspergillosis in transplant recipients. *Medicine* 1999;78:123-38.
- Wheat L. Rapid diagnosis of invasive aspergillosis by antigen detection. *Transpl Infect Dis* 2003;5:158-66.
- Bueno J, Ramil C, Green M. Current management strategies for the prevention and treatment of cytomegalovirus infection in pediatric transplant recipients. *Pediatr Drugs* 2002;4:279-90.

14. van der Bij W, Speich R. Management of cytomegalovirus infection and disease after solid-organ transplantation. *Clin Infect Dis* 2001;33(Suppl 1):S33-7.
15. Lautenschlager I. Cytomegalovirus and solid organ transplantation: An update. *Curr Opin Organ Transplant* 2003;8:269-75.
16. Green M. Viral infections and pediatric liver transplantation. *Pediatr Transplantation* 2002;6:20-4.
17. Bridges ND, Spray TL, Collins MH, Bowles NE, Towbin JA. Adenovirus infection in the lung results in graft failure after lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998;116:617-23.
18. Singh N, Paterson DL. *Mycobacterium tuberculosis* infection in solid-organ transplant recipients: Impact and implications for management. *Clin Infect Dis* 1998;27:1266-77.
19. Collins MH, Montone KT, Leahey AM, Hodinka RL, Salhany KE, Kramer DL, et al. Post-transplant lymphoproliferative disease in children. *Pediatr Transplantation* 2001;5:250-7.
20. Dotti G, Fiocchi R, Motta T, Gamba A, Gotti E, Gridelli B, et al. Epstein-Barr virus-negative lymphoproliferative disorders in long-term survivors after heart, kidney and liver transplant. *Transplantation* 2000;69:827-33.
21. Penn I. De novo malignancies in pediatric organ transplant recipients. *Pediatr Transplantation* 1998;2:56-63.
22. Smets F, Sokal M. Epstein-Barr virus-related lymphoproliferation in children after liver transplant: Role of immunity, diagnosis, and management. *Pediatr Transplantation* 2002;6:280-7.
23. Siegel MJ, Lee EY, Sweet SC, Hildebolt C. CT of posttransplantation lymphoproliferative disorder in pediatric recipients of lung allograft. *AJR Am J Roentgenol* 2003;181:1125-31.
24. Green M, Michaels MG, Webber SA, Rowe D, Reyes J. The management of Epstein-Barr virus associated post-transplant lymphoproliferative disorders in pediatric solid-organ transplant recipients. *Pediatr Transplantation* 1999;3:271-81.
25. Donnelly LF, Frush DP, Marshall KW, White KS. Lymphoproliferative disorders: CT findings in immunocompromised children. *AJR Am J Roentgenol* 1998;171:725-31.
26. Lim GY, Newman B, Kurland G, Webber SA. Posttransplantation lymphoproliferative disorder: Manifestations in pediatric thoracic organ recipients. *Radiology* 2002;222:699-708.
27. Nowalk AJ, Green M. Diagnosis, prevention, and management of Epstein-Barr virus-associated posttransplant lymphoproliferative disorders in organ transplant recipients. *Curr Opin Organ Transplant* 2003;8:276-82.
28. Ganne V, Siddiqi N, Kamapath B, Chang CC, Cohen EP, Bresnahan BA, et al. Humanized anti-CD20 monoclonal antibody (Rituximab) treatment for post-transplant lymphoproliferative disorder. *Clin Transplant* 2003;17:417-22.
29. Reams BD, McAdams P, Howell DN, Steele MP, Davis RD, Palmer SM. Posttransplant lymphoproliferative disorder. Incidence, presentation, and response to treatment in lung transplant recipients. *Chest* 2003;124:1242-49.
30. Badesch DB, Zamora M, Fullerton D, Weill D, Tuder R, Grover F, et al. Pulmonary capillaritis: A possible histologic form of acute pulmonary allograft rejection. *J Heart Lung Transplant* 1998;17:415-22.
31. Mackie FE, Umetsu D, Salvatierra O, Sarwal MM. Pulmonary capillary leak syndrome with intravenous cyclosporin A in pediatric renal transplantation. *Pediatr Transplantation* 2000;4:35-8.
32. Morelon E, Stern M, Israel-Biet D, Correias JM, Danel C, Mamerz-Bruneel MF, et al. Characteristics of sirolimus-associated interstitial pneumonitis in renal transplant patients. *Transplantation* 2001;72:787-90.
33. Heussel CP, Kauczor HU, Heussel G, Fischer B, Mildenerger P, Thelen M. Early detection of pneumonia in febrile neutropenic patients: use of thin-section CT. *AJR Am J Roentgenol* 1997;169:1347-53.
34. Gulati M, Kaur R, Jha V, Venkataramu NK, Gupta D, Suri S. High-resolution CT in renal transplant patients with suspected pulmonary infections. *Acta Radiol* 2000;41:237-41.
35. Jain P, Sandur S, Meli Y, Arroliga AC, Stoller JK, Mehta AC. Role of flexible bronchoscopy in immunocompromised patients with lung infiltrates. *Chest* 2004;125:712-22.
36. Rizk NW, Faul JL. Diagnosis and natural history of pulmonary infections in transplant recipients. *Chest* 2000;117:303-5.