

## **Infección pulmonar e inmunosupresión.**

**Tipo:** Presentación Electrónica Educativa

**Autores:** Carlos Francisco Muñoz Núñez, Pilar Calvillo Batlles, Carles Fonfría Esparcia, Miryam Atarés Huerta, Laura Trilles Olaso, Juan José Delgado Moraleda

### **Objetivos Docentes**

1. Presentar los distintos tipos de déficit inmunológico en los pacientes inmunosuprimidos.
2. Presentar los patrones por imagen (radiografía de tórax y TC) más característicos de los distintos grupos de microorganismos que producen infección pulmonar.
3. Presentar los hallazgos por imagen más característicos de los microorganismos que con mayor frecuencia producen infección pulmonar en pacientes inmunosuprimidos.
4. Elaborar un algoritmo diagnóstico de ayuda en la determinación etiológica de las infecciones pulmonares en pacientes inmunosuprimidos.

### **Revisión del tema**

#### **INTRODUCCIÓN**

La inmunosupresión es el resultado de una disminución de la actividad o efectividad del sistema inmune del huésped para combatir la infección. Existen tres mecanismos de afectación del sistema inmune debidos cada uno de ellos a la alteración de un determinado tipo celular, si bien estos mecanismos pueden coexistir. Estos son (a) disfunción o deficiencia de neutrófilos, (b) disfunción o deficiencia de linfocitos T y (c) disfunción o deficiencia de linfocitos B (1) ([Figura 1](#)). En los pulmones existen además barreras físicas de defensa contra patógenos inhalados representadas entre otras por el transporte mucociliar, el reflejo de la tos y el drenaje linfático ([Figura 2](#)). En general, el riesgo de infección está determinado principalmente por dos factores, (a) el efecto combinado de todos los factores que contribuyen a la susceptibilidad del paciente a la infección y (b) la intensidad de exposición al patógeno potencial (2).

Existen tres tipos de pacientes inmunocomprometidos (a) los que tienen un defecto congénito del sistema inmune (inmunodeficiencia primaria), (b) los que tienen un defecto adquirido del sistema inmune y (c) los que tienen defectos del sistema inmune secundarios a terapias que suprimen un sistema inmunitario normal. Los defectos congénitos del sistema inmune son raros y la mayoría de pacientes inmunocomprometidos tienen un defecto adquirido o están recibiendo tratamientos que suprimen e

sistema inmune normal. Junto a los pacientes infectados con el VIH que tienen un defecto adquirido de sistema inmune, la población de pacientes inmunocomprometidos ha aumentado en los últimos años debido a diversos tratamientos, (a) nuevos tratamientos quimioterápicos, (b) tratamientos inmunosupresores en enfermedades del colágeno, (c) trasplante de órganos sólidos, (d) trasplante de progenitores hematopoyéticos y (e) la mayor supervivencia de pacientes con enfermedades autoinmunes.

Los pacientes inmunocomprometidos tienen un elevado riesgo de complicaciones pulmonares infecciosas (75%) y no infecciosas (25%). Estas complicaciones son frecuentes y responsables de la mayor morbimortalidad de estos pacientes. Las infecciones que pueden desarrollar pueden deberse a microorganismos de escasa virulencia que no producen enfermedad en los sujetos sanos (infecciones oportunistas) o a microorganismos de elevada virulencia que producen infección en el medio sanitario (infección nosocomial) o fuera de él (infección adquirida en la comunidad).

Una neumonía es la inflamación aguda del tracto respiratorio inferior y del parénquima pulmonar que produce un síndrome clínico de fiebre, tos, disnea y mal estado general. Aunque la fiebre es el signo de presentación clínica más frecuente en el paciente inmunocomprometido con infección pulmonar, la alteración de la respuesta inflamatoria que se produce en estos pacientes puede producir que los signos y síntomas de infección puedan ser atípicos o incluso no aparecer. Por otra parte, hay que recordar que existen procesos no infecciosos asociados a neumonitis febril que simulan infección pulmonar, como por ejemplo toxicidad pulmonar medicamentosa, neumonía eosinófila aguda, neumonía organizada y vasculitis pulmonar (2). Por ello, los hallazgos clínicos y radiográficos no siempre ofrecen un diagnóstico definitivo de neumonía.

El diagnóstico precoz y un tratamiento efectivo son esenciales para una evolución favorable en la infección pulmonar del paciente inmunocomprometido. La Imagen Médica juega un papel importante en la identificación de alteraciones pulmonares y en la emisión de probables diagnósticos que permitan un tratamiento mejor dirigido incluso antes de los resultados de los cultivos microbiológicos, que pueden tardar días (3). El conocimiento de los microorganismos que con mayor frecuencia producen estas infecciones en cada grupo específico de pacientes inmunocomprometidos, del patrón radiográfico que pueden producir, así como del estado inmunitario en el momento de la infección son claves para interpretar los hallazgos por técnicas de imagen.

## **TIPOS DE DÉFICIT INMUNOLÓGICO EN LOS PACIENTES INMUNOCOMPROMETIDOS**

El déficit inmunológico en los pacientes inmunocomprometido puede deberse a una alteración de la inmunidad humoral, de la inmunidad celular o de los neutrófilos ([Figura 1](#)).

### **Alteraciones de la inmunidad humoral**

Los déficits inmunitarios humorales se deben a una alteración en la producción de anticuerpos por defectos de los propios linfocitos B o de la interacción entre los linfocitos B y T. En las fases iniciales de este tipo de alteración los microorganismos más frecuentes son el neumococo, *Hemophilus influenzae*, infecciones por *Streptococcus* y *Staphylococcus*. A medida que el déficit inmunológico progresa se hacen más frecuentes las bacterias gram-negativas (3).

### **Alteraciones de la inmunidad celular**

El déficit inmunitario celular adquirido más frecuente es la infección por VIH, que conduce a la alteración de la inmunidad celular de los linfocitos T *natural killer* y citotóxicos y a la disminución de la

inmunidad humoral. La incidencia de infecciones pulmonares aumenta conforme disminuye el número de linfocitos T CD4+. Existen además defectos congénitos de la inmunidad celular como el síndrome de inmunodeficiencia severa combinada, el síndrome de DiGeorge y el síndrome de Wiskott-Aldrich (1).

### **Disfunción de los neutrófilos**

La disfunción de neutrófilos puede producirse por una alteración intrínseca o extrínseca de la capacidad de los neutrófilos para combatir las infecciones. Este tipo de disfunción aparece en pacientes en tratamiento con corticoides o quimioterapia con citotóxicos, en síndromes mielodisplásicos y en la hemoglobinuria paroxística nocturna (3).

### **Neutropenia**

Se define neutropenia como una cantidad absoluta de neutrófilos  $<1.000$  células/mm<sup>3</sup>. Cuando la cantidad es  $<500$  células/mm<sup>3</sup> se considera neutropenia severa y se acompaña de un significativo aumento de la frecuencia y severidad de las infecciones (3). Encontramos neutropenia severa en pacientes con leucemia aguda, durante los tratamientos con quimioterapia o corticoides y en pacientes con trasplante de progenitores hematopoyéticos (3). Entre las infecciones típicas en el paciente neutropénico están las causadas por bacterias gram-positivas como *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus pneumoniae*, y especialmente las producidas por bacterias gram-negativas normalmente confinadas al tracto gastrointestinal como *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp y *Pseudomonas* spp (1). Sin embargo, a medida que se prolonga la neutropenia los pacientes se hacen especialmente susceptibles a la infección por hongos oportunistas, contra los que los neutrófilos ofrecen la primera defensa del organismo. Estos hongos, entre los que se incluye *Aspergillus* spp, son relativamente raros en otro tipo de inmunodeficiencia.

## **TIPOS DE PACIENTES INMUNOCOMPROMETIDOS**

En la práctica clínica los pacientes inmunocomprometidos que presentan habitualmente infección pulmonar son aquellos enfermos con un defecto adquirido del sistema inmune (generalmente enfermos VIH) y los pacientes que reciben tratamientos que disminuyen la inmunidad (transplantes de órganos sólidos y trasplantes de progenitores hematopoyéticos entre otros).

### **NEUMONIA EN PACIENTES VIH**

El tracto respiratorio es el lugar de infección más frecuente en los enfermos infectados con el VIH. Hasta un 70% de ellos tienen una complicación pulmonar durante la enfermedad, la mayoría de ellas de tipo infeccioso. La neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (PJP, *Pneumocystis jirovecii Pneumonia*) sigue siendo la infección oportunista más frecuente en pacientes VIH, aunque la introducción de la terapia antirretroviral de gran actividad (HAART, *Highly Active Antiretroviral Therapy*) y la amplia utilización de la profilaxis contra PJP ha reducido significativamente su incidencia. En los pacientes VIH el riesgo de desarrollar infección pulmonar está directamente relacionado con el grado de inmunocompromiso determinado por el recuento de linfocitos T CD4+ (Figura 4), las características demográficas de los pacientes y el uso de profilaxis contra los patógenos más frecuentemente asociados a VIH (4).

La neumonía bacteriana es la infección más frecuente en pacientes VIH, estos pacientes tienen 10 veces más riesgo de padecer una neumonía bacteriana que la población general. Aunque las neumonías bacterianas pueden ocurrir en cualquier momento del desarrollo de la enfermedad, el 80% de los casos sucede con recuentos de linfocitos T CD4+  $<400$  células/mm<sup>3</sup>). El *Streptococcus pneumoniae* es el agente patógeno más frecuente de las neumonías adquiridas en la comunidad tanto en pacientes VIH

como en la población general. Otras bacterias que producen neumonía en esta población son *Staphylococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y *Pseudomonas aeruginosa* (4).

La neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (PJP) sigue siendo la enfermedad más frecuente que define SIDA y la infección oportunista más frecuente en los países occidentales. Se desarrolla generalmente con recuentos de linfocitos CD4+ <200 células/mm<sup>3</sup>. Para su diagnóstico puede emplearse el lavado broncoalveolar (BAL, *Bronchoalveolar lavage*) que tiene una sensibilidad >90% (4).

Otros hongos saprofitos que pueden infectar a los pacientes VIH son *Cryptococcus*, *Candida*, *Mucor* y *Aspergillus*, que producen neumonía con recuentos de linfocitos T CD4+ <100 células/mm<sup>3</sup>. Entre los hongos patógenos que pueden infectar a estos pacientes se encuentran *Coccidioides immitis* y *Coccidioides posadasii*, *Histoplasma capsulatum* y *Blastomyces dermatitidis*. Pueden presentarse como infecciones pulmonares primarias debidas a la inhalación de esporas en regiones endémicas o como infecciones secundarias por reactivación de un foco previo. Se produce enfermedad diseminada con recuentos de linfocitos T CD4+ <100 células/mm<sup>3</sup> (4).

*Mycobacterium tuberculosis* infecta al menos a un 1/3 de los pacientes con VIH a nivel mundial y es una de las causas más frecuentes de mortalidad en estos pacientes. Puede producirse en cualquier fase de la enfermedad y con valores <200 células/mm<sup>3</sup> produce una infección diseminada. Existe un aumento de la incidencia de infecciones por micobacterias no tuberculosas, siendo la más frecuente la producida por *Mycobacterium avium* complex (MAC), con recuentos de linfocitos T CD4+ <100 células/mm<sup>3</sup>. *Mycobacterium xenopi* también puede producir infección diseminada, mientras que *Mycobacterium kansasii* afecta principalmente a los pulmones (4).

La neumonía por Citomegalovirus (CMV) se produce con recuentos de linfocitos T CD4+ <50 células/mm<sup>3</sup>. Las infecciones parasitarias por *Toxoplasma gondii* producen neumonía con <100 células/mm<sup>3</sup> y generalmente es por reactivación de una enfermedad previa.

## NEUMONIA EN PACIENTES NO HIV

### Neumonía en pacientes con trasplantes de progenitores hematopoyéticos

El trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) es el tratamiento de elección de diversas enfermedades hematológicas malignas y no malignas (adquiridas o congénitas) en las que hay compromiso del sistema hematopoyético y/o del sistema inmunológico. En el TPH pueden utilizarse células madre derivadas (a) de la médula ósea, (b) del cordón umbilical fetal o (c) de células de sangre periférica estimuladas con factores de crecimiento. Puede realizarse con las propias células del paciente (trasplante autólogo o autotrasplante), con las células de un gemelo (trasplante singénico o isotrasplante) o con las de donantes HLA compatibles (trasplante alogénico o alotrasplante). Antes del trasplante propiamente dicho los pacientes son preparados con altas dosis de quimioterapia, irradiación corporal total o una combinación de ambas.

En los pacientes receptores de un TPH pueden producirse complicaciones pulmonares infecciosas y no infecciosas en el 40-60% de los casos. Los pacientes con trasplante alogénico desarrollan más complicaciones pulmonares que los pacientes con trasplante autólogo (2). Las diferentes complicaciones que pueden aparecer tras un TPH reflejan la evolución de la reconstitución inmune del paciente que discurre por dos fases, (a) la primera o fase de preinjerto dura 30 días y comienza el día 1 del injerto, (b) la segunda o fase de postinjerto es la que se produce después del día 30 del injerto y se divide a su vez en fase de postinjerto precoz hasta el día 100 y de postinjerto tardío después del día 100 del injerto. Esto permite agrupar las complicaciones pulmonares relacionando el momento de su

presentación con el día del trasplante lo que facilita la interpretación de los hallazgos por Imagen ([Figura 4](#)) (2).

En los primeros 30 días tras el TPH (fase de preinjerto o neutropenia) el diagnóstico diferencial de los infiltrados pulmonares incluye (a) infecciones bacterianas, fúngicas o víricas, (b) hemorragia pulmonar difusa y (c) neumonitis intersticial idiopática (2). Durante esta fase los pacientes tienen neutropenia profunda ( $<500$  células/ $\mu\text{L}$ ), si la neutropenia se prolonga más de 2 semanas pueden producirse infecciones graves por *Aspergillus* u otros hongos oportunistas (2). En esta fase la infección más frecuente es la aspergilosis pulmonar invasiva (angioinvasiva o broncoinvasiva), las infecciones bacterianas son infrecuentes debido al uso empírico de antibióticos de amplio espectro al menor signo de infección (4).

En la fase precoz del postinjerto (días 30-100) las infecciones más frecuentes son la aspergilosis y la infección por CMV, debido a la profilaxis habitual contra PJP es raro que se desarrolle neumonía por este microorganismo (4).

En la fase tardía del postinjerto (del día 100 postrasplante hasta que el paciente recupera su inmunidad normal 1-2 años después) no hay un patógeno que predomine y la mayoría de infecciones las producen bacterias (2). Con menor frecuencia las producen hongos o virus, siendo los hongos más frecuentes *Aspergillus* y los Zigomicetos, y los virus patógenos más frecuentes adenovirus, virus respiratorio sincitial (VRS), virus varicella-zoster (VVZ) y parainfluenza (4).

### **Neumonía en pacientes con trasplante de órgano sólido**

La frecuencia de las complicaciones varía según el trasplante realizado. El pulmón es el órgano que se infecta con mayor frecuencia en el trasplante pulmonar y cardiaco, el segundo en el caso del trasplante de hígado y es raro tras el trasplante renal al ser un tipo de trasplante de menor complejidad quirúrgica y que suele requerir menor inmunosupresión (5). Alrededor del 15% de los pacientes con trasplante pulmonar y el 10% de los trasplantes no-pulmonares sufren una neumonía aguda (5). En el trasplante de órgano sólido también se pueden diferenciar varias fases evolutivas del estado inmunológico ([Figura 5](#)).

Tras el trasplante de órgano sólido y durante el primer mes (fase posquirúrgica) las infecciones que se producen son debidas a infección preexistente en el donante o en el receptor, o a infecciones nosocomiales (infección de herida quirúrgica, empleo de intubación traqueal, de vías vasculares o de drenajes), y predominan las bacterias patógenas tradicionales (5). Esto refleja que la mayoría de pacientes requieren ingreso en la unidad de cuidados intensivos y ventilación mecánica inmediatamente después de la cirugía y que la inmunosupresión empleada para prevenir el rechazo todavía no ha alcanzado su pico de actividad (5).

Del primer al sexto mes (fase de postrasplante precoz) y debido a la máxima inmunosupresión predominan las infecciones oportunistas, estos pacientes reciben rutinariamente profilaxis contra múltiples agentes infecciosos potenciales y tanto el tipo de profilaxis como el cumplimiento de tratamiento van a alterar el tipo de microorganismos que producen neumonía en esta fase (4).

Después del sexto mes (fase de postrasplante tardía) una adecuada función del injerto permite la reducción de los inmunosupresores y las infecciones son debidas a patógenos adquiridos en la comunidad, las infecciones oportunistas se producen principalmente en pacientes con rechazo que requieren aumentar la inmunosupresión (4) (5).

### **Neumonía en el trasplante pulmonar**

En el trasplante pulmonar la infección es la causa principal de mortalidad perioperatoria e incluso posteriormente (>90 días tras el trasplante) sigue siendo la segunda causa más frecuente de mortalidad. Las razones de la alta frecuencia de infecciones respiratorias en estos pacientes son (a) la alteración de transporte mucociliar en el pulmón denervado, (b) la alteración de la fagocitosis en los macrófagos alveolares, (c) la comunicación directa de los pulmones con la atmósfera, (d) la pérdida del reflejo tusígeno y (e) la interrupción del drenaje linfático. Además, las complicaciones de la anastomosis de la vía aérea pueden aumentar la frecuencia de neumonías bacterianas tanto por la dificultad de eliminación de secreciones como por la frecuente necesidad de colocar y revisar *stents* (6).

Las infecciones bacterianas son la causa más frecuente de infección en el trasplante pulmonar. La incidencia de neumonía bacteriana es mayor durante el primer mes tras el trasplante, aunque sigue siendo una complicación frecuente a lo largo de la vida del receptor (6).

Las infecciones víricas son frecuentes y se clasifican en infecciones causadas por CMV e infecciones causadas por otros virus respiratorios adquiridos en la comunidad. El CMV es el agente causal en el 68% de los casos. La mayoría de los casos de infección por CMV ocurren durante los tres primeros meses tras el trasplante, la mayoría de infecciones víricas tardías son debidas a virus Influenzae y ocurren después de un año tras el trasplante (7).

## TÉCNICAS DE IMAGEN

Las técnicas de Imagen tienen un papel fundamental en la valoración del paciente inmunocomprometido con sospecha de infección pulmonar ([Figura 6](#)) (1). Recientemente el Colegio Americano de Radiología (ACR) ha publicado unas recomendaciones para el estudio por Imagen del paciente inmunocomprometido con presentación aguda de tos, disnea, dolor torácico o fiebre ([Figura 7](#)) (8).

La primera técnica de Imagen en el paciente inmunocomprometido con enfermedad respiratoria aguda suele ser la radiografía de tórax (8) ya que en la mayoría de los casos puede ser suficiente para confirmar y diagnosticar la neumonía. Sin embargo, su sensibilidad es limitada en las fases iniciales de las infecciones y puede ser normal en pacientes con enfermedad pulmonar demostrada posteriormente (9). Los falsos negativos pueden deberse a que las opacidades pulmonares sean pequeñas y muy difíciles de detectar o a que la neutropenia se acompaña de escasa respuesta inflamatoria pulmonar y por ello no produce cambios radiográficos (8).

La TC no suele recomendarse como técnica de Imagen inicial y se emplea en (a) pacientes con sospecha de infección pulmonar con radiografía normal, (b) para valorar hallazgos visibles en la radiografía y diferenciarlos de enfermedades pulmonares no-infecciosas y (c) para guiar técnicas invasivas (p.ej lavado broncoalveolar). Si bien en pacientes neutropénicos en los que se sospecha infección fúngica invasiva con frecuencia se solicita TC torácica en lugar de radiografía de tórax ([Figura 7](#)), así precisarse de un diagnóstico de presunción rápido ya que el estado clínico de estos pacientes puede empeorar rápidamente.

## PATRONES RADIOLÓGICOS DE AFECTACIÓN PULMONAR EN PACIENTES INMUNOCOMPROMETIDOS

Los patrones radiológicos más frecuentemente observados en radiografías de tórax y TC torácica en las infecciones pulmonares agudas de los pacientes inmunocomprometidos son (a) consolidación, (b) vidrio deslustrado, (c) nódulos y (d) reticulación, o una combinación de estos.

## Consolidación

La mayoría de las consolidaciones pulmonares en los pacientes inmunocomprometidos tienen un origen bacteriano ([Figuras 8 y 9](#)) (1). En el paciente neutropénico hay que considerar el diagnóstico de aspergilosis invasiva ya que puede presentar este patrón ([Figura 10](#)). En el diagnóstico diferencial hay que considerar causas no infecciosas como el linfoma en pacientes transplantados, el sarcoma de Kaposi en pacientes HIV y el carcinoma broncogénico. Es rara la presencia de consolidación significativa en la infección vírica (1).

## Vidrio deslustrado

La presencia de opacidades en vidrio deslustrado en los pacientes inmunocomprometidos tiene un diagnóstico diferencial relativamente reducido y se centra fundamentalmente en la infección oportunista (1). En el contexto clínico de un paciente HIV con tos seca e hipoxemia el primer diagnóstico a considerar es la infección por *Pneumocystis jirovecii* (PJP) ([Figuras 11 y 12](#)). Otras infecciones que pueden aparecer con un patrón en vidrio deslustrado son las neumonías por virus del herpes simple y por citomegalovirus (CMV) ([Figura 13](#)). La neumonía por CMV no muestra quistes (a diferencia de la PJP) pero puede mostrar nódulos centrolobulillares en vidrio deslustrado (1).

En el diagnóstico diferencial hay que considerar causas no infecciosas como edema, neumonitis por hipersensibilidad o medicamentosa, neumonitis por radioterapia, hemorragia pulmonar y neumonías intersticiales idiopáticas como la enfermedad intersticial asociada a bronquiolitis respiratoria (1).

## Nódulos

La presencia de nódulos pulmonares en pacientes inmunocomprometidos es frecuente. Su tamaño, distribución, morfología y la presencia o no de cavitación es útil para reducir el diagnóstico diferencial ([Figura 14](#)). Existen diversas causas de nódulos pulmonares en el paciente inmunocomprometido ([Figuras 15, 16, 17, 18 y 19](#)) (1). En el diagnóstico diferencial hay que considerar causas no infecciosas de tipo neofornativo como metástasis, enfermedad linfoproliferativa asociada a trasplante y sarcoma de Kaposi.

## Reticulación

El engrosamiento septal intralobulillar e interlobulillar habitualmente indica edema intersticial. También puede observarse en la linfangitis carcinomatosa y ocasionalmente en el 20-30% de pacientes con neumonías bacterianas, bacterianas atípicas, fúngicas y víricas, no siendo útil para establecer diagnóstico diferencial. Se asocia a consolidación, vidrio deslustrado y nódulos ([Figura 20](#)) (10).

## PATRONES RADIOLOGICOS MÁS CARACTERÍSTICOS DE LOS DISTINTOS GRUPOS DE MICROORGANISMOS

Si bien el patrón radiológico puede ser útil en el diagnóstico diferencial de los distintos tipos de neumonía (bacteriana, fúngica y vírica) en los pacientes inmunodeprimidos, en muchos casos los patrones son similares en distintos tipos de microorganismos ([Figura 21](#)).

### Neumonía bacteriana

En los pacientes inmunocomprometidos el patrón radiológico de la neumonía bacteriana es similar al que se observa en los pacientes inmunocompetentes. Es característica de la neumonía bacteriana la presencia de una consolidación única o múltiple, uni- o bilateral, segmentaria o lobar ([Figura 8](#)). Otros patrones de origen bacteriano que pueden aparecer son nódulos múltiples por embolismos sépticos, nódulos bronquiocéntricos con patrón de árbol en brote por bronquiolitis infecciosa ([Figura 9](#)) y opacidades en

vidrio deslustrado. En la mayoría de las ocasiones los hallazgos no permiten realizar el diagnóstico de certeza de un patógeno específico.

### Neumonía por Mycobacterias

Este tipo de infección es característica de los pacientes HIV y puede estar producida por *Mycobacterium tuberculosis* o por Mycobacterias no tuberculosas como el *Mycobacterium avium intracellulare* (MAC). Puede manifestarse con diversos patrones radiológicos dependiendo del grado de inmunosupresión y por tanto del nivel de CD4+, desde un patrón de reactivación ([Figura 22](#)) hasta un patrón miliar ([Figura 15](#)) o difuso ([Figura 23](#)). Pueden acompañarse de derrame pleural y de adenopatías hipodensas.

### Neumonías fúngicas

La incidencia de infecciones fúngicas ha aumentado en las últimas dos décadas en paralelo al crecimiento de la población inmunocomprometida. La neumonía por *Pneumocystis jirovecii* es la infección fúngica más frecuente en pacientes HIV, y los pacientes inmunocomprometidos, especialmente los pacientes neutropénicos, tienen un alto riesgo de desarrollar aspergilosis invasiva con afectación pulmonar y de otros órganos extrapulmonares.

*Pneumocystis jirovecii* (previamente conocido como *Pneumocystis carinii*) produce neumonía (PJP) casi exclusivamente en pacientes inmunocomprometidos. Es característica la infección pulmonar en pacientes HIV con linfocitos T CD4+  $\leq 200$  células/mm<sup>3</sup> aunque puede aparecer en pacientes con cáncer, receptores de trasplantes de órganos y en pacientes que reciben tratamiento inmunosupresor (especialmente ciclosporina y corticosteroides) (11). El patrón de afectación característica de PJP es similar en la radiografía de tórax y en la TC aunque los detalles de imagen son más evidentes en esta última. Produce un patrón de vidrio deslustrado difuso con predominio típico en lóbulos superiores y alrededor de los hilos pulmonares ([Figuras 24 y 25](#)). Ocasionalmente puede producir un patrón de mosaico pulmonar, también se ha descrito patrón en empedrado y consolidación. En 1/3 de pacientes está descrita la asociación de neumatoceles que pueden ser causa de neumotórax. Son infrecuentes las adenopatías y el derrame pleural. En pacientes con PJP aunque sin HIV la extensión del vidrio deslustrado suele ser mayor, la consolidación pulmonar es más frecuente y de desarrollo más rápido, y hay menor incidencia de neumatoceles ([Figuras 26 y 27](#)) (4).

La aspergilosis es una infección oportunista producida por hongos del género *Aspergillus*. Tiene diversas presentaciones clínicas, en el paciente inmunocomprometido las manifestaciones pulmonares de la aspergilosis son (a) la aspergilosis angioinvasiva, (b) la aspergilosis de la vía aérea y (c) la aspergilosis semiinvasiva (11). La aspergilosis angioinvasiva se desarrolla casi exclusivamente en pacientes inmunocomprometidos con neutropenia severa, y el riesgo de desarrollar la enfermedad depende de la duración y severidad de la neutropenia. Se caracteriza histológicamente por la invasión y oclusión de arterias pulmonares de pequeño y mediano calibre por hifas fúngicas ([Figura 28](#)) (12) que da lugar a infartos pulmonares con componente hemorrágico. La TC detecta más precozmente la aspergilosis invasiva y es la técnica de imagen de elección para confirmarla (9). Los hallazgos característicos en TC son los nódulos solitarios o múltiples rodeados por vidrio deslustrado (signo del halo) ([Figura 29](#)), el signo del halo es transitorio y aparece en la primera semana de infección y aunque en el contexto clínico de paciente neutropénico y febril tiene un valor predictivo positivo cercano al 100%, el signo aislado es inespecífico porque puede estar asociado a otras infecciones e incluso a causas no infecciosas (metástasis de tumores hipervasculares, neumonía eosinófila, poliangeitis con granulomatosis, etc.). Los nódulos en la aspergilosis invasiva sufren modificaciones en su morfología durante la resolución de la enfermedad con desaparición del halo y cavitación ([Figura 30](#)). En ocasiones aparece un signo del halo invertido ([Figura 31](#)). También puede aparecer como una consolidación periférica en forma de cuña localizada sobre la pleura ([Figura 10](#)). En la aspergilosis semiinvasiva los hallazgos característicos son

consolidaciones segmentarias uni- o bilaterales con/sin cavitación o engrosamiento pleural adyacente y nódulos pulmonares múltiples ([Figura 32](#)).

### Neumonías víricas

Diversos virus producen neumonías comunitarias y nosocomiales en los pacientes inmunocomprometidos. El citomegalovirus (CMV) es el virus que produce los efectos más significativos en los pacientes inmunodeprimidos y es causa de rechazo crónico de trasplante de órganos sólidos. Los hallazgos con TC incluyen una proporción variable de patrón en vidrio deslustrado, consolidación, nódulos de pequeño tamaño, árbol en brote, engrosamiento septal y engrosamiento de paredes bronquiales (13) ([Figuras 13, 16 y 20](#)).

### ALGORITMO DIAGNÓSTICO DE AYUDA EN LA DETERMINACIÓN ETIOLÓGICA

Los pacientes inmunocomprometidos son susceptibles de sufrir infecciones pulmonares producidas por múltiples microorganismos. El uso combinado de **(a) información clínica**, que incluye el conocimiento del **defecto inmunitario** del paciente y de su **estado inmunitario actual** así como de cualquier profilaxis que se haya administrado y que condicione los posibles microorganismos causales, junto con **(b) el conocimiento de las infecciones típicamente asociadas** y **(c) de los patrones radiológicos** que pueden producir, ofrecen la mejor aproximación diagnóstica de las infecciones pulmonares en el paciente inmunocomprometido (14). Se propone un algoritmo de manejo básico con técnicas de Imagen de estos pacientes ([Figura 33](#)).

En ocasiones un patrón específico de afectación puede sugerir un diagnóstico (11), sin embargo en muchas situaciones el papel de la Radiología es (a) confirmar la presencia de afectación pulmonar, (b) valorar la posibilidad de que se trate de una infección pulmonar o de una complicación no infecciosa del tratamiento, (c) ofrecer el diagnóstico o diagnóstico diferencial más apropiado a la situación específica de cada paciente, (d) guiar la realización de técnicas intervencionistas como el lavado broncoalveolar o la punción aspiración con aguja fina y (e) valorar la respuesta al tratamiento ([Figura 6](#)).

### CONCLUSIONES

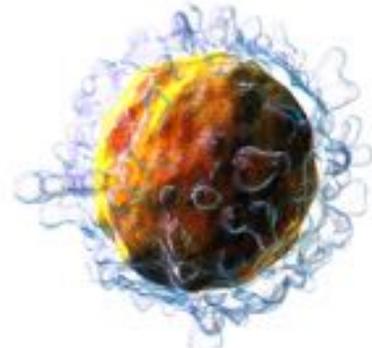
Los radiólogos debemos familiarizarnos con los distintos patrones de infección pulmonar en los pacientes inmunocomprometidos. A pesar de las limitaciones, el papel de la Radiología es clave para orientar un diagnóstico y tratamiento precoz de estas infecciones. Es fundamental disponer de información clínica para una correcta interpretación de los hallazgos con técnica de Imagen.

**Imágenes en esta sección:**

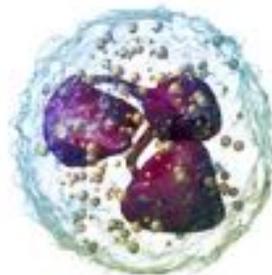


**Linfocitos B**

## **Disfunción o Deficiencia**



**Linfocitos T**



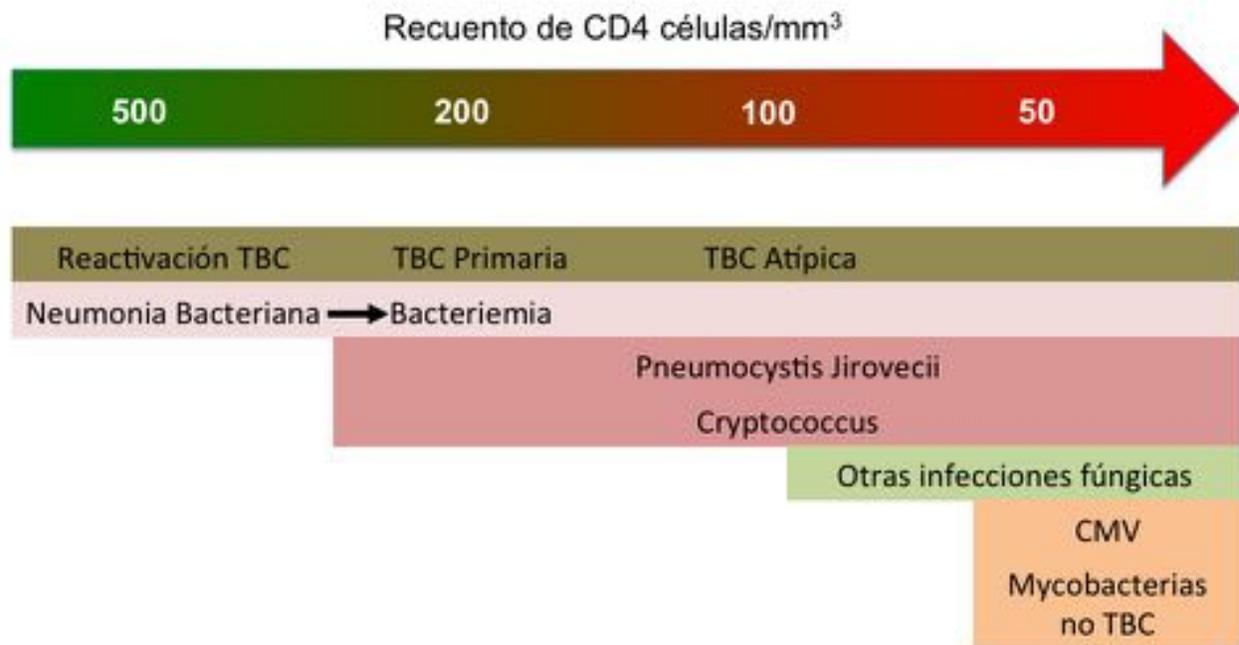
**Neutrófilos**

**Fig. 1:** Células alteradas que son causa de compromiso inmunológico.

| Barrera físicas   | Inmunidad celular   | Inmunidad humoral  |
|---|---|--|
| Transporte mucociliar<br>Reflejo de la tos<br>Drenaje linfático | Fagocitos<br>Neutrófilos<br>Células <i>Natural Killer</i><br>Linfocitos T<br>Macrófagos   | Complemento<br>Lisozimas<br>Interferones<br>Interleukinas<br>Inmunoglobulinas  |
| Transplante pulmonar  | Linfomas<br>Leucemia<br>Corticoides a altas dosis<br>VIH<br>Inmunosupresión por<br>transplante<br>Metástasis de tumores<br>sólidos<br>... | Leucemia linfocítica<br>crónica<br>Mieloma múltiple<br>Síndrome nefrótico<br>Quemados<br>Enteropatía pierde<br>proteínas<br>Esplenectomía<br>... |

**Fig. 2:** Tipos de defensa inmunológica (arriba en azul) y situaciones clínicas en las que se ven alterados (abajo en anaranjado).

# Neumonía en VIH



**Fig. 3:** Riesgo de infección pulmonar en pacientes VIH en relación con recuento de linfocitos T CD4+.

# Infección en TPH



**Fig. 4:** Complicaciones infecciosas en los pacientes con transplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) en relación con la fases de compromiso y recuperación progresiva de la inmunidad.

# Neumonía en Transplante de Órgano Sólido

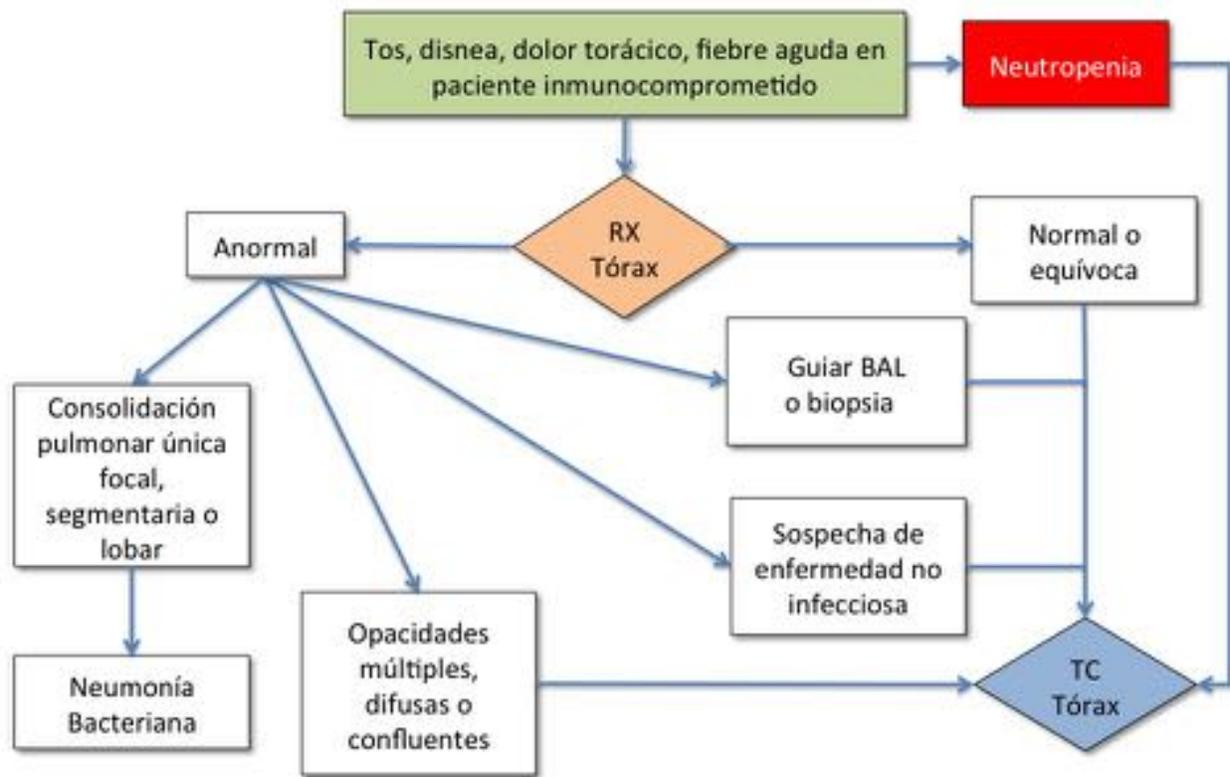


**Fig. 5:** Infecciones pulmonares en el transplante de órganos sólidos en relación con el tiempo transcurrido tras el transplante.

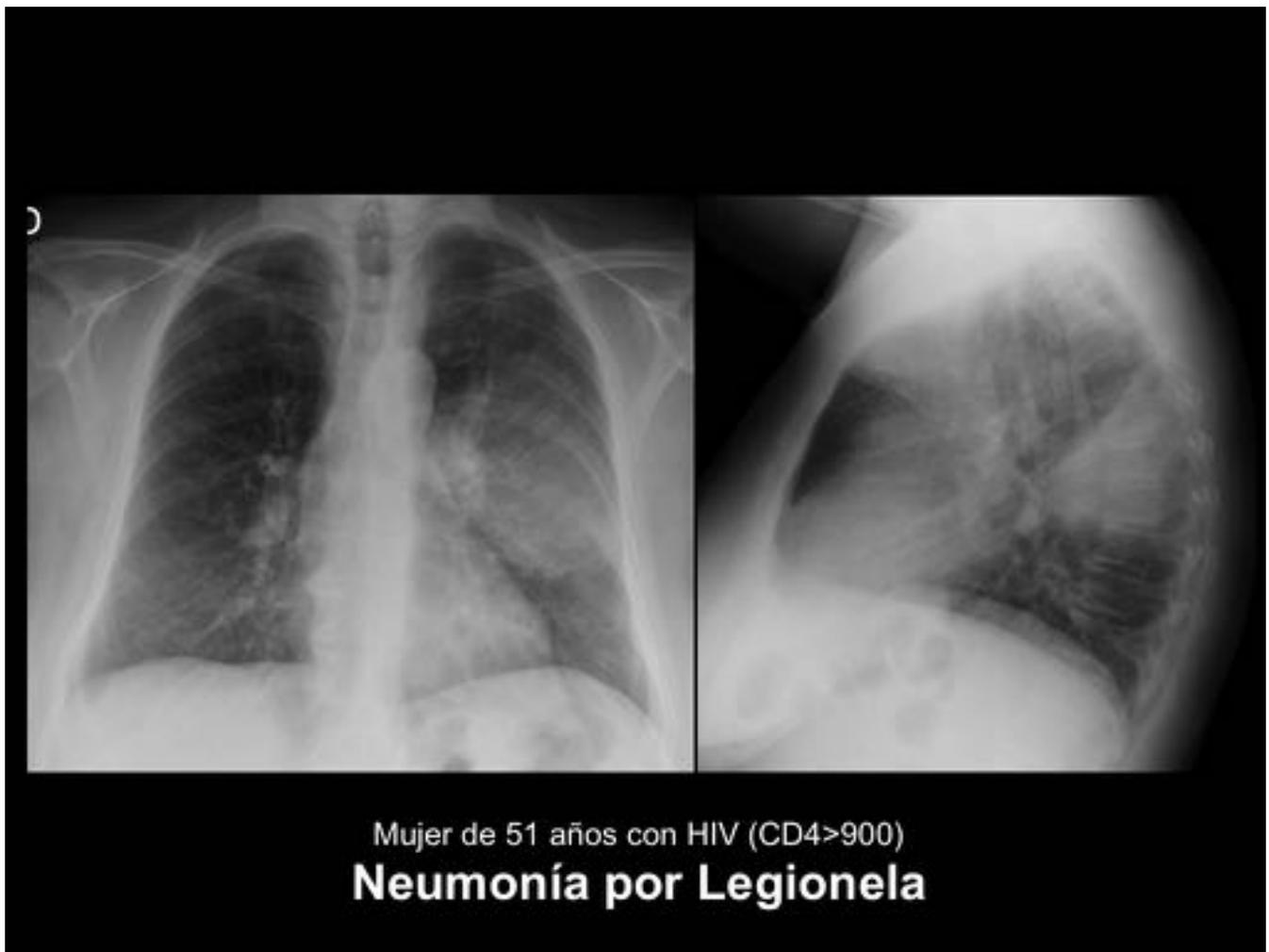
# Papel de la Imagen

1. Demostrar la presencia o no de alteraciones pulmonares
2. Sugerir un diagnóstico o un diagnóstico diferencial o una alternativa diagnóstica no infecciosa
3. Determinar la severidad de la infección
4. Identificar la presencia de complicaciones
5. Guiar procedimientos intervencionistas
6. Monitorizar la respuesta al tratamiento

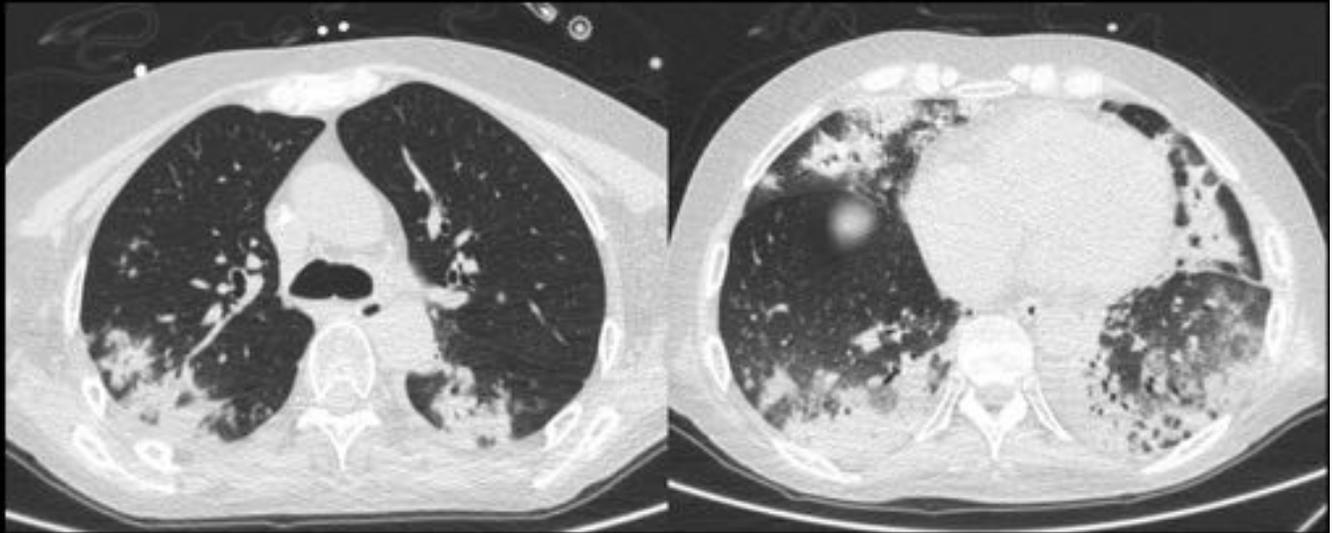
**Fig. 6:** Papel de las técnicas de Imagen en el paciente inmunocomprometido con sospecha de infección pulmonar.



**Fig. 7:** Recomendaciones del Colegio Americano de Radiología (ACR) para el manejo de los pacientes inmunocomprometidos con clínica respiratoria aguda a las que se añade la sugerencia de realizar TC torácica directamente en pacientes neutropénicos (Heitkamp DE et al. ACR Appropriateness Criteria Acute respiratory illness in immunocompromised patients. J Thorac Imaging. 2015 Apr 30;30(3):W2–W5).

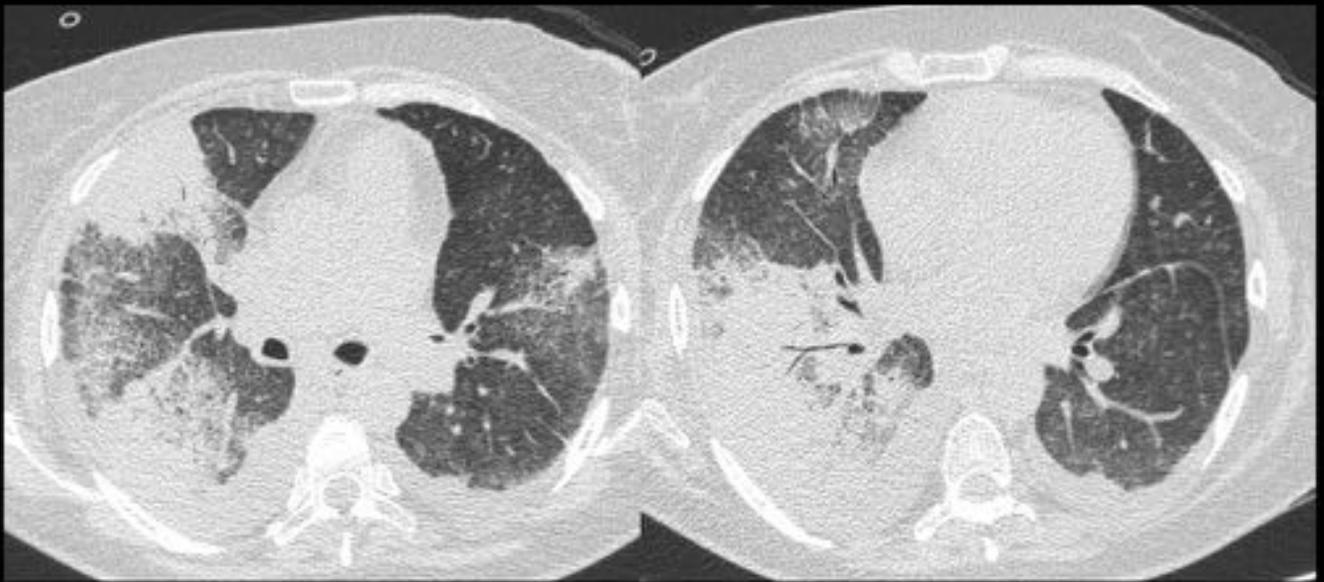


**Fig. 8:** Consolidación pulmonar producida por neumonía lobar en segmento superior del lóbulo inferior izquierdo producida por Legionela (bacteria gram negativa) en una paciente con HIV y CD4>900.



Varón de 47 con Leucemia linfática crónica  
**Bronconeumonía por *Pseudomona aeruginosa***

**Fig. 9:** Múltiples consolidaciones pulmonares de pequeño tamaño producidas por bronconeumonía en un paciente con leucemia linfática crónica.



Mujer de 55 años con leucemia mieloide aguda y neutropenia febril  
**Aspergilosis angioinvasiva**

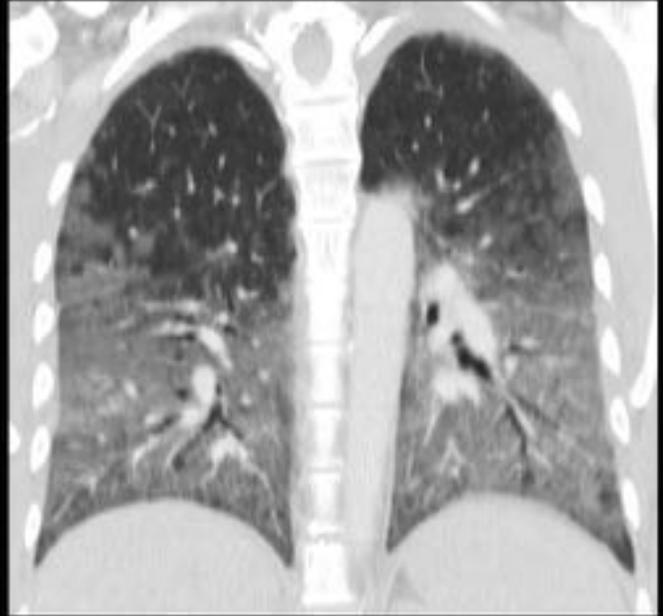
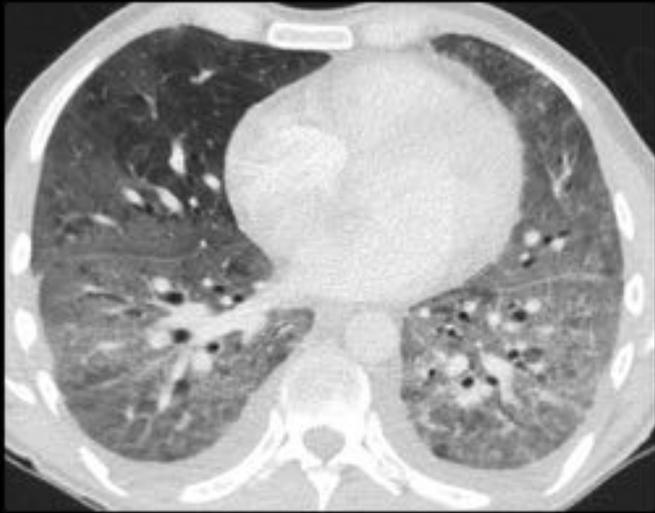
**Fig. 10:** Consolidaciones pulmonares múltiples en el pulmón derecho producidas por aspergilosis angioinvasiva en una paciente con neutropenia y fiebre.



Mujer de 29 años con VIH (CD4 26)

## Neumonía por *Pneumocystis jirovecii*

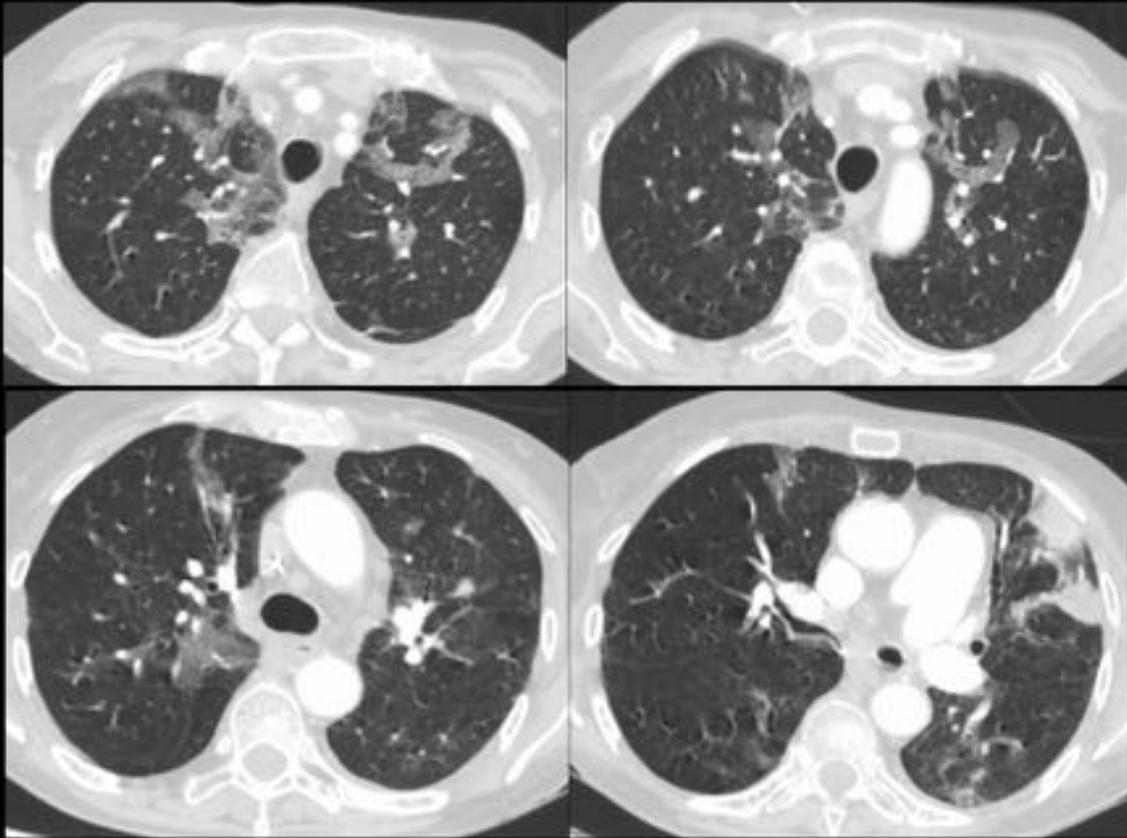
**Fig. 11:** Patrón en vidrio deslustrado bilateral y simétrico en paciente VIH y CD4 de 26 producida por neumonía por *Pneumocystis jirovecii*.



Varón de 40 años con fiebre (CD4 70)

## **Pneumocystis jirovecii Pneumonia (PJP)**

**Fig. 12:** TC de la figura 11 que muestra un patrón en vidrio deslustrado bilateral y simétrico en paciente VIH y CD4 de 26 producida por neumonía por *Pneumocystis jirovecii*.

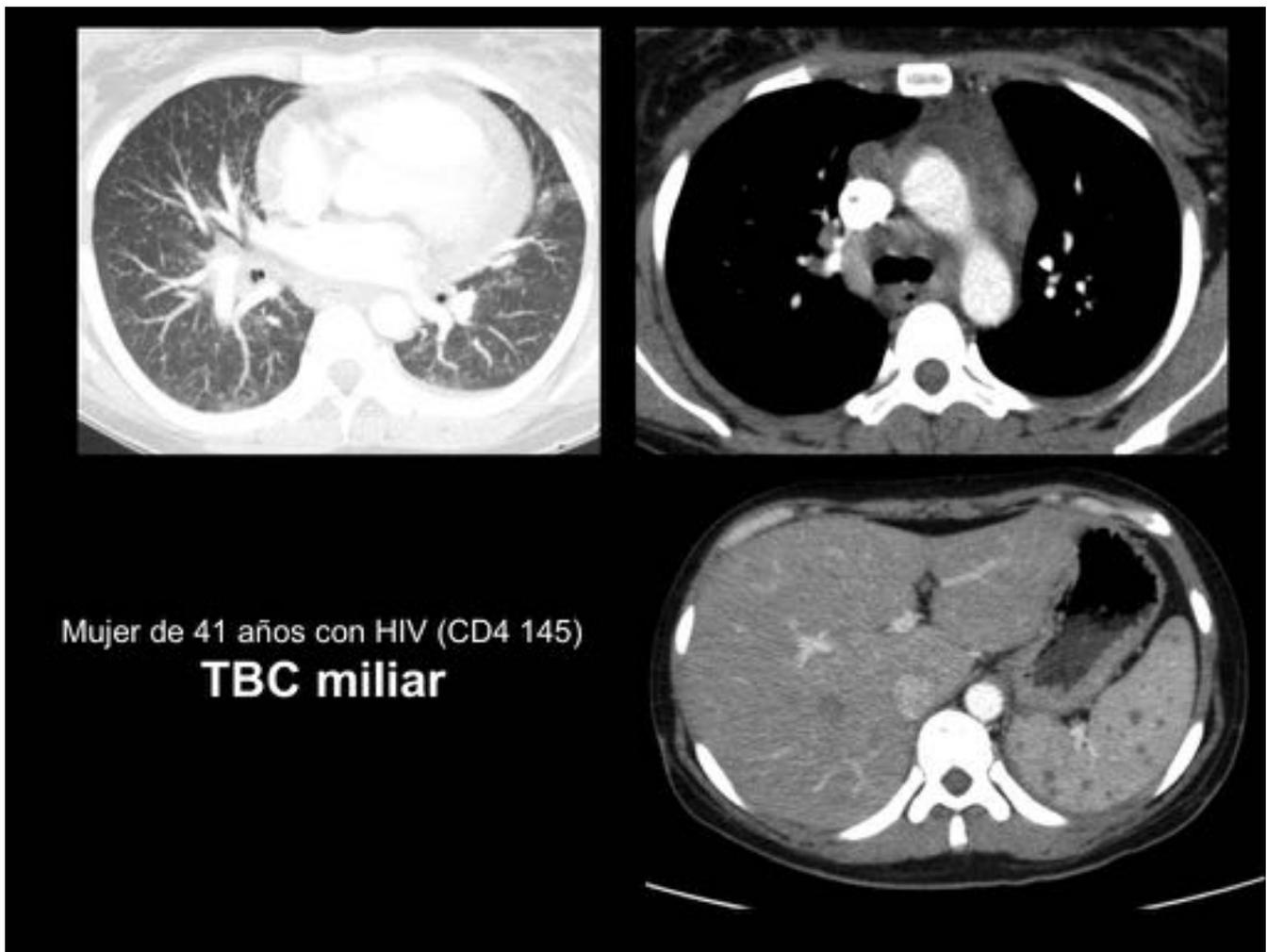


Mujer de 61 años con TX bipulmonar hace 6 años por fibrosis pulmonar idiopática  
**Neumonía por CMV**

**Fig. 13:** Áreas parcheadas multifocales de densidad vidrio deslustrado en una paciente con neumonía por citomegalovirus y antecedentes de transplante bipulmonar hace 6 años por fibrosis pulmonar idiopática.

| Tipo de nódulos                                 | Tipo de infección  |
|---|--|
| Miliares  | TBC miliar<br>Infección fúngica  |
| Centrolobulillares con patrón de árbol en brote | Aspergilosis de la vía aérea<br>Diseminación endobronquial TBC<br>Bronquiolitis bacteriana                           |
| Nódulos no miliares                             | Infección fúngica<br>Infección vírica<br>Embolismos sépticos   |
| Cavitados                                       | Nocardiosis<br>Embolismos sépticos<br>Aspergilosis angioinvasiva   |
| <b>Diagnóstico diferencial</b>                  | Neoplasia primarias y metástasis tipo<br>Enfermedad linfoproliferativa asociada a<br>transplante y Sarcoma de Kaposi |

**Fig. 14:** Relación entre el tipo de nódulos pulmonares y el tipo de infección respiratoria en pacientes inmunocomprometidos

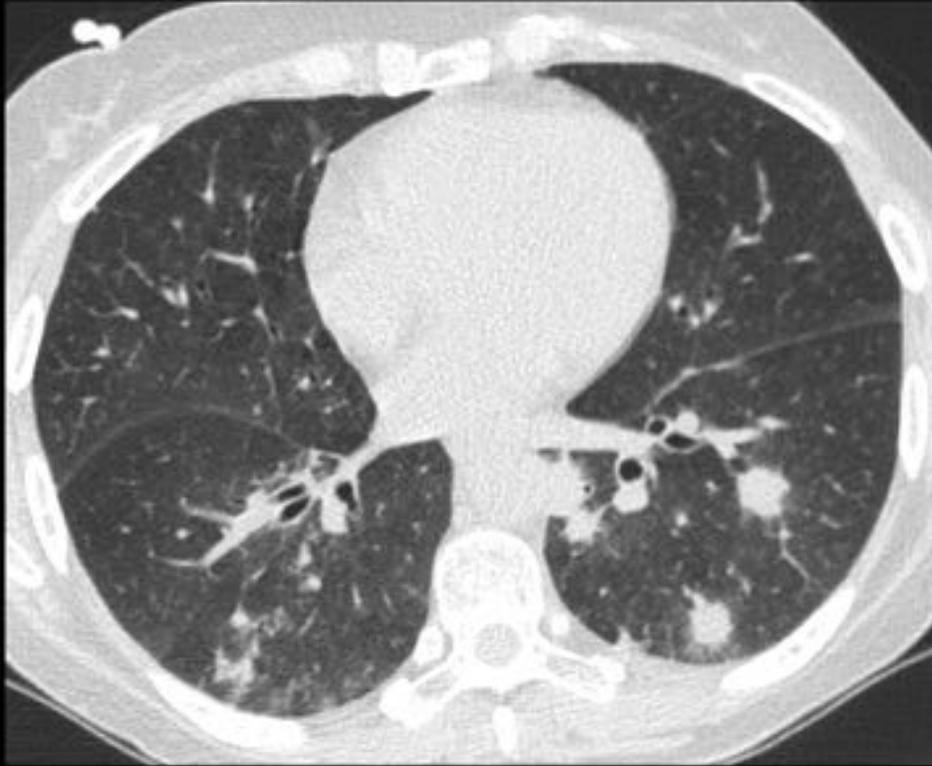


**Fig. 15:** Múltiples nódulos de 1-3 milímetros distribuidos por ambos pulmones producidos por tuberculosis miliar. Múltiples adenopatías con centro necrótico en el mediastino como hallazgo frecuente en la TBC miliar en pacientes HIV. Lesiones múltiples esplénicas por la diseminación TBC.



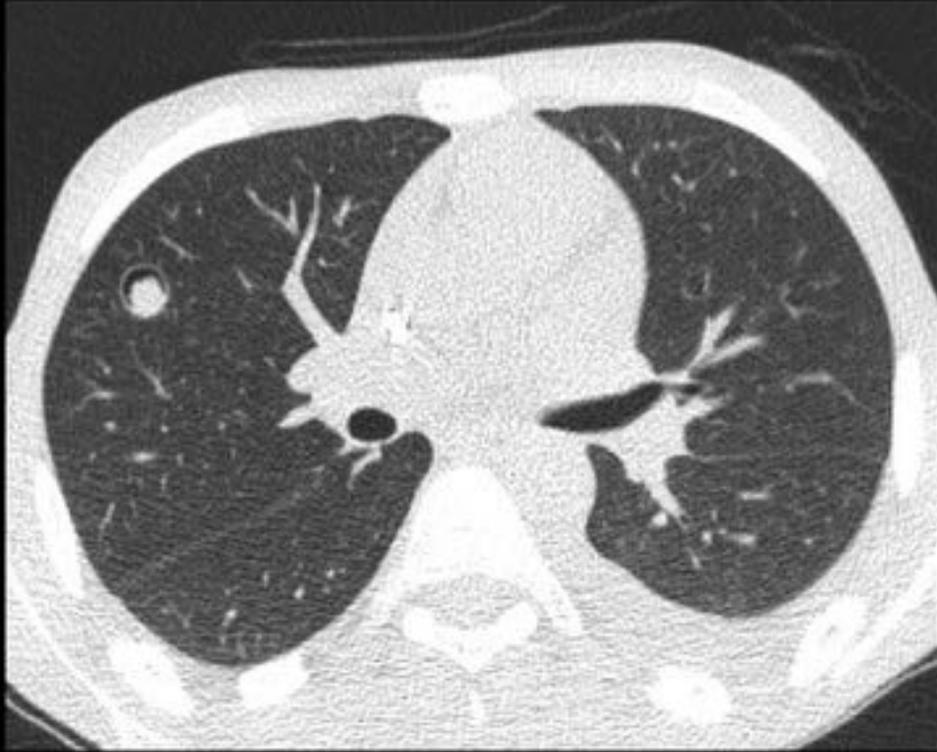
Varón de 18 años con TX bipulmonar hace 9 meses por fibrosis quística  
**Neumonía por Herpes Virus tipo I**

**Fig. 16:** Múltiples nódulos pulmonares superpuestos a un patrón en vidrio deslustrado producido por neumonía por virus herpes tipo I en un paciente con transplante bipulmonar hace 9 meses por fibrosis quística.



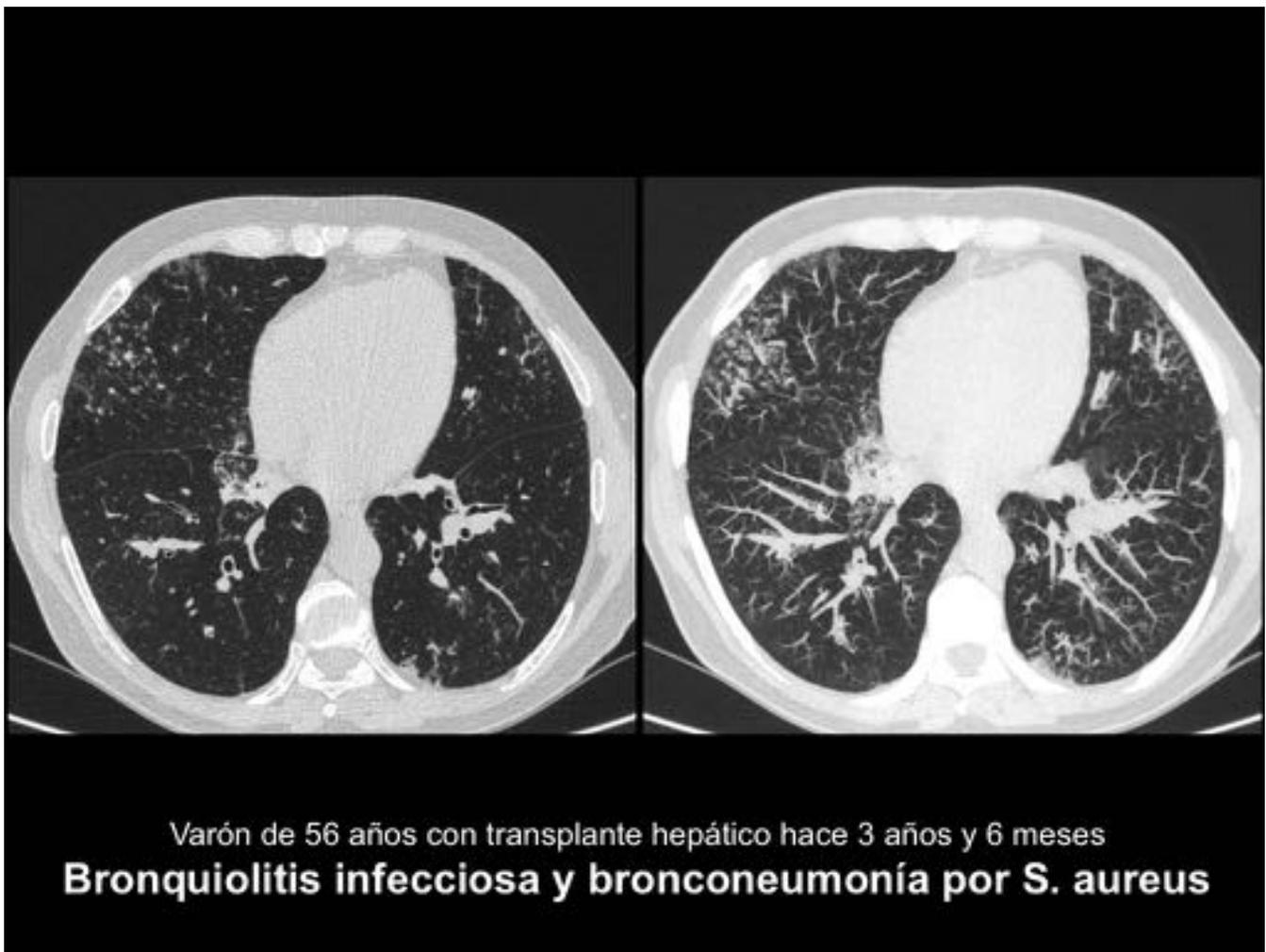
Mujer de 53 años con leucemia linfática crónica  
**Aspergilosis angioinvasiva**

**Fig. 17:** Nódulos pulmonares múltiples en paciente leucemia linfática crónica y aspergilosis angioinvasiva.

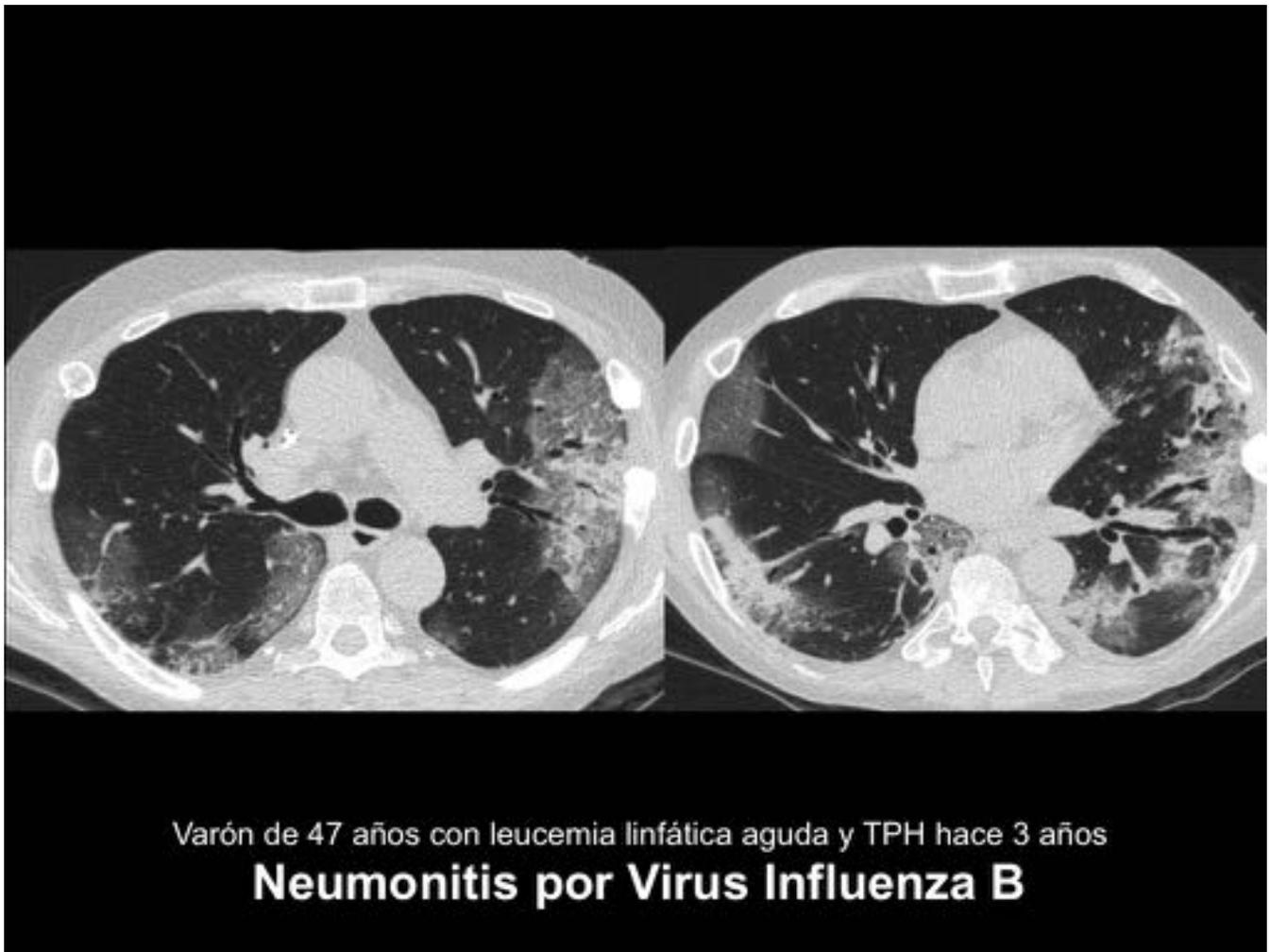


Nódulo con cavitación en semiluna  
**Aspergilosis angioinvasiva**

**Fig. 18:** Nódulo pulmonar con cavitación en semiluna producida por aspergilosis angioinvasiva.



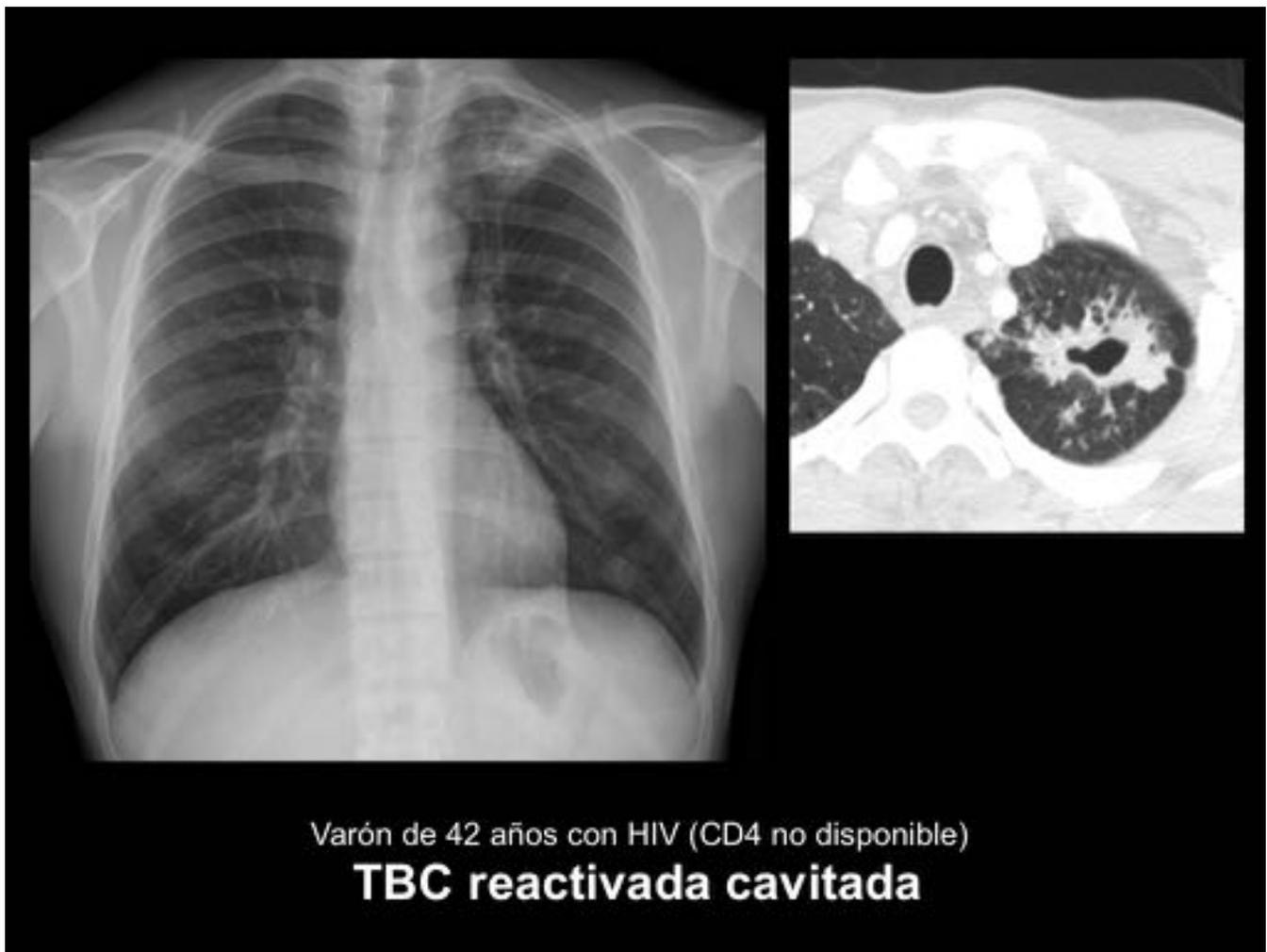
**Fig. 19:** Nódulos centrilobulillares con patrón de árbol en brote producidos por bronquiolitis infecciosa y bronconeumonía por *Staphylococcus aureus* en paciente con transplante hepático hace 3 años y 6 meses.



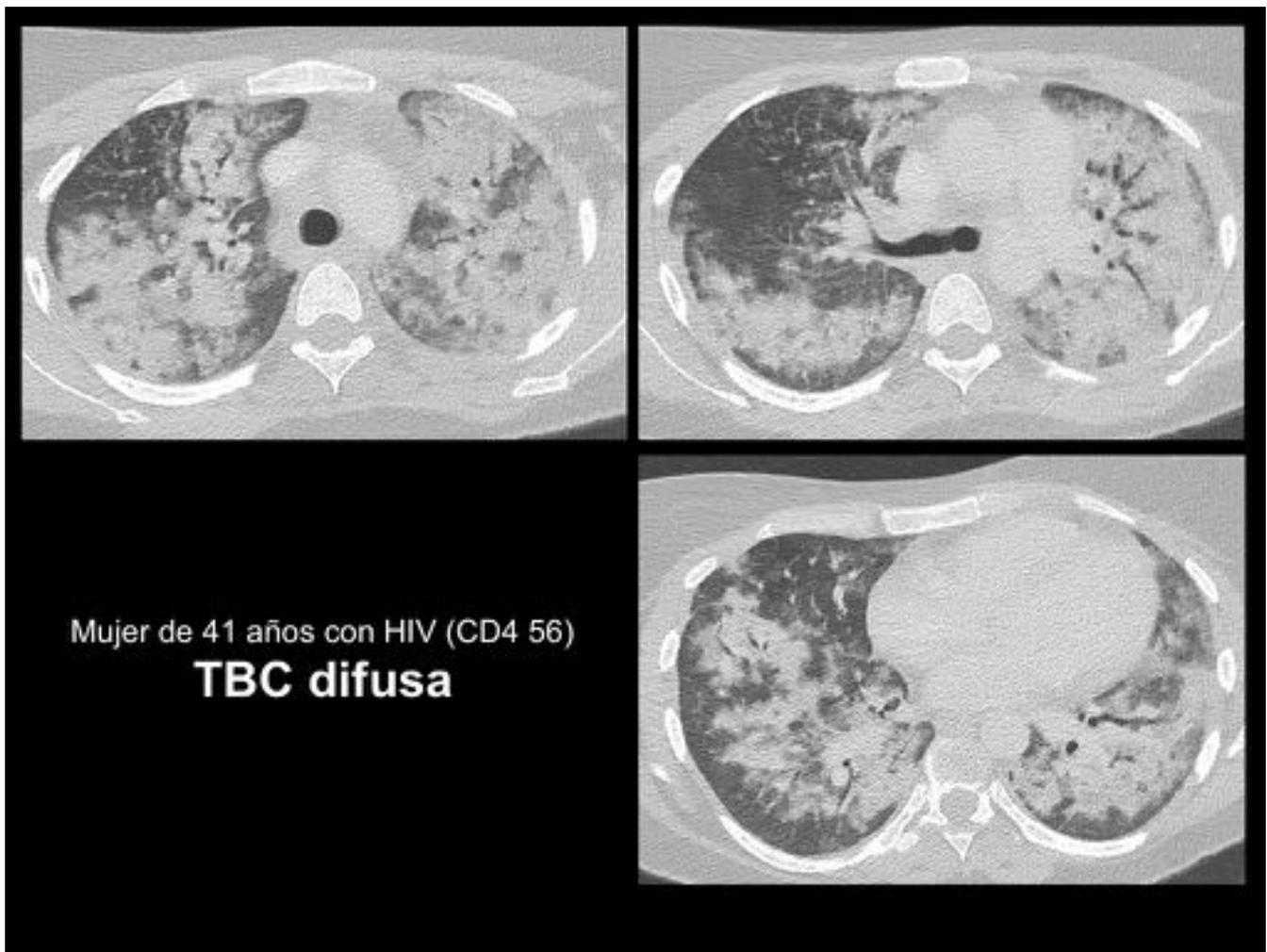
**Fig. 20:** Patrón reticular superpuesto sobre al patrón en vidrio deslustrado evidente en lóbulo superior izquierdo.

| Tipo de neumonía           | Signos         | Descripción   |
|----------------------------|----------------|---|
| <b>Neumonía bacteriana</b> | Más frecuentes | Consolidaciones segmentarias y no segmentarias<br>"Árbol en brote"        |
|                            | Otros          | Opacidades en "vidrio deslustrado"  |
| <b>Neumonía fúngica</b>    | Más frecuentes | Signo del halo con TC<br>Grandes nódulos o masas                          |
|                            | Otros          | Consolidaciones segmentarias y no segmentarias                            |
| <b>Neumonía vírica</b>     | Más frecuentes | Opacidades difusas y parcheadas en vidrio deslustrado<br>Nódulos pequeños |
|                            | Otros          | Consolidaciones segmentarias y no segmentarias                            |

**Fig. 21:** Patrones radiológicos de las neumonías en inmunodeprimidos.



**Fig. 22:** Paciente HIV con lesión cavitada en el segmento apical del lóbulo superior izquierdo producida por reactivación de TBC. El recuento CD4 no estaba disponible en el momento de obtener la imagen porque el paciente había abandonado el seguimiento clínico.



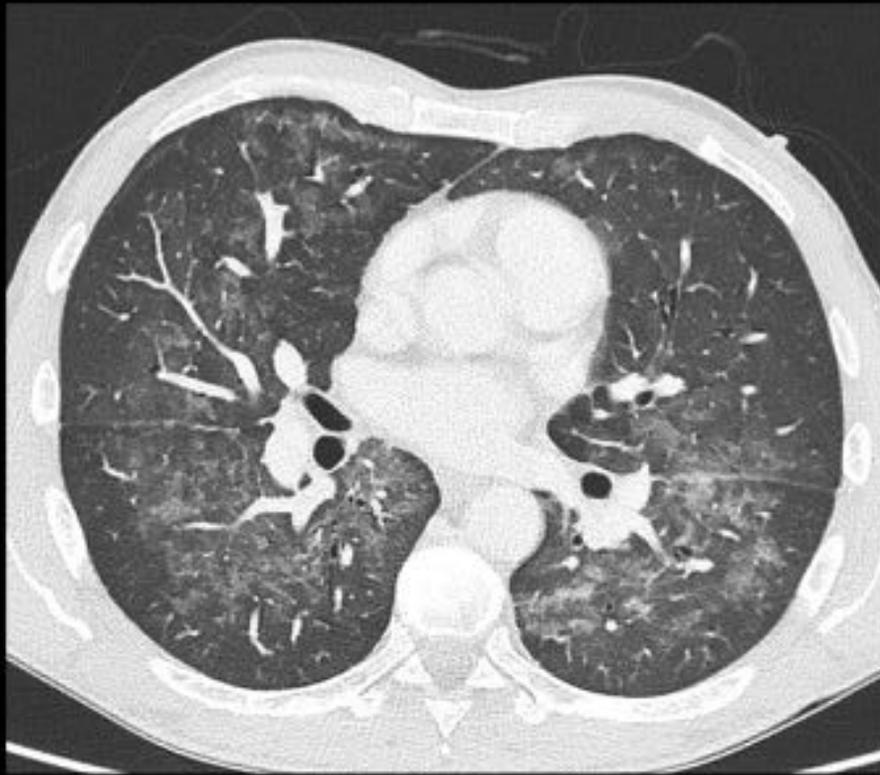
**Fig. 23:** Consolidaciones pulmonares extensas bilaterales en paciente con TBC resistente a la rifampicina y que fue la forma de presentación de la infección por HIV.



Paciente con HIV

**PJP**

**Fig. 24:** Patrón en vidrio deslustrado bilateral y simétrico en paciente VIH producida por neumonía por *Pneumocystis jirovecii*.



Paciente con HIV  
**PJP**

**Fig. 25:** TC del paciente de la figura 24 que muestra un patrón en vidrio deslustrado bilateral y simétrico producido por neumonía por *Pneumocystis jirovecii*.



Varón de 54 años con poliangeitis con granulomatosis  
(Wegener) en tratamiento con Rituximab

**PJP**

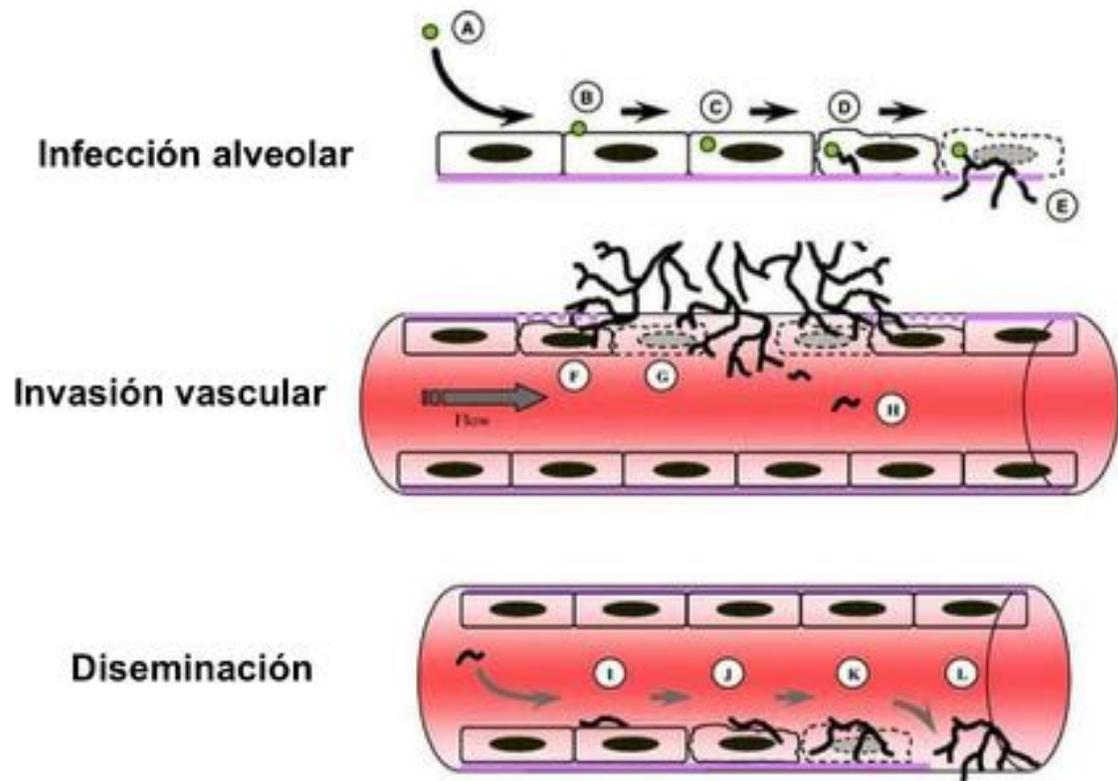
**Fig. 26:** Neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (PJP) en paciente inmunocomprometido con poliangeitis con granulomatosis (antes enfermedad de Wegener) en tratamiento con Rituximab.



Varón de 54 años con poliangeitis con granulomatosis  
(Wegener) en tratamiento con Rituximab

**PJP**

**Fig. 27:** TC torácica de la figura 26 que muestra neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (PJP) en paciente inmunocomprometido con poliangeitis con granulomatosis (antes enfermedad de Wegener) en tratamiento con Rituximab.



Filler SG, Sheppard DC. *PLoS Pathog.* 2006;2(12):e129-7

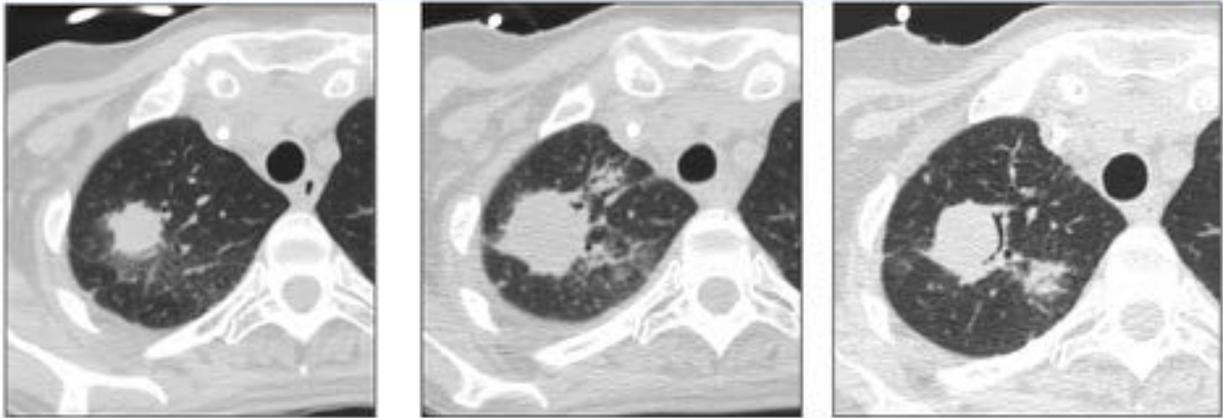
**Fig. 28:** Desarrollo de la aspergilosis angioinvasiva. Comienza por inhalación de conidias (A), se adhieren a las células epiteliales pulmonares (B) y son endocitadas (C). En las células germinan y forman hifas (D), crecen por extensión apical y escapan de las células (E). Penetran en el endotelio (F) e inducen daño celular (G). Fragmentos de las hifas se diseminan por la sangre (H), se adhieren al endotelio vascular (I), lo invaden (J), dañan las células endoteliales (K) y se extienden a los órganos (L).



Mujer de 55 años con leucemia aguda mieloide y neutropenia febril  
**Aspergilosis invasiva y signo del halo**

**Fig. 29:** Paciente de 55 años con leucemia aguda mieloide y neutropenia febril que muestra nódulos pulmonares con halo producidos por aspergilosis angioinvasiva.

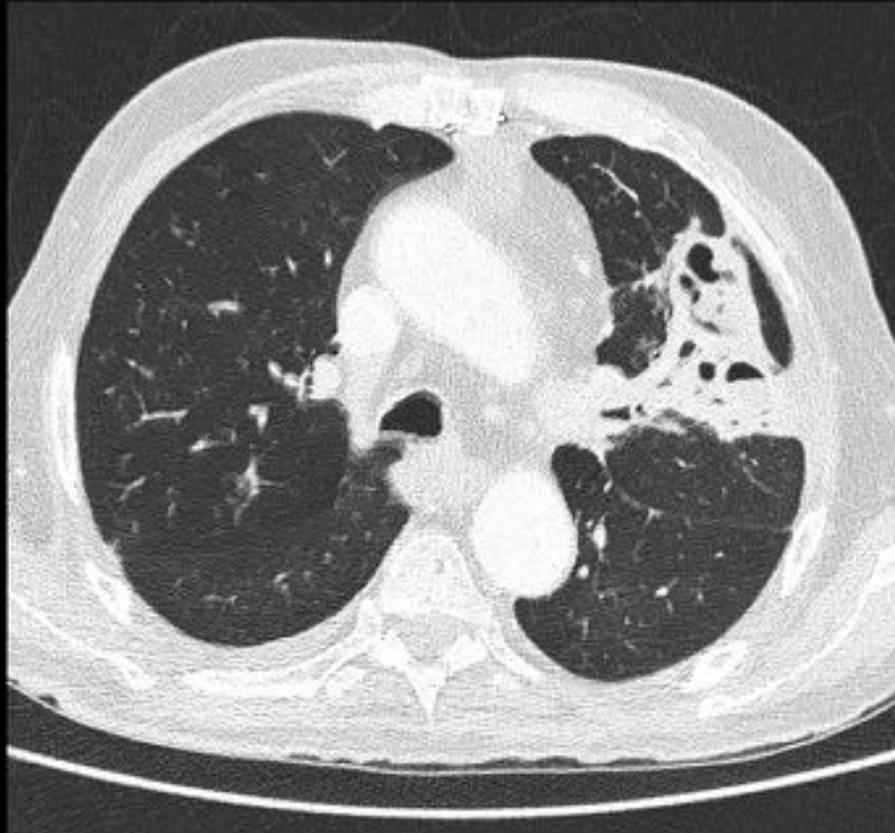
| 1ª Semana                     | 2ª Semana                     | 3ª Semana                               |
|-------------------------------|-------------------------------|---|
| Aparece el signo del halo     | Desaparece el signos del halo | Aparece el signo de la media luna aérea |
| Nódulos pueden crecer x3 o x4 | Nódulos de tamaño estable     | Nódulos disminuyen de tamaño            |



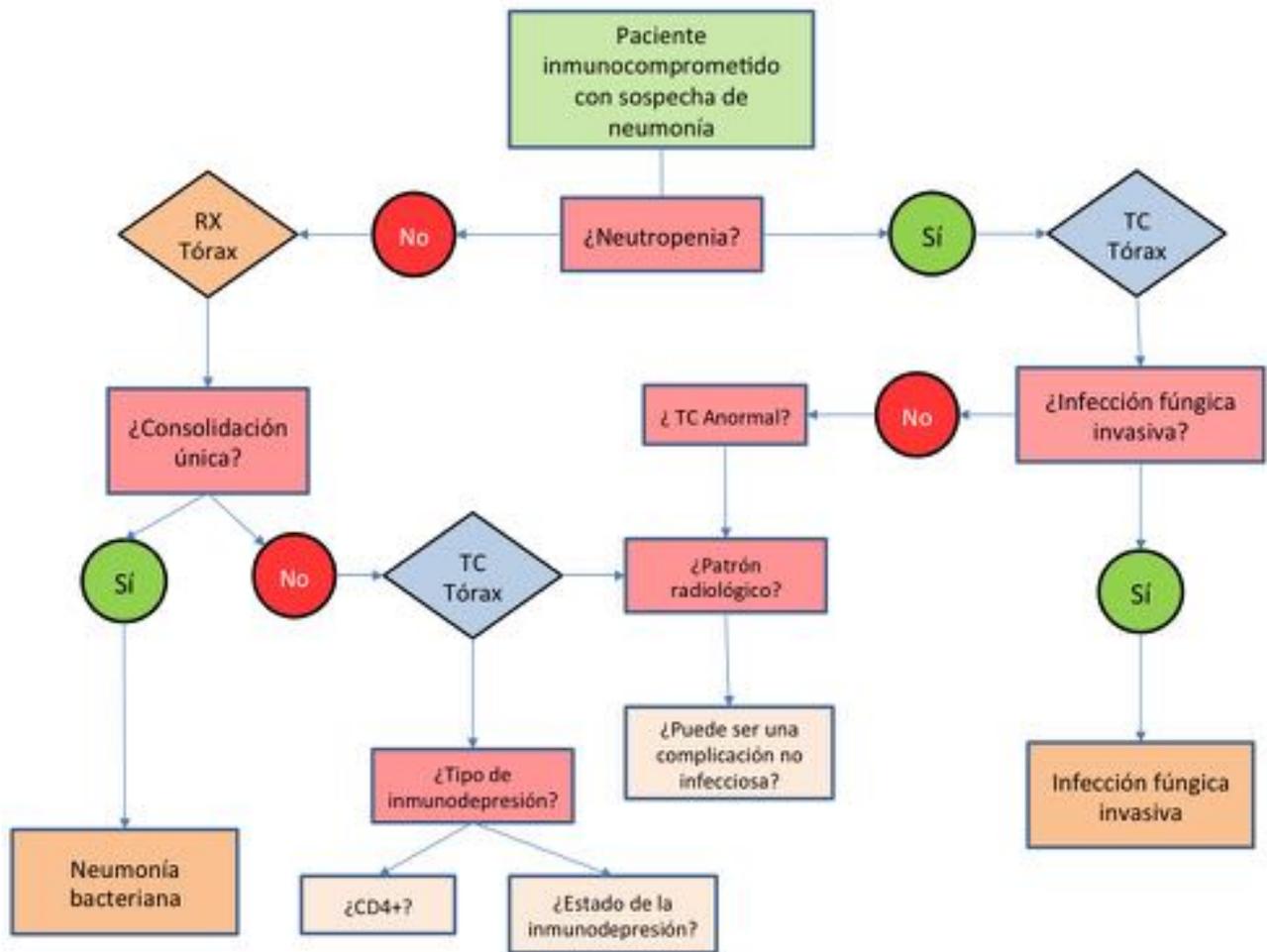
**Fig. 30:** Evolución de los nódulos con halo de la aspergilosis invasiva.



**Fig. 31:** Lesión focal pulmonar producida por aspergilosis angioinvasiva con signo del halo invertido que a las tres semanas muestra una característica media luna aérea indicativa de recuperación de los neutrófilos.



**Fig. 32:** Consolidación pulmonar cavitada crónica en la l ngula producida por aspergilosis semiinvasiva en un paciente con transplante cardiaco.



**Fig. 33:** Algoritmo básico para el manejo del paciente inmunocomprometido con sospecha de neumonía.

## Conclusiones

Los radiólogos debemos familiarizarnos con los distintos patrones de infección pulmonar en los pacientes inmunocomprometidos. El papel de la Radiología es clave para un diagnóstico y tratamiento precoz de estas infecciones.

## Bibliografía / Referencias

1. Lee TJ, Elicker BM. Approach to Imaging Pulmonary Disease in the Immune Compromised Host. *Clinical Pulmonary Medicine*. 2008 Mar;15(2):81–96.
2. Franquet T. High-resolution computed tomography (HRCT) of lung infections in non-AIDS immunocompromised patients. *Eur Radiol*. 2005 Oct 14;16(3):707–18.
3. Escuissato DL, Warszawiak D. Chest imaging in immunosuppressed patients. *Imaging*. 2014;23(1):20120001.

4. Ahuja J, Kanne JP. Thoracic infections in immunocompromised patients. *Radiol Clin North Am.* 2014;52(1):121–36.
5. Agustí C, Torres A. *Pulmonary Infection in the Immunocompromised Patient.* Agustí C, Torres A, editors. Chichester, UK: John Wiley & Sons; 2009. 1 p.
6. Collins J, Müller NL, Kazerooni EA, Paciocco G. CT findings of pneumonia after lung transplantation. *American Journal of Roentgenology.* 2000 Sep;175(3):811–8.
7. Burguete SR, Maselli DJ, Fernández JF, Levine SM. Lung transplant infection. *Respirology.* 2012 Dec 31;18(1):22–38.
8. Heitkamp DE, Albin MM, Chung JH, Crabtree TP, Iannettoni MD, Johnson GB, et al. ACR Appropriateness Criteria® acute respiratory illness in immunocompromised patients. *J Thorac Imaging.* 2015 Apr 30;30(3):W2–W5.
9. Heussel CP, Kauczor HU, Heussel GE, Fischer B, Begrich M, Mildemberger P, et al. Pneumonia in febrile neutropenic patients and in bone marrow and blood stem-cell transplant recipients: use of high-resolution computed tomography. *J Clin Oncol.* 1999 Mar;17(3):796–805.
10. Reittner P, Ward S, Heyneman L, Johkoh T, Müller NL. Pneumonia: high-resolution CT findings in 114 patients. *Eur Radiol.* 2003 Mar;13(3):515–21.
11. Franquet T, Giménez A, Hidalgo A. Imaging of opportunistic fungal infections in immunocompromised patient. *Eur J Radiol.* Elsevier; 2004 Aug;51(2):130–8.
12. Filler SG, Sheppard DC. Fungal Invasion of Normally Non-Phagocytic Host Cells. *PLoS Pathog.* 2006;2(12):e129–7.
13. Franquet T. Imaging of pulmonary viral pneumonia. *Radiology.* 2011 Jun 30;260(1):18–39.
14. 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 Dec;217(3):647–56.