

Infiltrados pulmonares en los pacientes con cáncer: enfoque en urgencias

Pulmonary infiltrates in cancer patients: a practical focus for the emergency service

Mauricio Luján¹

¹ Grupo Oncología Clínica, Instituto Nacional de Cancerología E.S.E., Bogotá, D.C., Colombia

Resumen

Los infiltrados pulmonares en los pacientes con cáncer o en aquellos en tratamiento con trasplante de médula ósea se asocian con una importante morbimortalidad. La causa principal es infecciosa hasta en 75% de los pacientes, y el pronóstico está directamente relacionado con el tiempo en que se inicie el manejo antibiótico. Se realiza una breve revisión narrativa de los principales aspectos epidemiológicos, fisiopatológicos, clínicos, pronósticos y terapéuticos de los infiltrados pulmonares en pacientes con cáncer, haciendo un énfasis especial en el manejo empírico y en la decisión del abordaje diagnóstico en el servicio de urgencias.

Palabras clave: Neutropenia, complicaciones, infecciones bacterianas, neoplasmas, neuropatías.

Abstract

A variety of etiologies may produce pulmonary infiltrates in a patient with cancer. Infectious etiologies, of an ever-increasing number, are always of paramount concern due to their high mortality and morbidity in this population. Patients may be rendered immunosuppressed for prolonged periods of time and therefore are highly susceptible to infection. This is an overview of the many causes of pulmonary infiltrates in the cancer patient and an approach to diagnosis and treatment in emergency department.

Key words: Neutropenia, complications, bacterial infections, neoplasms, lung diseases.

Correspondencia:

Mauricio Luján, Grupo de Oncología Clínica, Instituto Nacional de Cancerología E.S.E.
Calle 1ª No. 9-85, piso 2, edificio de consulta Bogotá, D.C., Colombia -Teléfono: 571-3341111 (552)
Correo electrónico: mlpcorreo@yahoo.com

Recibido: 04/05/2005; aceptado: 12/08/2005

Introducción

Los infiltrados pulmonares en los pacientes con cáncer y en aquéllos tratados con trasplante de médula ósea se asocian con una importante morbimortalidad, particularmente en quienes requieren soporte ventilatorio (mortalidad superior al 90%) (1-3). Las infecciones, especialmente las del tracto respiratorio inferior, constituyen una de las primeras causas de morbimortalidad de los pacientes inmunodeprimidos y diversos estudios demuestran que son la principal causa de aparición de infiltrados pulmonares nuevos en este tipo de población (4,5). No obstante, hay que tener en cuenta que existen causas no infecciosas que producen infiltrados, clínica y radiográficamente indiferenciables de los producidos por los procesos infecciosos, y que pueden desarrollarse sobre lesiones pulmonares pre-existentes de origen neoplásico o ser producidas por los antineoplásicos o la radioterapia (6-9).

La existencia de un arsenal terapéutico eficaz frente a la mayoría de los organismos productores de neumonía en los pacientes inmunodeprimidos y la evolución rápidamente fatal de los casos tratados inadecuadamente, hacen necesaria la puesta a punto de procedimientos de diagnóstico etiológico rápidos, sensibles y específicos que permitan la instauración del tratamiento adecuado y eviten los riesgos derivados de un tratamiento empírico inapropiado (10). Para efectuar el diagnóstico diferencial de un infiltrado pulmonar, se debe disponer de información sobre la enfermedad de base y el tipo del infiltrado, así como sobre las características evolutivas del proceso. Sólo de este modo se podrá plantear la hipótesis etiológica más plausible e introducir los procedimientos diagnósticos más adecuados, según el catálogo de pruebas del laboratorio (11). A continuación se realiza una breve revisión narrativa de los principales aspectos asociados al diagnóstico y el tratamiento de los infiltrados pulmonares en el paciente con cáncer, haciendo especial énfasis en el enfoque de urgencias.

Clasificación

Los infiltrados pulmonares en los pacientes con cáncer deben clasificarse, inicialmente, como infecciosos o no infecciosos. Los procesos infecciosos dan cuenta de 50% a 75% de los casos. En la **tabla 1** se muestra una clasificación básica de los infiltrados pulmonares

(2,12,13). La exploración por imagenología permite, en el caso de los pacientes con sospecha clínica de neumonía, confirmar la hipótesis diagnóstica, establecer la extensión del proceso y, en algunos casos, puede sugerir una determinada causa infecciosa; también, permite efectuar el seguimiento y detectar la aparición de complicaciones. No obstante, es importante tener en cuenta que la observación de un patrón radiográfico pulmonar compatible con neumonía no siempre es indicativa de un origen infeccioso (7).

Tabla 1. Clasificación de infiltrados pulmonares en pacientes con cáncer

| |
|---------------------------|
| Infeciosos |
| No infecciosos |
| Iatrogénicos |
| Quimioterapia |
| Radioterapia |
| Relacionados con el tumor |
| Recurrencia |
| Progresión |
| Presentación |
| Edema pulmonar |
| Cardiogénico |
| No cardiogénico |
| Mixtos |

En una serie de 200 pacientes prospectivamente estudiados después del trasplante de médula ósea con neoplasias hematológicas o que recibieron esteroides o inmunosupresores, se obtuvo un diagnóstico etiológico en 81% de los casos; la etiología infecciosa correspondió a 77% y la no infecciosa a 23% (12). El espectro etiológico de los infiltrados pulmonares que se observan en los pacientes inmunodeprimidos es amplio e incluye, además de causas no infecciosas, a los patógenos respiratorios productores de procesos neumónicos en la población inmunocompetente junto con organismos de baja o nula virulencia, que se comportan como patógenos oportunistas (14). Frecuentemente, estos procesos tienen un origen hospitalario, aunque algunos casos pueden ser adquiridos en la comunidad y otros se producen como consecuencia de la reactivación de un foco latente. El espectro etiológico de los infiltrados de los pacientes neutropénicos es diferente al de aquéllos con inmunodeficiencia celular ya que en los primeros es común la infección por bacterias, mientras que los

segundos tienen mayor predisposición a desarrollar neumonía por *Herpesviridae* (por ejemplo, citomegalovirus) y por *Pneumocystis* (15-18).

Diagnóstico diferencial

Una gran variedad de agentes etiológicos puede producir infiltrados pulmonares en pacientes con cáncer. En la serie anteriormente descrita, las causas infecciosas fueron bacterianas en 24%, micóticas en 17% y virales en 10% (12).

Los infiltrados secundarios a infección pueden ser focales o difusos. Los focales representan un proceso bacteriano hasta en 70% de los casos y sólo requieren procesos invasivos cuando no responden a la terapia antimicrobiana (17).

Los infiltrados pulmonares que se presentan tempranamente en el paciente neutropénico deben ser considerados bacterianos (cocos Gram positivos o bacilos Gram negativos). La neumonía con bacteriemia por bacilos Gram negativos en estos pacientes tiene una alta mortalidad durante las primeras 48 horas; por eso, estos pacientes deben ser tratados agresivamente con antibióticos de amplio espectro, principalmente con cubrimiento para *Pseudomonas* (16). La presentación de los infiltrados puede ser variable, con derrame pleural o, incluso, normal en las fases tempranas. Otra causa que se debe tener en cuenta es la neumonía posobstructiva en pacientes con tumores sólidos, la cual puede cursar con falla respiratoria y choque (7). Es importante anotar que, en fases tempranas, las radiografías de tórax pueden ser normales, por lo que la tomografía provee una mayor utilidad y estaría recomendada en pacientes con alto riesgo de infecciones pulmonares complicadas (15).

Las infecciones micóticas aparecen en pacientes con neutropenias prolongadas o en aquéllos que reciben corticosteroides. El más frecuente es el *Aspergillus* que representa entre 30% y 60% de los casos; estos pacientes pueden tener radiografías normales, aunque en la tomografía es posible evidenciar nódulos subpleurales con cavidades o sin ellas (13).

Los pacientes con neutropenia grave con una duración mayor de 10 días, que desarrollen fiebre e infiltrados pulmonares, son de alto riesgo de falla al tratamiento y muerte por infección bajo

el tratamiento antibiótico convencional; el inicio temprano de antimicóticos activos contra *Aspergillus* ha demostrado mejorar el pronóstico en estos casos (9). La mortalidad en pacientes con trasplante de médula ósea puede llegar a ser hasta de 95%, a pesar del tratamiento, el cual debe instaurarse tempranamente con anfotericina B a dosis de 1 a 1,5 mg/kg al día (8).

Otras micosis invasivas, como *Candida*, *Fusarium*, *Cryptococcus* e *Histoplasma*, se han reportado con menor frecuencia. Todos estos agentes pueden infectar el pulmón y producir infiltrados pulmonares inespecíficos. El diagnóstico definitivo se hace en la biopsia pulmonar, al demostrar invasión tisular por el agente (10).

Los pacientes con cáncer que estén recibiendo esteroides o tengan supresión de la inmunidad celular tienen un riesgo mayor de desarrollar tuberculosis pulmonar o diseminación extrapulmonar, por primoinfección o, principalmente, por reactivación de un proceso latente (14). La evaluación y la instauración del tratamiento deben ser rápidas. La observación de bacilos ácido-alcohol resistentes en el esputo se debe interpretar como tuberculosis hasta que se demuestre lo contrario y debe ser seguida por el inicio del tratamiento (16).

Los infiltrados difusos representan infección en 75% de los casos y los pacientes con esta presentación tienen una mortalidad cercana a 50% (13). El diagnóstico diferencial incluye *Pneumocystis girovecci* (9). En vista de la alta mortalidad, se debe considerar una fibrobroncoscopia temprana, con la finalidad de orientar una mejor terapia (11). La infección por *P. girovecci* se ve más comúnmente en pacientes con leucemia linfocítica aguda, luego del trasplante de médula ósea y con tumores sólidos que reciben esteroides a altas dosis para metástasis cerebrales o espinales (14). Inicialmente, las radiografías pueden ser normales, pero luego progresan a infiltrados intersticiales bilaterales que se extienden hacia la periferia (7). El diagnóstico se logra al demostrar el organismo por tinciones especiales en el esputo, el lavado broncoalveolar o la biopsia pulmonar; el medicamento de elección es el trimetoprim-sulfa, administrado por 21 días y asociado con esteroides en pacientes con PaO₂ menores de 70 mm Hg (13).

Entre las causas virales, la más frecuente en pacientes con cáncer es la infección por citomegalovirus. Ésta se encuentra, principalmente, en pacientes con trasplante de médula ósea, entre el primero y el sexto mes, y se caracteriza usualmente por presentar infiltrados intersticiales difusos. El diagnóstico es difícil de establecerse y se hace por los hallazgos de la biopsia pulmonar o por estudios indirectos como el PP65; el medicamento de elección es el ganciclovir (9-15).

La injuria iatrogénica es más común como resultado de la quimioterapia o de la radioterapia y, con frecuencia, es subestimada en estos pacientes. Los agentes más frecuentemente relacionados son la bleomicina, el carmustine y la mitomicina. Estos pacientes pueden presentarse con fiebre asociada a infiltrados difusos, indistinguibles de los de una infección por *P. girovecci*, en su fase aguda, o presentarse tardíamente, incluso años después, con procesos fibróticos pulmonares. No existen hallazgos patognomónicos asociados con la lesión por medicamentos y en todos estos casos deben llevarse a cabo procedimientos invasivos con el fin de excluir otras causas (15).

La radioterapia se utiliza para tratar diversas neoplasias intratorácicas y de la pared torácica. Pueden presentarse diversos cambios después de la radioterapia en el tórax y las alteraciones radiológicas son comunes (10). La neumonitis sintomática se ve en menos de 10% de los pacientes y se presenta, clásicamente, 2 a 4 meses después de la radiación; sin embargo, se ha visto desde las 2 semanas hasta los 6 meses después de finalizar el tratamiento (8). Inicialmente, los infiltrados se presentan como parches que después coalescen para formar un patrón lineal en la zona irradiada. También se pueden detectar en zonas contralaterales no irradiadas. Los signos y síntomas incluyen tos seca, disnea de esfuerzo, febrículas, dolor pleurítico o subesternal con estertores y, ocasionalmente, frote pleural (13).

El riesgo de lesión es mayor en pacientes jóvenes cuando se irradia más de 10% de la superficie pulmonar, existe colapso pulmonar de base y cuando se administran concomitante medicaciones radiosensibilizadoras (bleomicina, ciclofosfamida, vincristina, paclitaxel) (10). La fibrobroncoscopia se reserva para descartar la infección o el tumor. Los pacientes sinto-

máticos se benefician del tratamiento con esteroides (prednisona, 1 mg/kg por día). La radioterapia también puede causar neumotórax espontáneo, quistes tímicos y calcificaciones ganglionares, de grandes vasos, pericardio y válvulas cardíacas (4).

La recurrencia del cáncer de base varía en su forma de presentación. Usualmente, los tumores sólidos tienen un curso subagudo o insidioso y la probabilidad de enfermedad metastásica debe inferirse según el estado del tumor primario; frecuentemente, se requieren procesos invasivos para el diagnóstico. Son importantes los infiltrados pulmonares en pacientes con procesos hematológicos, principalmente linfomas, leucemia mieloide aguda y leucemia linfocítica crónica. En ellos se describen cuatro síndromes: los infiltrados pulmonares inespecíficos, los infiltrados secundarios a leucostasis, la neumopatía por lisis tumoral y la reacción por hiperleucocitosis (13). En pacientes con tumores sólidos que presenten empeoramiento agudo de los infiltrados, hipoxemia y dificultad respiratoria, es importante revisar las radiografías y las imágenes antiguas y determinar la tasa de crecimiento y el volumen de las lesiones, ya que aquéllas cuyo su volumen se duplica en menos de 3 o 4 semanas son generalmente de origen inflamatorio (1-5,9).

Al valorar al paciente con infiltrados pulmonares, otra causa que se debe tener en cuenta es la hemorragia alveolar difusa, principalmente en aquéllos que recibieron quimioterapia de altas dosis o posterior al trasplante de médula ósea. En algunas series, la hemorragia alveolar ocupa el segundo lugar dentro de las causas no infecciosas de infiltrados pulmonares en sujetos con neoplasias hematológicas (5). Estos pacientes presentan infiltrados difusos bilaterales que se inician en las regiones centrales bajas y progresan a los espacios aéreos, formando focos de consolidación (5). El sangrado puede ser secundario a procesos infecciosos micóticos o bacterianos de base. Se presenta hipoxemia, tos, disnea, fiebre y hemoptisis en menos de 25% de los casos. Usualmente, se encuentra trombocitopenia (menos de 50.000 plaquetas/ml) y el diagnóstico requiere la realización de fibrobroncoscopia y del lavado broncoalveolar que suele mostrar un retorno sangüinolento progresivo y macrófagos con hemosiderosis (8). El tratamiento incluye el soporte ventilatorio, la terapia transfusional y el tratamiento de la infección concomitante (7).

Otro diagnóstico diferencial incluye la bronquiolitis obliterante con neumonía organizada, que se puede presentar con nódulos o infiltrados focales o difusos y que, usualmente, se diagnostica por biopsia al tratar de descartar el compromiso tumoral o infeccioso (6).

A pesar de los esfuerzos por diagnosticar y manejar los infiltrados pulmonares, puede progresar a falla respiratoria y a síndrome dificultad respiratorio agudo. La meta es intervenir antes de que esto ocurra, cuando existe una mayor posibilidad de supervivencia; si la fibrobroncoscopia no fue de utilidad, la posibilidad de la biopsia pulmonar abierta debe ser considerada tempranamente, ya que, una vez instaurada la falla respiratoria, es poco probable que haga una diferencia en el desenlace (3-7).

El término de edema pulmonar se utiliza para indicar aumento en el agua pulmonar, causado por la alteración en la presión hidrostática (cardiogénico o por sobrecarga hídrica) o por el aumento de la permeabilidad capilar alveolar por daño endotelial (no cardiogénico) (12). El edema pulmonar es la principal causa no infecciosa de infiltrados pulmonares en pacientes con cáncer y se puede asociar a infiltrados pulmonares difusos y conducir a falla respiratoria. Los pacientes con neoplasias reciben frecuentemente grandes volúmenes de líquidos, medicamentos nefrotóxicos y cardiotoxicos. Por lo tanto, en aquéllos con infiltrados difusos, el edema siempre debe ser descartado (revisar radiografías previas, peso diario, estado de volemia, diuresis) (1-6).

Las causas no cardiogénicas de edema pulmonar también deben tenerse en cuenta, sobre todo si se cumplen criterios como el hallazgo de infiltrados bilaterales, hipoxemia refractaria y ausencia de evidencia de disfunción ventricular izquierda. Las condiciones como la sepsis, el choque, la aspiración, la toxicidad por medicamentos y la multitransfusión son comunes en enfermos de cáncer y representan factores de riesgo para el síndrome agudo de dificultad respiratoria. Se debe instaurar el manejo con soporte ventilatorio y dirigido a la causa de base (7,9,12-16).

Además, el edema pulmonar no cardiogénico puede presentarse como una complicación de algunas medicaciones antineoplásicas. Existen en la literatura

diferentes reportes sobre la asociación de múltiples drogas utilizadas en el tratamiento del cáncer y el desarrollo de edema pulmonar y síndrome agudo de dificultad respiratoria. Se han reportado casos de edema pulmonar asociados al uso de citarabina, gemcitabina, interleucina, metotrexato, mitomicina, gammaglobulina, anticuerpos monoclonales y ácido transretinoico (ATRA). Además, se han reportado casos de síndrome de dificultad respiratoria agudo asociados con citarabina, infliximab, alcaloides de la vinca y factores estimulantes de colonias granulocito-macrófago (13-19).

El síndrome ATRA merece especial mención debido a que es una complicación frecuente y tratable de la terapia de la leucemia promielocítica aguda. Los retinoides son análogos de la vitamina A que regulan el crecimiento y la diferenciación celulares, la apoptosis y la función inmunitaria. Las acciones de los retinoides son mediadas por su metabolito, el ácido transretinoico, el cual se fija a receptores nucleares específicos que activan la transcripción y la expresión genética. Debido a su efecto pro-apoptótico e inductor de diferenciación celular por inhibición del complejo RXR-RAR/N-CoR/HDAC, el ácido transretinoico es parte fundamental del tratamiento de la leucemia promielocítica combinado con arabinósido de citosina, antracíclicos y mitoxantrona, esquema que induce remisiones completas en 92% de los casos y control de la coagulopatía (20,21).

El síndrome ATRA es una complicación grave y potencialmente fatal del uso del ácido transretinoico en la leucemia promielocítica, descrita por Frankel en 1992; se presenta en 6% a 27% de los pacientes tratados, con una mortalidad de 5% a 29% (21).

Las manifestaciones del síndrome ATRA son secundarias a tres mecanismos fisiopatogénicos básicos: 1) respuesta inflamatoria sistémica, 2) daño endotelial con síndrome de fuga capilar y obstrucción de la microcirculación, y 3) infiltración tisular. Estos son desencadenados por el efecto del ácido transretinoico sobre la diferenciación de promielocitos, durante la cual hay síntesis y liberación de interleucinas (IL), proteasas de serina y expresión de moléculas de adhesión endotelial. Las IL1, 6, 8 y el factor de necrosis tumoral (FNT) inducen

una respuesta inflamatoria sistémica intensa, hematopoyesis y activación leucocitaria. La IL1 y la catepsina G, que es una proteasa de serina, dañan el endotelio, incrementan la permeabilidad capilar e inducen la síntesis de moléculas de adhesión, como son integrinas CD11a y CD11b, que interactúan con moléculas de adhesión intercelular y moléculas de adhesión celular vascular; esto favorece que los promielocitos en diferenciación se adhieran al endotelio y migren al intersticio tisular. Los promielocitos expuestos al ácido transretinoico forman agregados en la microcirculación y la obstruyen, por su interacción con las moléculas de adhesión LFA1-ICAM2 (20,21).

El síndrome ATRA se presenta de 2 a 47 días después de iniciado el tratamiento con ATRA (media de 11 días) y habitualmente lo hace en la fase de diferenciación e incremento de los leucocitos y no necesariamente está relacionado con leucocitosis. En varios estudios no se ha encontrado concordancia entre esta variable y el riesgo de desarrollar el síndrome. La mayoría de los autores correlacionan las dosis elevadas de ATRA que se emplean para el tratamiento de la leucemia promielocítica (45 mg/m²) con el desarrollo del síndrome. Por este motivo, se han empleado esquemas con dosis denominadas "bajas", los cuales han demostrado tener el mismo efecto terapéutico con menor incidencia del síndrome ATRA (20).

El síndrome ATRA se manifiesta clínicamente con: fiebre, fuga capilar con edema generalizado, insuficiencia respiratoria, infiltrados pulmonares, derrame pleural y pericárdico, vasodilatación, hipotensión, insuficiencia renal aguda e insuficiencia hepática. En el reporte de una serie de 44 pacientes, la frecuencia de signos y síntomas fue: disnea, 84%; fiebre, 81%; edema pulmonar, 54%; infiltrados pulmonares, 52%; derrame pleural o pericárdico, 36%; hipotensión, 18%; dolor óseo, 14%; cefalea, 14%; falla cardíaca, 11%, y falla renal, 11% (22).

La histopatología se caracteriza por la infiltración de promielocitos en diversos órganos como hígado, pulmón, riñón, etc., la cual puede llegar a ser masiva; en el pulmón, se encuentra edema, hemorragia y exudados fibrinosos intraalveolares que son característicos del síndrome agudo de dificultad respiratoria (20).

Debe hacerse diagnóstico diferencial con la sepsis, debido a que la mayoría de estos pacientes se encuentran inmunodeprimidos por el efecto de la enfermedad y de la quimioterapia, y a que las manifestaciones clínicas son similares, con falla orgánica secundaria; debe descartarse minuciosamente un proceso infeccioso (20).

El mejor tratamiento para el síndrome ATRA es el diagnóstico temprano y el inicio de dexametasona (10-20 mg cada 12 horas) (21). La suspensión del ATRA es recomendado por la mayoría de los reportes, aunque hay autores que afirman que el ATRA no necesariamente debe ser suspendido y que esta medida depende de la gravedad de la enfermedad y del tiempo de inicio de los esteroides. Si el síndrome ATRA se diagnostica en sus fases iniciales y la respuesta inflamatoria sistémica y el compromiso orgánico responden a los esteroides, se puede continuar el tratamiento con ATRA (20). Lógicamente, se deben instaurar todas las medidas de apoyo necesarias para soportar la respuesta inflamatoria sistémica y la disfunción orgánica (líquidos, vasopresores, inotrópicos, soporte ventilatorio, soporte renal). Cuando los leucocitos se incrementan a más de 50.000/mm³ con el tratamiento con ATRA y hay manifestaciones de leucostasis asociados a los del síndrome ATRA, está reportado el uso de leucoféresis junto con terapia alquilante a base de hidroxurea. Sin embargo, los resultados de esta terapia no son satisfactorios y se asocian con elevada mortalidad (20).

Una vez controlado el síndrome ATRA, puede reiniciarse el tratamiento con ATRA en combinación con esteroides y quimioterapia, teniendo en cuenta que, aunque es bajo, hay riesgo de recaída del síndrome (20,21).

Además del síndrome ATRA, es importante también mencionar las complicaciones pulmonares asociadas con el uso de los factores estimulantes de colonias de granulocitos (G-CSF), debido a que estas sustancias hacen parte convencional de diferentes esquemas utilizados en el tratamiento de las leucemias y cada vez se vienen utilizando más ampliamente en el manejo de los pacientes neutropénicos febriles y de algunos otros pacientes con infecciones (23).

El uso de G-CSF se ha asociado con daño endotelial y síndrome de escape capilar, que generan extra-

vasación de proteínas y líquido capilar al espacio extracelular desde los capilares (24); también, con daño tisular pulmonar por aumento de la adhesividad de los neutrófilos al endotelio pulmonar, secundario a la inducción de la expresión de glicoproteínas, CD11B y CD18, en la superficie del neutrófilo, aumento en la liberación de aniones superóxido y aumento en la producción de factor activador plaquetario (19).

Existen pocos reportes en la literatura y no está claro cuándo el deterioro pulmonar es causado directamente por el uso de los factores o por el aumento de los recuentos celulares (23). Estos pacientes pueden presentar síntomas desde el día 5 al 9 de la aplicación y se ha demostrado que el desarrollo del compromiso pulmonar se puede iniciar desde el periodo de neutropenia con empeoramiento una vez se presenta aumento en el recuento de neutrófilos (25). Los pacientes cursan con disnea, infiltrados pulmonares, derrame pleural y pericárdico, hipotensión, edema periférico, ascitis, aumento de peso, fiebre y compromiso renal (24).

Usualmente, se requiere manejo en la unidad de cuidado intensivo, ventilación mecánica y soporte renal. A pesar del edema generalizado, se requiere un manejo vigoroso con líquidos. El tratamiento con esteroides puede ser benéfico al interferir con la función de los neutrófilos y la liberación de citoquinas (24). En pacientes con compromiso pulmonar y que reciban G-CSF, se recomienda suspender éste una vez el recuento de neutrófilos se encuentre por encima de 1.000 células (23).

Enfoque diagnóstico

La evaluación diagnóstica se inicia con una detallada historia clínica. Es importante definir el diagnóstico del cáncer de base, su comportamiento clínico y el estadio, el estado funcional e inmune del paciente y los esquemas de medicación antineoplásica y profilaxis antibiótica que esté recibiendo. De la misma forma, debe establecerse la historia epidemiológica del paciente, los antecedentes de infecciones y de neumopatía previa, y los viajes a zonas endémicas (3).

El examen físico debe ser completo, con especial énfasis en los hallazgos pulmonares y cardiovasculares. Los exámenes paraclínicos básicos son inespecífi-

cos e incluyen: hemograma completo, perfil hepático, electrolitos y gases arteriales (1).

Los estudios imaginológicos son fundamentales en la aproximación diagnóstica. La radiografía de tórax puede mostrar infiltrados focales, subsegmentarios, segmentarios o lobares, que afectan un solo pulmón; se pueden apreciar nódulos (menores de 3 cm) o masas (mayores de 3 cm) (4).

En pacientes neutropénicos, los infiltrados focales se dividen en: tempranos (presentes con el primer pico febril) generalmente causados por bacterias; refractarios (sin cambios 72 horas después de tratamiento empírico) causados por microorganismos resistentes, hongos y *Nocardia*; y tardíos (se desarrollan después de 7 días de tratamiento) que son causados por hongos, principalmente *Aspergillus*, o por causas no infecciosas, como la neumonitis postirradiación, la toxicidad medicamentosa y la progresión tumoral (11-14).

Los infiltrados difusos son bilaterales y afectan uno o más lóbulos e incluyen los infiltrados alveolares, los micronódulos y los nódulos o masas difusas. Los espacios aéreos pueden estar llenos de agua (edema pulmonar), pus (infección), sangre (hemorragia), células (malignas o no malignas) o proteínas (proteínosis alveolar) (12).

La rapidez de la aparición del infiltrado puede ayudar en el diagnóstico diferencial. Los infiltrados difusos que aparecen en horas y se resuelven en menos de 72 horas, típicamente, son causados por agua o sangre, mientras que el infiltrado alveolar que aparece en días y tarda en resolverse es, típicamente, inflamatorio (infección, toxicidad del tratamiento). Los procesos neoplásicos se desarrollan en semanas o meses (el tiempo de duplicación es mayor de 4 semanas) (15).

La tomografía axial computarizada del tórax es más sensible que la radiografía para detectar infiltrados, atelectasias, metástasis, diseminación linfática, compromiso pleural o mediastinal. Además, permite dirigir el lavado broncoalveolar o la biopsia hacia los sitios afectados (13). El valor del examen de esputo es limitado, poco sensible e inespecífico para los casos de neumonía, excepto cuando se aíslan microorganismos no colonizadores (tuberculosis, histoplasmosis, pneumocistosis). Tampoco es útil

para diagnosticar toxicidad por medicamentos ni malignidad (13-16). Rutinariamente, se deben realizar hemocultivos, aunque su valor es limitado para confirmar la etiología, a menos que el agente causal tenga alta propensión por la sangre, como es el caso del neumococo (12).

La fibrobroncoscopia más el lavado broncoalveolar representan la piedra angular en el diagnóstico; además, es la forma menos invasiva de obtener un diagnóstico etiológico. El uso de procedimientos invasivos mejora de manera importante el campo diagnóstico de los infiltrados pulmonares y motiva cambios en la mayoría de los tratamientos empíricos. La mortalidad es menor en los que sufrieron un cambio terapéutico a raíz de un diagnóstico específico temprano (12).

Las técnicas no invasivas conducen al diagnóstico en 41% de los pacientes, la sensibilidad de los hemocultivos es de 16%, la del cultivo de esputo, de 31%, la del lavado nasofaríngeo, de 18%, y la del aspirado traqueobronquial, de 65%. La fibrobroncoscopia tiene un rendimiento diagnóstico superior a 59% y los hallazgos etiológicos específicos conducen a un cambio en el tratamiento en 46% de los pacientes y a una menor mortalidad en quienes el cambio se instauró en los primeros 7 días de tratamiento (12). La biopsia transbronquial es superior al lavado broncoalveolar para el diagnóstico de malignidad y puede ser útil para diferenciar el compromiso por toxicidad o por bronquiolitis obliterante (14). Un estudio retrospectivo de 107 pacientes sugiere la utilidad conjunta del lavado broncoalveolar más la biopsia transbronquial para establecer el diagnóstico de compromiso tumoral o neumonitis tóxica (26).

La biopsia o aspiración transtorácica se utiliza para valorar nódulos o masas focales o lesiones de base pleural, con un alto rendimiento diagnóstico en casos de neoplasia o micosis. La biopsia abierta por toracotomía o minitoracotomía, o por toracoscopia, es el medio estándar para el diagnóstico, aunque su utilidad es debatida debido a los costos y a los riesgos para el paciente. La indicación de biopsia abierta se deja a juicio del médico tratante según la evolución del paciente, los resultados de pruebas menos invasivas y la respuesta al tratamiento. Un reporte retrospectivo reciente resalta la importancia de la biopsia abierta para establecer un diagnóstico

específico. Cuando este diagnóstico generó un cambio terapéutico, se observó un beneficio significativo en la mortalidad asociada (27).

Tratamiento

El tratamiento debe ir dirigido a la etiología específica de los infiltrados. Mientras se establece el diagnóstico, el inicio del tratamiento empírico debe ir en relación con las posibilidades clínicas y paraclínicas mencionadas anteriormente, y el estado del paciente, siempre considerando los procesos infecciosos como la principal causa y la de mayor mortalidad. Por lo anterior, se sugiere:

- Administrar antibióticos en forma empírica para infiltrados focales,
- Descartar edema pulmonar cuando hay infiltrados difusos,
- Realizar fibrobroncoscopia con lavado broncoalveolar con o sin biopsia transbronquial, para descartar infección o malignidad, y
- Considerar la biopsia abierta *versus* el tratamiento empírico.

Referencias

1. Rasmi A, Milite F, Vander Els NJ. Respiratory emergencies. *Sem Oncol* 2000;27:256-69.
2. Quadri TL, Brown AE. Infections complications in the critically ill patient with cancer. *Sem Oncol* 2000;27:335-46.
3. White P. Evaluation of pulmonary infiltrates in critically ill patients with cancer and marrow transplant. *Crit Care Clin North Am* 2001;17:647-70.
4. Briasoulis E, Pavlidis N. Noncardiogenic pulmonary edema: an unusual and serious complication of anti-cancer therapy. *Oncologist* 2001;6:153-61.
5. Mesurrolle B, Qanadli SD, Merad M, Mignon F, Baldeyrou P, Tardivon A, Lacombe P, Vanel D. Unusual radiologic findings in the thorax after radiation therapy. *Radiographics* 2000;20:67-81.
6. Bergen GA, Shelhamer JH. Pulmonary infiltrates in the cancer patient. New approaches to an old problem. *Infect Dis Clin North Am* 1996;10:297-325.
7. Maschmeyer G, Beinert T, Buchheidt D, Einsele H, Heussel CP, Kiehl M, Lorenz J. *Infectious Diseases*

- Working Party of the German Society of Hematology and Oncology. Diagnosis and antimicrobial therapy of pulmonary infiltrates in febrile neutropenic patients -guidelines of the Infectious Diseases Working Party of the German Society of Hematology and Oncology. *Ann Hematol* 2003;82:S118-26.
8. Maschmeyer G. Pneumonia in febrile neutropenic patients: radiologic diagnosis. *Curr Opin Oncol* 2001;13:229-35.
 9. Rañó A, Agustí C, Jiménez P, Angrill J, Benito N, Danés C, González J, Rovira M, Pumarola T, Moreno A, Torres A. Pulmonary infiltrates in non-HIV immunocompromised patients: a diagnostic approach using non-invasive and bronchoscopic procedures. *Thorax* 2001;56:379-87.
 10. 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.
 11. Kay HE. Infection of immunosuppressed patients. *J Clin Pathol Suppl (R Coll Pathol)* 1979;13:26-9.
 12. Collin BA, Ramphal R. Pneumonia in the compromised host including cancer patients and transplant patients. *Infect Dis Clin North Am* 1998;12:781-805.
 13. Rano A, Agusti C, Jiménez P, Angrill J, Benito N, Danes C *et al.* Pulmonary infiltrates in non-HIV immunocompromised patients: a diagnostic approach using non-invasive and bronchoscopic procedures. *Thorax* 2001;56:379-87.
 14. Koll BS, Brown AE. Changing patterns of infections in the immunocompromised patient with cancer. *Hematol Oncol Clin North Am* 1993;7:753-69.
 15. Crawford SW. Noninfectious lung disease in the immunocompromised host. *Respiration* 1999;66:385-95.
 16. Movsas B, Raffin TA, Epstein HA, Link CJ Jr. Pulmonary radiation injury. *Chest* 1997;111:1061-76.
 17. Jules-Elysee K, White DA. Bleomycin-induced pulmonary injury toxicity. *Clin Chest Med* 1990;11:1-20.
 18. Rosenow EC. Diffuse pulmonary infiltrates in the immunocompromised host. *Clin Chest Med* 1990;11:55-64.
 19. Lee-Chiong T, Matthay RA. Drug-induced pulmonary edema and acute respiratory distress syndrome. *Clin Chest Med* 2004;25:95-104.
 20. Carrillo-Esper R, Carvajal-Ramos R, Contreras-Domínguez V, Hernández-Aguilar C, Romano-Estrada L, Melo-Martínez C. Síndrome del ácido transretinoico. Reporte de un caso y revisión de la literatura. *Gac Méd Méx* 2004;140:547-52.
 21. Larson RS, Tallman MS. Retinoic acid syndrome: manifestations, pathogenesis, and treatment. *Best Practice and Research Clinical Haematology* 2003;16:453-61.
 22. Tallman MS, Andersen JW, Schiffer CA *et al.* Clinical description of 44 patients with acute promyelocytic leukemia who developed the retinoic acid syndrome. *Blood* 2000;95:90-5.
 23. Azoulay E, Attalah H, Harf A, Schlemmer B, Delclaux C. Granulocyte colony-stimulating factor or neutrophil-induced pulmonary toxicity: myth or reality? Systematic review of clinical case reports and experimental data. *Chest* 2001;120:1695-701.
 24. Deeren DH, Zachee P, Malbrain ML. Granulocyte colony-stimulating factor-induced capillary leak syndrome confirmed by extravascular lung water measurements. *Ann Hematol* 2005;84:89-94.
 25. Karlin L, Darmon M, Thiéry G, Ciroldi M, de Miranda S, Lefebvre A, Schlemmer B, Azoulay E. Respiratory status deterioration during G-CSF-induced neutropenia recovery. *Bone Marrow Transplantation* 2005;36:245-50.
 26. Mulabecirovic A, P. Gaulhofer P, Auner HW, Popper H, Krause R, Hesse C, Sill H. Pulmonary infiltrates in patients with haematologic malignancies: transbronchial lung biopsy increases the diagnostic yield with respect to neoplastic infiltrates and toxic pneumonitis. *Ann Hematol* 2004;83:420-2.
 27. Zihlif M, Khanchandani G, Ahmed HP, Soubani AO. Surgical lung biopsy in patients with hematological malignancy or hematopoietic stem cell transplantation and unexplained pulmonary infiltrates: improved outcome with specific diagnosis. *Am J Hematol* 2005;78(2):94-9.