

Aproximación al Paciente con Infiltrados Pulmonares y Cáncer

Las complicaciones pulmonares infecciosas y no infecciosas (Tabla 1) constituyen una causa importante de morbilidad y mortalidad en los pacientes con cáncer. La inmunosupresión secundaria a la quimioterapia, radioterapia, glucocorticoides y a la enfermedad en sí misma (especialmente en tumores oncohematológicos) favorece a la aparición de complicaciones infecciosas. Mientras que la causa más importante de insuficiencia respiratoria en los pacientes inmunosuprimidos es la infección, deben considerarse también otras enfermedades no infecciosas relacionadas con el tratamiento (toxicidad pulmonar por drogas antineoplásicas y radioterapia), la enfermedad (progresión pulmonar de la enfermedad oncológica), la hemorragia pulmonar difusa, el edema pulmonar (cardiogénico y no cardiogénico) y la bronquiolitis obliterante con neumonía organizada.

Estas complicaciones se manifiestan con signos radiológicos inespecíficos y la evolución clínica puede ser variable. Debe intentarse realizar rápidamente un diagnóstico diferencial preciso para diagnosticar patologías potencialmente tratables.

Esta revisión trata de brindar las pautas generales de aproximación al paciente con cáncer e infiltrados pulmonares. No se hará referencia a otro tipo de huéspedes inmunosuprimidos como trasplantes (médula ósea y sólidos) o pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA).

Evaluación inicial de los pacientes

Como en todo paciente (con cáncer o no) con infiltrados pulmonares es importante realizar una anamnesis exhaustiva.

En el grupo particular de pacientes con cáncer es importante revisar con detalle la historia clínica registrando:

Esquemas de quimioterapia administrados: deben consignarse cada uno de los esquemas de quimioterapia, no sólo las drogas, sino también la cantidad de cursos, la dosis acumulada y la fecha de administración de cada uno de ellos.

Radioterapia: campo de radioterapia (si incluyó o no el tórax), fecha y dosis acumulada.

Extensión de la enfermedad: frecuentemente estos pacientes fueron evaluados con métodos de imágenes al momento del diagnóstico de la enfermedad oncológica o durante el seguimiento. Debe establecerse la extensión de la enfermedad, debe evaluarse si existe progresión de la enfermedad y deben compararse las imágenes con las previas.

Una primera aproximación es tratar de establecer si la causa de los infiltrados es infecciosa o no. En este grupo de pacientes la fiebre y los signos de inflamación pueden estar ausentes debido al inmunocompromiso (ej. neutropenia) y al uso de antiinflamatorios (corticoides y antiinflamatorios no esteroideos). A su vez, los pacientes con neoplasias pueden tener fiebre de origen no infeccioso. En algunos pacientes la tos es la única manifestación de infección. En pacientes con cáncer con diagnóstico de neumonía los pacientes neutropénicos producen esputo purulento con menor frecuencia que los pacientes no neutropénicos (Suckles E, 1975). Muchas veces en los pacientes neutropénicos con infección pulmonar los infiltrados se desarrollan al salir de la neutropenia.

Algunos subgrupos de pacientes son altamente susceptibles a la infección:

Pacientes con tumores agresivos (leucemias, linfomas, tumores sólidos con enfermedad metastásica no controlada).

Pacientes con menos de 500 neutrófilos/mm³, especialmente aquellos con menos de 100/mm³ ó un descenso esperado a menos de 100/mm³.

Pacientes recibiendo altas dosis de glucocorticoides.

Infecciones recientes, especialmente citomegalovirus (CMV) o colonizados con bacterias resistentes u hongos.

La primera decisión en un paciente con cáncer e infiltrados pulmonares es si debe o no internarse. No existe una norma general establecida para este grupo de pacientes. Muchas veces se utilizan los criterios de internación de la enfermedad pulmonar (ej. criterios de internación para los pacientes con neumonía grave de la comunidad o criterios de internación en los pacientes con neutropenia febril). La internación debe estar basada en el juicio clínico tomando en cuenta datos del examen físico como la es-

tabilidad hemodinámica y la saturación arterial de oxígeno (SaO₂). Frente a cualquier signo de infección invasiva en pacientes inmunocomprometidos se requiere al menos de una internación corta (uno a tres días) para una evaluación cuidadosa.

En la evaluación inicial deben como mínimo:

Controlarse los signos vitales y la SaO₂

Solicitarse hemograma con recuento diferencial de leucocitos, ionograma, urea y creatinina plasmáticos

Obtenerse cultivos (frente a la sospecha de una etiología infecciosa)

Hemocultivos (al menos dos periféricos y uno a través de cada una de las ramas del catéter semipermanente o permanente si lo tuviera).

Cultivo de esputo

Evaluarse las imágenes del pulmón:

Radiografía de tórax

Tomografía computada (TAC) de tórax.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico diferencial en pacientes con cáncer e infiltrados pulmonares es amplio, por lo cual los antecedentes y datos radiológicos pueden ser de utilidad en disminuir las posibilidades diagnósticas. Sin embargo muchas veces puede requerirse de métodos invasivos que permitan obtener un diagnóstico histológico, especialmente cuando se intenta distinguir entre causas infecciosas y no infecciosas.

DATOS RADIOLÓGICOS

El patrón radiológico o la TAC de tórax puede ser de utilidad en establecer la etiología de los infiltrados pulmonares en los pacientes con cáncer (Tabla 2). Sin embargo, una radiografía de tórax negativa en un paciente con cáncer y síntomas respiratorios, no debe ser aceptada como diagnóstica en estos pacientes que pueden no ser capaces de desarrollar una respuesta inflamatoria.

Radiografía de tórax

Por su disponibilidad y costo suele ser el primer estudio que se realiza. Los hallazgos iniciales y la evolución de la radiografía de tórax pueden brindar claves importantes en el diagnóstico diferencial de infección pulmonar y el uso de un plan

diagnóstico adecuado (Tabla 2). Sin embargo, hay que tener en cuenta que en los pacientes inmunosuprimidos no-HIV la radiología convencional es generalmente no específica y de poca ayuda para caracterizar la etiología de los infiltrados pulmonares, pero puede ser de utilidad para detectar nuevos cambios y controlar la respuesta al tratamiento (Maschmeyer G, 2001; Logan PM, 1995). En un estudio retrospectivo en el grupo de pacientes no-HIV un diagnóstico correcto inicial con radiografía se alcanzó solo en el 34% de los casos (Logan PM, 1995).

Si bien el rendimiento es bajo, los siguientes parámetros son de utilidad para desarrollar correlaciones clínico-radiológicas-patológicas (Tabla 2):

Tiempo de aparición, velocidad de progresión y tiempo de resolución de las anomalías radiológicas en relación a los eventos clínicos.

Distribución de las anomalías radiológicas: una anomalía confinada a un área anatómica es considerada focal, mientras que lesiones diseminadas son consideradas difusas. Las anomalías presentes en más de un área, pero son discretas, se denominan multifocales. Los hallazgos pueden estar localizados en forma central, periférica o ambos, especialmente en la tomografía computada.

Son comunes 3 tipos de infiltrados:

Consolidación con un reemplazo sustancial del aire alveolar por material de densidad tisular, típicamente con broncograma aéreo y una localización periférica.

Peribroncovascular (o intersticial) en el cual el infiltrado está orientado predominantemente a lo largo de las ramas peribronquiales o perivasculares.

Lesiones nodulares, ocupantes de espacio, lesiones no anatómicas con límites más o menos definidos, rodeadas por tejido pulmonar aireado.

Otras características que incluyen: derrame pleural, atelectasias, cavitación, linfadenopatías y cardiomegalia.

Este sistema de clasificación de las radiografías puede ser combinado con información acerca de la velocidad de progresión de la enfermedad para generar un diagnóstico diferencial (Tabla 2). Por ejemplo:

Una consolidación focal o multifocal de comienzo agudo será probablemente causado por una infección bacteriana. Sin embargo, lesiones similares multifocales con un comienzo subagudo o crónico se deben más comúnmente a hongos, tuberculosis y Nocardia.

Nódulos grandes constituyen generalmente un signo de

infección fúngica o por *Nocardia* en este grupo de pacientes, especialmente si son de comienzo subagudo o crónico.

La enfermedad subaguda con anormalidades difusas, sea de tipo peribroncovascular o de micronódulos miliares, se debe generalmente a virus (especialmente CMV) o *P. carinii*.

La presencia de cavitación sugiere infección necrotizante que puede ser producida por hongos, *Nocardia*, micobacterias y algunos bacilos Gram negativos (más comúnmente *Klebsiella pneumoniae* y *Pseudomonas aeruginosa*).

La aparición de aspergilosis pulmonar invasiva es heterogénea con infiltrados en parches, nódulos, cavitación y lesiones periféricas con una atenuación a su alrededor (signo del halo) seguida de cavitación (signo del aire creciente) -especialmente luego de la recuperación de neutrófilos en pacientes neutropénicos-. Esto también puede observarse en infecciones que producen infarto pulmonar (otros hongos, *Nocardia*, *P. aeruginosa*) y enfermedad neoplásica.

Tomografía computada de tórax

La TC de tórax es mucho más sensible y puede ser una herramienta para la detección temprana de una infección pulmonar, aún cuando la radiografía de tórax es negativa o tiene alteraciones leves. También permite caracterizar con mayor precisión la extensión de la enfermedad pulmonar y permite evaluar la respuesta del tratamiento. Esto es especialmente relevante para las infecciones fúngicas oportunistas y la infección por *Nocardia*. El tratamiento debe continuarse hasta que se elimine toda evidencia de infección. La TC permite localizar el infiltrado pulmonar antes de realizar procedimientos broncoscópicos o quirúrgicos y permite realizar diagnósticos diferenciales (Mayaud C, 2000; Maschmeyer G, 2001; Hwang SS, 2000).

La morfología de las anormalidades encontradas en la TAC también puede ser de utilidad en el diagnóstico diferencial en el paciente individual:

Las lesiones cavitadas son sugestivas de infecciones por micobacterias, *Nocardia*, *Criptococo*, *Aspergillus* y algunos bacilos Gram negativos (*Pseudomonas*, *Klebsiella*).

La opacificación en la periferia es sugestiva de infartos pulmonares o infartos sépticos o infartos hemorrágicos por *Aspergillus* (si se encuentran cavitados).

La distribución peribronquial de opacidades es sugestiva de sobrecarga de volumen, infección viral o infección por *P. carinii*.

La consolidación densa, regional o lobar se observa generalmente en la neumonía bacteriana o en la infección fúngica invasiva.

Las adenopatías mediastinales no son un hallazgo común en los pacientes inmunosuprimidos excepto en aquellos pacientes con linfoma o tumores sólidos con compromiso mediastinal. Las linfadenopatías pueden observarse en infecciones agudas virales (CMV, Epstein-Barr), sarcoidosis, e infecciones por micobacterias, *Criptococo* o por reacciones adversas a drogas (ej. trimetoprima-sulfametoxazol).

La TC frecuentemente permite detectar múltiples patrones simultáneos, en contraste con la radiografía simple, que puede sugerir la posibilidad de una infección dual o secuencial del pulmón. Por ejemplo, en un paciente en tratamiento por una infección pulmonar por *P. carinii*, la aparición de lesiones acinarias, macronodulares o cavitadas es altamente sugestivo de una segunda infección, generalmente *Aspergillus* que invade el tejido pulmonar comprometido por el proceso primario.

Otra característica importante de la TC es que permite identificar el sitio para el muestreo óptimo y asistir en la toma de decisión acerca de cual es el procedimiento invasivo más adecuado. También puede brindar la guía precisa para una biopsia con aguja o para una biopsia toracoscópica o a cielo abierto en el caso de nódulos periféricos. También sirve para predecir si la broncoscopia es de utilidad. Por ejemplo, si un nódulo se encuentra asociado a un bronquio fuente incrementa notablemente el rendimiento diagnóstico cuando se realiza una fibrobroncoscopia -FBC- (60 vs 30% cuando el bronquio fuente no es visible). Si demuestra una opacidad difusa de localización central, la aproximación diagnóstica con la FBC es el procedimiento de elección (Jamzen DL, 1993).

Procedimientos diagnósticos

En la mayoría de los pacientes puede realizarse el diagnóstico mediante la combinación de métodos no invasivos e invasivos. En un estudio prospectivo (Rañó A, 2001) en un grupo heterogéneo de 200 pacientes inmunosuprimidos no-HIV (52 trasplantes sólidos, 53 trasplantes de células hematopoyéticas, 68 con neoplasias hematológicas y 27 en tratamiento crónico con corticoides y/o inmunosupresores) se obtuvo un diagnóstico etiológico en el 81% de los pacientes (77% fueron de etiología infecciosa y 23% no infecciosa). En el 19% no se llegó al diagnóstico de los infiltrados pulmonares (Rañó A, 2001).

Los procedimientos no invasivos llevaron al diagnóstico de los infiltrados pulmonares en el 41% de los casos en que se utilizaron. El rendimiento diagnóstico de los hemocultivos fue 16%, del cultivo de esputo 31%, del lavado nasofaríngeo 18% y del aspirado traqueobronquial 65%.

Procedimientos invasivos

Frecuentemente se requiere un procedimiento diagnóstico invasivo como FBC (con aspirado fibrobronquial, lavado bronquioalveolar –BAL- y biopsia transbronquial), biopsia con aguja, biopsia por toracoscopia o a cielo abierto para obtener una muestra de tejido pulmonar. La selección del mejor procedimiento depende de la naturaleza de la afección (ej. focal o difusa), la localización de la lesión pulmonar y la disponibilidad de recursos y experiencia de la institución. Las lesiones difusas pueden ser biopsiadas a través de una biopsia transbronquial, mientras que los nódulos se localizan mejor a través de una biopsia guiada por TC o por procedimientos a cielo abierto. Las biopsias toracoscópicas son mucha utilidad en el caso de lesiones pulmonares periféricas.

En el estudio de Rañó y colaboradores las técnicas broncoscópicas permitieron el diagnóstico de los infiltrados pulmonares en el 59% de los casos en que se utilizaron. El rendimiento diagnóstico del aspirado fibrobronquial fue 57%, de BAL 51% y del cepillo protegido 24%. El rendimiento diagnóstico del BAL se incrementó al 69% de los pacientes con una etiología infecciosa. En 12/135 casos en que no se detectaron gérmenes en el BAL el líquido recuperado permitió el diagnóstico de una causa no infecciosa de infiltrado pulmonares: hemorragia alveolar difusa en 10 pacientes, 1 caso de eosinofilia por toxicidad pulmonar secundaria a bleomicina y 1 caso de proteinosis alveolar. La biopsia transbronquial permitió el diagnóstico en el 55% de los casos en que se realizó (6/11 pacientes). En este estudio no se pueden obtener datos de sensibilidad y especificidad diagnóstica de cada uno de los procedimientos broncoscópicos dado que los procedimientos no fueron realizados en forma consecutiva en todos los pacientes.

Un estudio previo por Cazzadori y colaboradores (Cazzadori A, 1995) avala la superioridad de la biopsia transbronquial en pacientes inmunocomprometidos no-HIV, especialmente en los casos relacionados a cáncer, tuberculosis e infección fúngica. Sin embargo, este procedimiento puede asociarse a complicaciones como hemorragia o neumotórax que puede ser fatal en pacientes con insuficiencia respiratoria aguda.

En un estudio retrospectivo en 95 pacientes hematológicos inmunocomprometidos con diagnóstico clínico de neumonía en tratamiento con antibióticos y antimicóticos se aislaron gérmenes en el 65% de los casos, pero patógenos respiratorios (diagnóstico de certeza) en 29 pacientes (Hohenandel IA, 2001).

El BAL es de menor utilidad para el diagnóstico de infección fúngica invasiva que para el diagnóstico de neumonía bacteriana o por *P. carinii*. La biopsia permite además el diagnóstico diferencial entre colonización o infección por infección fúngica (o viral). El cepillado bronquial generalmente no agrega información adicional, siendo su rendimiento diagnóstico menor al del BAL.

La FBC debe ser realizada en forma temprana en los pacientes inmunocomprometidos no-HIV con infiltrados pulmonares que no responden al tratamiento. Si bien en el estudio de Rañó y colaboradores el cambio del tratamiento no tuvo un impacto en la mortalidad global, los pacientes con infiltrados pulmonares de etiología infecciosa en quienes el cambio de tratamiento fue realizado dentro de los primeros 7 días tuvieron un mejor pronóstico (mortalidad: 29%) que en aquellos en que el cambio fue más tardío (mortalidad: 71%)

En los pacientes en quienes la biopsia transbronquial no es posible, la biopsia toracoscópica video-asistida o la biopsia pulmonar a cielo abierto brindarán generalmente la mejor forma de realizar el diagnóstico. En un estudio que evaluó los resultados de la biopsia pulmonar a cielo abierto (por tototomía o video-asistida) en pacientes con enfermedades hematológicas 40% de los pacientes tenían enfermedad maligna en actividad al momento del procedimiento (White DA, 2000). Sólo 6% de los pacientes se encontraban neutropénicos al momento de la biopsia. La biopsia pulmonar a cielo abierto resultó en un diagnóstico específico en el 62% de los casos y en un cambio en la conducta terapéutica en el 57%. En los pacientes con anomalías focales en la radiografía de tórax se obtuvo un diagnóstico específico luego de la biopsia con mayor frecuencia que en aquellos con anomalías difusas (79 vs 32%). Luego de la biopsia pulmonar a cielo abierto se realizó un diagnóstico específico en el 46% de los pacientes en quienes se realizó un BAL, el 50% de 8 pacientes en quienes se realizó una biopsia transbronquial y el 50% de quienes se realizó una punción con aguja. El procedimiento se asoció con complicaciones en el 13% de los casos, incluyendo 2 complicaciones mayores. Sin embargo, la mortalidad mejoró a los 30 y 90 días post procedimiento en aquellos en quienes se realizó un diagnóstico específico comparado con aquellos sin diagnóstico específico, especialmente en aquellos pacientes en quienes se había realizado un trasplante de médula ósea (8 vs 62% a los 90 días).

Estudios microbiológicos

Siempre que sea posible deben obtenerse muestras respiratorias (esputo, aspirados, BAL) para cultivo y tinciones. Pueden emplearse hisopados nasales para el diagnóstico de infecciones virales adquiridas en la comunidad por influenza, parainfluenza, adenovirus y virus sincicial respiratorio. Además de las técnicas de cultivo pueden emplearse técnicas de antígenos urinarios para *Legionella* e *Histoplasma*, antígeno para *Criptococo* en sangre o LCR, antigenemia o PCR –reacción de polimerasa en cadena- para CMV y PCR para herpes virus tipo 6 pueden ser adyuvantes a las técnicas basadas en cultivo. Las muestras de esputo inducido son de mayor utilidad para diagnóstico de infecciones por micobacterias y *P. carinii*.

Las técnicas serológicas son por lo general de poca utilidad

en el diagnóstico de infección activa en los pacientes inmunocomprometidos debido a que pueden ser incapaces de generar una respuesta inmune a un nuevo patógeno, o han realizado una respuesta inmune antes de estar inmunosuprimidos. Por lo tanto, una respuesta negativa o positiva puede ser no interpretable.

Por el contrario, técnicas altamente específicas utilizando PCR, hibridación de ácidos nucleicos o detección de antígenos pueden ser de utilidad. Sin embargo en el caso de CMV o *Aspergillus*, el hallazgo del agente infeccioso o sus antígenos en el pulmón no deben ser considerados como diagnóstico en ausencia de correlación histopatológica.

El mayor inconveniente en nuestro medio es que frecuentemente no se dispone de acceso a estas técnicas o de poder acceder a ellas los resultados son muy diferidos en el tiempo lo que dificulta notablemente el diagnóstico.

Multiplicidad de diagnósticos

Aunque en general se pretende efectuar un diagnóstico etiológico único e iniciar el tratamiento, es importante recordar que en los huéspedes inmunocomprometidos la presencia de múltiples procesos simultáneos no son infrecuentes. Esta condición con la presencia de múltiples infecciones o procesos simultáneos puede complicar y retrasar el tratamiento adecuado de estos pacientes.

En resumen:

En el diagnóstico de infiltrados pulmonares en pacientes con cáncer deben considerarse causas infecciosas y no infecciosas.

El diagnóstico temprano es importante: la TAC y el BAL en pacientes seleccionados brindan la mejor relación entre riesgo y beneficio y posibilidad diagnóstica.

Deben obtenerse biopsias pulmonares en forma temprana si existe deterioro, y particularmente si no se realizó diagnóstico con técnicas menos agresivas.

Debe considerarse siempre la posibilidad de más de un agente etiológico.

Bibliografía.

Cazzadori A, Di Perri G, Todeschini G, et al. Transbronchial biopsy in the diagnosis of pulmonary infiltrates in immuno-

compromised patients. *Chest* 1995;107:101-6.

Fishman JA. Approach to the immunocompromised patient with fever and pulmonary infiltrates. Up to date. 13.1 ; 2003.

Hohenadel IA, Kiworr M, Genitsariotis D, Zeidles D, Lorenz J. Role of bronchoalveolar lavage in immunocompromised patients with neumonía treated with broad spectrum antibiotic and antifungal regimen. *Thorax* 2001;56:115-20.

Hwang SS, Kim HH, Park SH, et al. The value of the CT-guided percutaneous needle aspiration in immunocompromised patients with suspected pulmonary infection. *AJR* 2000;175:235-8.

Jamzen DL, Adler BD, Padley SPG, et al. Diagnostic success of broncoscopic biopsy in immunocompromised patients with acute pulmonary disease: predictive value of disease distribution as shown on CT. *Am J Roentnol* 1993;160-21

Logan PM, Primack SL, Staples C, et al. Acute lung disease in the immunocompromised host. Diagnostic accuracy of the chest radiograph. *Chest* 1995;108:1283-7.

Maschmeyer G. Pneumonia in febrile neutropenic patients: radiologic diagnosis. *Curr Opin Oncol* 2001;13:229-35.

Mayaud C, Cadranet J. A persistent challenge: the diagnosis of respiratory disease in the non-AIDS immunocompromised host. *Thorax* 2000;55:511-17.

Suckles E, Greene W, Wiernik, P, et al. Clinical presentation of infection in granulocytopenic patients. *Arch Intern Med* 1975;135:715

White DA, Wong PW, Downey R. The utility of open lung biopsy in patients with hematologic malignancies. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:723

Infeciosas	No infecciosas
Gérmenes comunes	Radioterapia
Hongos	Toxicidad por drogas
Virus	Metotrexato
P. carinii	Bleomicina
Nocardia	Procarbazona
Mycobacterium tuberculosis	Ciclofosfamida
Infecciones mixtas	Sirolimus
	Progresión tumoral (linfangitis carcinomatosa)
	Proteinosis alveolar

Anormalidad radiológica	Etiología según la velocidad de aparición (a)	
	Aguda (24 hs) (b)	Crónica
Consolidación	Bacteriana (incluye Legionella) Embolía pulmonar Hemorragia Edema pulmonar	Fúngica Nocardia Micobacterias Drogas Virales P. carinii Radioterapia
Infiltrado intersticial	Edema pulmonar (incluido el asociado a drogas) P. carinii Reacción por leucoaglutininas Bacteriana	CMV y otros virus P. carinii Radiación Drogas Nocardia Hongos Micobacterias Tumor
Infiltrado nodular	Bacterias Edema pulmonar CMV Virus varicela zoster Aspergillus sp (con la recuperación de neutrófilos)	Hongos Tumor Nocardia Tuberculosis P. carinii

Tabla 2. Diagnóstico diferencial en función de las características de los infiltrados pulmonares y la evolución de la enfermedad pulmonar (Fishman JA, 2003).

- a. Ningún patrón radiológico permite diferenciar entre enfermedad infecciosa o no infecciosa.
b. Algunas infecciones "crónicas" pueden aparecer en forma aguda con la recuperación inmunológica