

Caso 175

Insuficiencia respiratoria en un paciente con antecedentes hace 10 años de trasplante de médula ósea por leucemia aguda mieloide

ALFONSO CHACÓN MAYOR, FRANCISCO FRANCO ÁLVAREZ DE LUNA, OSCAR RAMÓN SAAVEDRA BAZAGA, MIRIAM NÚÑEZ PRIETO, ISABEL MARÍA CARRILLO ABADÍA, LAURA MATEOS VELO
Hospital General de Ríotinto

HISTORIA CLÍNICA

Varón de 64 años de edad que consulta por disnea progresiva de un mes de evolución. Comenzó con fiebre de 39°C y tos seca, por lo cual estuvo una semana de tratamiento ambulatorio con amoxicilina-clavulánico y corticoides orales; desapareciendo la fiebre pero persistiendo la tos seca, acudiendo nuevamente al servicio de urgencias por disnea progresiva hasta hacerse de mínimos esfuerzos (clase funcional III/IV), acompañado de tos, dolor pleurítico y hemoptisis leve; sin mejoría clínica a pesar de tratamiento tras tres semanas de evolución.

Antecedentes personales

Paciente extrabajador de la mina. Hipertensión arterial y diabetes mellitus tipo 2 bien controladas. Exfumador y exbebedor moderado. En 2002 fue diagnosticado de Leucemia Mieloide Aguda realizando tratamiento con ciclos de quimioterapia y un tratamiento de intensificación con trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos, manteniéndose desde entonces en remisión completa de su enfermedad hematológica con seguimiento por la consulta externa del servicio de Hematología, encontrándose en el momento del cuadro sin tratamiento por ese motivo.

EXPLORACION FÍSICA

A su ingreso, el paciente presentó una saturación basal de oxígeno de 87%; PA 100/80 mmHg; temperatura 36,8°C; frecuencia cardíaca 70 lpm. Consciente y orientado; palidez cutánea, buena hidrata-

ción; fuerza, sensibilidad y reflejos conservados, sin signos meníngeos ni focalidad neurológica. Destacó la taquipnea e intolerancia al decúbito, con presión venosa yugular normal. Presento abolición del murmullo en vertice pulmonar derecho, con la presencia de roncus y crepitantes bibasales de predominio derecho. Edemas con foveas maleolares en ambas extremidades inferiores. A la palpación abdominal destacaba una discreta esplenomegalia. Existían adenopatías a nivel axilar bilateral.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Hemograma: leucocitos 4.5 x 10⁹/L, segmentados 2.94 x 10⁹/L, hemoglobina 14.3 g/dL, plaquetas (recuento microscópico) 180 x 10⁹/L, reticulocitos 1,6%.

Frotis de sangre periférica: se observan agregados plaquetarios. No se observan blastos ni hallazgos patológicos significativos.

Perfil bioquímico: glucosa 199 mg/dL, triglicéridos 171 mg/dL, resto normal.

Gasometría arterial basal: pH 7.43; pO₂ 87.9 mmHg; pCO₂ 48 mmHg; HCO₃ 31.8 mmol/L; EB 6.6.

Radiografía tórax: Imagen cavitada en L.S.D.

Antigenuria frente a Legionella y Neumococo también fueron negativos.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL EN URGENCIAS

Ante la sospecha de neumonía se debe descartar la presencia de otras enfermedades con síntomas y



Figura 1

signos similares, tales como la tuberculosis, la insuficiencia cardíaca congestiva, el tromboembolismo pulmonar, atelectasias, neumonitis alérgica, daño pulmonar por fármacos y/o radioterapia, cáncer de pulmón, sarcoidosis y otras.

EVOLUCIÓN

Ante la sospecha de una infección como causante del cuadro al enfermo se le administro broncodilatadores y antibioterapia de amplio espectro (ceftazidima y amikacina intravenosos). Durante su ingreso permaneció afebril, pero fue empeorando progresivamente de su estado clínico, realizándose las siguientes pruebas:

TAC torácico: imagen con áreas de cavitación en la región externa de la mitad caudal del lóbulo superior derecho, sugerente de sobreinfección micótica o carcinoma epidermoide de pulmón o de TBC pulmonar, con signos de atrapamiento aéreo e infiltrados pulmonares en hemitórax derecho, tanto en LS como lóbulo inferior.

Broncoscopia: árbol bronquial con eritema en L.S.D. sin imágenes sugerentes de malignidad;

Baciloscopias seriadas de aspirado bronquial: negativos.

Cultivo de micobacterias en esputo: negativo;

Citologías de esputo $\times 3$ y de aspirado bronquial: frotis inflamatorio con ausencia de células sugerentes de malignidad.

Serologías de *M.pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *C. Burnettii* y *L. pneumophila*: negativas.

Ecocardiografía sin hallazgos significativos.



Figura 2

Tras la realización de la broncoscopia, el paciente sufre un episodio de broncoespasmo severo, que obliga a la utilización de dosis altas de corticoides sistémicos y aerosoles. Tras estabilización, a la semana, se repite la broncoscopia, que mostraba una mucosa inflamada de forma difusa, engrosada, con red vascular fina se toma nuevo BAS para Microbiología y Anatomía Patológica. Tras el tratamiento antibiótico, broncodilatadores y los corticoides sistémicos, el paciente mejora inicialmente pero a la semana, comienza con aumento de su disnea habitual, hasta hacerse de reposo con tos, expectoración amarillenta y dolor pleurítico en hemitórax izquierdo acompañado de ortopnea y de desaturación, con taquipnea, uso de musculatura accesoria, cianosis labial y acra y broncoespasmo severo difuso, sin evidenciarse cambios radiológicos significativos. A las 48 h de la fibrobroncoscopia, Microbiología informó del crecimiento en los medios de cultivo, de un hongo filamentoso, identificado como *Aspergillus niger*. Ante la sospecha de Aspergilosis pulmonar invasiva, por la mala evolución clínica del paciente, los hallazgos microbiológicos y citológicos y los factores de riesgo que presentaba (antibioterapia de amplio espectro y la corticoterapia sistémica prolongada a altas dosis), se inició tratamiento con voriconazol (400 mg/12 h iv. seguido de 200 mg /12 h iv.). A pesar del tratamiento específico empeoró la situación respiratoria del paciente, con broncoespasmo severo que obligó a incrementar la corticoterapia sistémica a altas dosis y aportes de O₂ con FiO₂ del 100%. El paciente desarrolla una plaquetopenia severa (<50.000) y síndrome diarreico secundarios al tratamiento con voriconazol, fallo cardíaco derecho, insuficiencia respiratoria aguda y fallece.

DIAGNÓSTICO FINAL

Aspergilosis pulmonar invasiva en paciente con antecedente de trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.

DISCUSIÓN

El término aspergilosis pulmonar hace referencia a todas aquellas enfermedades ligadas al desarrollo de hongos tipo aspergillus, es una infección oportunista muy grave que se ha asociado a pacientes inmunodeprimidos con patología hematológica neoplasia, neutropenias, trasplante de médula ósea o de órganos sólido, inmunodeficiencias congénitas o adquiridas, infección por CMV, alcoholismo, grandes quemados, etc.



Figura 3



Figura 4

En pacientes inmunocompetentes se ha sido descrito en los que han recibido tratamiento con corticoides sistémicos de forma prolongada e incluso inhalados, o bien con terapia parenteral con antibióticos de amplio espectro.

Aspergillus es un hongo oportunista, filamentoso hialino, ubicuo con hifas septadas, con ramificaciones dicotómicas a 45°, donde el pequeño tamaño de sus conidias hace que pueda ser fácilmente aspirado, y por la capacidad de adherirse a superficies epiteliales, endoteliales y la tendencia a invadir vasos sanguíneos, causar infección pulmonar. Se han descrito unas 900 especies, dispuestas en 18 grupos, pero sólo 12 de ellos se han relacionado con enfermedad humana. El más frecuente es *Aspergillus fumigatus* (85%), seguido de *Aspergillus flavus* (5-10%) y de *Aspergillus niger* (2-3%); siendo muy poco frecuentes las infecciones por *A. terreus*, *A. versicolor* y *A. nidulans* (2-3%).

La Aspergilosis pulmonar invasiva suele presentarse con cuadro de fiebre, tos, hemoptisis, dolor torácico de características pleuríticas, disnea y deterioro rápido de la función respiratoria y debe tenerse en cuenta en pacientes con los factores de riesgo descritos previamente, que no responden de forma adecuada a terapia antimicrobiana. Los hallazgos que pueden sugerir esta enfermedad son la evidencia histopatológica, los cultivos de muestras respiratorias positivos, imágenes sugestivas en RX, TAC o RNM (opacidades redondeadas, infiltrados de base pleura, cavitación y menos frecuentemente derrame pleural), detección de antígeno galactomanano o el empleo de técnicas de amplificación

de ácidos nucleicos. El diagnóstico de confirmación es histopatológico con la presencia de hifas septadas en tejido pulmonar y cultivos positivos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Patterson TF. *Aspergillus* species. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. Principles and Practice of Infectious Diseases. 7th ed. Philadelphia, Pa: Elsevier Churchill Livingstone; 2009: pg 258.
2. Stevens DA. Aspergillosis. In: Goldman L, Ausiello D, eds. Cecil Medicine. 23rd ed. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier; 2007: pg 360.
3. Walsh TJ, Anaissie EJ, Denning DW, et al. Treatment of aspergillosis: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2008;46(3):327-60.

COMENTARIO EDITORIAL

El presente caso clínico hace referencia a un cuadro que se inicia con sintomatología de infección respiratoria, aparentemente indolente salvo por el hecho de que se desarrolla a lo largo de un mes de evolución, y solamente presenta una parcial mejoría tras tratamiento antibiótico y corticoides. Como aspectos propios del paciente cabe destacar la importancia de antecedentes patológicos como la diabetes mellitus, el tratamiento reciente con corticoides, la leucemia y el trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos. Estos aspectos pueden actuar como factores de comorbilidad asociados a mala evolución en relación a diversos cuadros infecciosos.

Posteriormente el paciente acude sin mejoría clínica y exacerbación de la sintomatología respiratoria, a la cual se le añade hemoptisis. En este punto evolutivo cabe valorar diferentes posibles situaciones. Por un lado la cobertura antibiótica no ha podido ser eficaz dado que los microorganismos causantes no se encuentran dentro de dicha cobertura, en tal caso podríamos plantearnos microorganismos atípicos como el *Mycoplasma*, *Chlamydia*, o *Legionella*, o bien microorganismos relacionados con la presión selectiva de la antibioterapia previa o bien relacionadas con inmunosupresión y nosocomialidad destacando la *Pseudomonas*, *Staphylococcus*, entre otras. También podríamos plantearnos otros patógenos como el *Mycobacterium* o los hongos que no quedarían cubiertos por la estrategia antibiótica empleada.

Por otro lado es posible que aunque el microorganismo causal haya sido cubierto adecuadamente, existan otras situaciones que puedan dificultar la difusión a tejidos y el acceso del antibiótico al foco infeccioso como ocurre en casos de abscesificación o derrame pleural. No obstante los resultados de la radiografía de tórax y la posterior TC ayuda en gran parte a dirigir el diagnóstico diferencial. Posteriormente los resultados de serologías, baciloscopias, broncoscopias y citologías descartarían muchas posibilidades, aunque son pruebas complementarias cuyos resultados con mucha frecuencia se obtienen ya en la planta de hospitalización. Desde el punto de vista del urólogo la baciloscopia Ziehl-Neelsen será una prueba fundamental ya que se puede realizar de forma precoz y en el entorno de la urgencia. Además lleva implícita una gran importancia a la hora de decidir el destino de nuestro paciente y su planteamiento terapéutico.

El diagnóstico final de Aspergilosis entra dentro de lo esperable en un paciente con neumonía cavitada, aunque no es la causa más frecuente. Sin embargo la asociación de enfermedades que implican cierto grado de inmunosupresión como son la diabetes mellitus, la patología hematológica previa y especialmente el tratamiento reciente con dosis altas de corticoides, actúan como factores fundamentales en el desarrollo de infecciones fúngicas especialmente las derivadas del *Aspergillus*.

En relación con el tratamiento antibiótico inicialmente parece lógico realizar una cobertura de los principales microorganismos involucrados en la neumonía cavitada. Esto incluye microorganismos procedentes de la flora mixta de orofaringe (*Streptococcus* del grupo viridans, *Eikenella* y anaerobios), así como *Staphylococcus aureus*, y menos frecuentemente enterobacterias y *Pseudomonas aeruginosa*. Desde este punto de vista la asociación de una cefalosporina de 3ª generación asociada a clindamicina o metronidazol podría ser una buena opción, aunque en pacientes que han recibido un tratamiento antibiótico reciente cabría la necesidad de cubrir *Pseudomonas* sustituyendo la cefalosporina por un carbapenem con actividad antipseudomona o piperacilina-tazobactam. La cobertura de *S. aureus* estaría garantizada salvo en casos de sospecha de cepas metilicilina resistente en cuyo caso sería recomendable la asociación de linezolid al tratamiento antibiótico. Sin embargo en el caso de sospecha de aspergilosis la asociación de voriconazol o anfotericina B estaría indicada. Cabe destacar que en los casos de neumonía cavitada de lóbulo superior es fundamental descartar la tuberculosis como agente causal e iniciar en tal caso cobertura tuberculoestática.

Jorge García Lamberechts.
Hospital Clínico San Carlos. Madrid