



REVISIÓN

Dificultad respiratoria en el niño sometido a trasplante de médula ósea

A. García Salido*, M. Nieto Moro y J. Casado Flores

Servicio de Cuidados Intensivos Pediátricos, Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Madrid, España

Recibido el 7 de mayo de 2011; aceptado el 9 de junio de 2011

Disponible en Internet el 30 de julio de 2011

PALABRAS CLAVE

Pediatría;
Oncología;
Dificultad respiratoria;
Cuidados intensivos pediátricos;
Trasplante de médula ósea

KEYWORDS

Pediatrics;
Oncology;
Respiratory distress;
Pediatric critical care;
Bone marrow transplantation

Resumen Hasta el 60% de los niños que reciben trasplante de médula ósea (TMO) presentan dificultad respiratoria. Supone una complicación cada vez más frecuente debido al aumento en el número de aplicaciones terapéuticas del TMO y al mejor abordaje terapéutico de los problemas asociados al mismo. Se describen las diferentes causas de dificultad respiratoria tras TMO en función de su instauración (precoz o tardía) o la presencia de infección en el origen de la misma. Se revisa a su vez el diagnóstico y tratamiento de cada una de ellas.

© 2011 Elsevier España, S.L. y SEMICYUC. Todos los derechos reservados.

Breathing difficulties in children subjected to bone marrow transplantation

Abstract Up to 60% of all children that receive to bone marrow transplantation (BMT) develop respiratory distress. It constitutes a common complication in this kind of patients, due to the increasing number of therapeutic applications of BMT and to improvement in the therapeutic approach to the problems associated with this procedure. We describe the different causes of respiratory distress after BMT in relation to its initiation or the presence of infection in its origin. The diagnosis and treatment are also reviewed.

© 2011 Elsevier España, S.L. and SEMICYUC. All rights reserved.

Introducción

Hasta el 60% de los niños que reciben trasplante de médula ósea (TMO) presentarán dificultad respiratoria¹⁻³. Supone una complicación cada vez más frecuente debido al aumento en el número de aplicaciones terapéuticas del TMO y al

mejor abordaje terapéutico de los problemas asociados al mismo^{4,5}.

De forma general la dificultad respiratoria tras TMO se relaciona con cambios restrictivos provocados por fibrosis del parénquima pulmonar, alteraciones en la difusión de la membrana alveolocapilar, e infección por patógenos que en el contexto de inmunosupresión provocan daño local^{2,3,6-11}. La clínica asociada puede ser desde inexistente o larvada hasta catastrófica y de rápida evolución¹¹.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: citopenis@yahoo.es (A. García Salido).

Tabla 1 Factores de riesgo para desarrollar dificultad respiratoria tras trasplante de médula ósea (TMO)

TMO después de la segunda o tercera remisión de la enfermedad
TMO con enfermedad avanzada
TMO alogénico (mayor si no emparentado)
Infección pulmonar concomitante demostrada
Seropositividad para CMV
EICH crónica activa

A pesar de que las infecciones continúan siendo la causa más frecuente de dificultad respiratoria en este grupo de pacientes, el número de casos de disnea de causa no infecciosa se ha visto incrementado. De este modo enfermedades como la bronquiolitis obliterante o la neumonía idiopática están viendo aumentada su incidencia e importancia^{2,9,10,12-14}.

Los pacientes que reciben TMO muestran una disminución la mortalidad por diversos motivos: una mejor selección del donante (más histocompatibilidad), menor número de recaídas antes del TMO (pacientes en mejor situación basal) y optimización del cuidado respiratorio por parte de las unidades de cuidados intensivos (UCI)^{5,15-18}. A su vez el mayor conocimiento de los factores de riesgo para desarrollar lesión pulmonar en el contexto de TMO (tabla 1) ha permitido establecer tanto actitudes preventivas como facilitar un diagnóstico precoz^{5,13,15,17,19,20}.

Considerando la inmunosupresión que presentan los pacientes con TMO se pueden distinguir tres fases con sus correspondientes complicaciones típicas^{2,7,9,13,14}:

- Fase neutropénica (semana previa al trasplante, se mantiene aproximadamente hasta 3 semanas después): mayor frecuencia de infecciones bacterianas y fúngicas (riesgo de infección por *Aspergillus* en pacientes previamente colonizados). Se debe considerar la posibilidad de hemorragia alveolar difusa, edema pulmonar agudo no cardiogénico y toxicidad por quimioterapia, como cuadros frecuentes no infecciosos con elevada morbimortalidad^{7,13,21,22}.
- Fase de recuperación de neutropenia (semana 3-10): se añaden a bacterias y hongos las infecciones víricas por inmunidad celular alterada. Especial riesgo de afectación por citomegalovirus en portadores previos al TMO^{13,22-26}.
- Fase de reconstitución inmune e injerto medular (más allá del día 100 tras TMO): relacionado con fenómenos inflamatorios provocados por enfermedad injerto contra huésped (EICH). Cabe destacar la bronquiolitis obliterante (producida raramente por virus en las fases previas) o el propio EICH crónico^{13,22,26}.

Se describen a continuación los diferentes cuadros de dificultad respiratoria en el paciente con TMO según su aparición respecto al momento del trasplante (precozes¹⁴ o tardías; resumen de causas no infecciosas en tabla 2). Se resumen también las causas de disnea de etiología infecciosa en estos pacientes.

Tabla 2 Características principales de los cuadros de mayor prevalencia en el niño con disnea y trasplante de médula ósea

<i>Afectación no infecciosa precoz</i>	
Neumonía idiopática	Infiltrados pulmonares difusos y exclusión de causa infecciosa
Hemorragia alveolar difusa	Infiltrados pulmonares difusos y lavado broncoalveolar con sangrado progresivo y $\geq 20\%$ de macrófagos cargados con hemosiderina
Síndrome del injerto	Infiltrados pulmonares difusos que aparecen 5 días después del aumento de neutrófilos. Se debe descartar enfermedad cardíaca o infecciosa
<i>Afectación no infecciosa tardía</i>	
Bronquiolitis obliterante	Fiebre, consolidación parcheada pulmonar e histología típica
Síndrome de toxicidad pulmonar retrasada	Opacidades en vidrio esmerilado en TMO autólogo o tras uso de elevadas dosis de quimioterapia en el condicionamiento; buena respuesta al tratamiento
Trombocitosis o pulmonar	Fiebre y nódulos pulmonares en niños con EICH e histología típica si se realizara biopsia

Disnea precoz de causa no infecciosa en el trasplante de médula ósea

Neumonía idiopática

Supone una causa importante de mortalidad tras un injerto medular exitoso alcanzando el 74% en algunas series^{2,10,13,14,23}. Tiene una incidencia aproximada del 10%. Se ha relacionado con infecciones bacterianas o fúngicas que no han sido diagnosticadas a pesar de realizar estudios complementarios. Este hecho ha llevado a considerar en la actualidad a los virus como probable agente causal^{2,10,13,14}.

Son factores de riesgo conocidos el uso de metotrexato²⁷ como quimioterápico, realizar TMO a niños mayores de edad preescolar, largo intervalo entre el diagnóstico de la enfermedad de base y el trasplante, una mala situación clínica previa al TMO, haber recibido elevadas dosis de radiación (efecto sumatorio con metotrexato y la seropositividad previa para citomegalovirus^{2,13,28}).

Disnea, fiebre e hipoxemia son los tres signos asociados a este cuadro. Suele aparecer con mayor frecuencia entre los días 40-75 tras el injerto medular^{2,13,29}.

El diagnóstico deber ser siempre de exclusión (tabla 3). Es obligatorio descartar cualquier posible causa infecciosa de disnea e infiltrados pulmonares en el paciente con TMO^{29,30}. Resulta común objetivar en la radiografía de tórax infiltrados difusos intersticiales (90% de los casos)

Tabla 3 Criterios diagnósticos del síndrome de neumonía idiopática

Evidencia de daño alveolar difuso
<i>Infiltrados multilobares</i>
Aumento del gradiente alveolo arterial de oxígeno y restricción pulmonar
Ausencia de origen infeccioso del daño pulmonar tras estudio extenso y adecuado repetido en al menos dos ocasiones
Lavado broncoalveolar negativo para cualquier patógeno (bacteriano o no bacteriano)
No mejoría con terapia antimicrobiana de muy amplio espectro
Biopsia transbronquial, si realizable, con histología inflamatoria sin signos de infección

resultando la tomografía computarizada (TC) de tórax una herramienta útil para el diagnóstico diferencial^{7,11,13}. Puede resultar necesario realizar lavado bronquioalveolar (típico el incremento de factor de necrosis tumoral alfa, TNF alfa) y biopsia transbronquial con intención de completar el estudio diagnóstico^{7,11,13,30}.

El soporte respiratorio será la base del tratamiento (puede ser necesario el uso de ventilación mecánica invasiva)^{22,31}. Como pilares del tratamiento médico se utilizarán corticoides (metilprednisolona a 2-5 mg/kg/día que se incrementará en caso de mala respuesta) y etanercept (debe ser iniciado de manera precoz, se administrarán 2 dosis semanales observándose respuesta generalmente tras la segunda administración si es efectivo). Siempre se asociará terapia antimicrobiana de amplio espectro. Aun resolviéndose la neumonitis y logrando mejoría radiológica, la mortalidad es elevada (31%)³²⁻³⁴. Son factores de mal pronóstico la ausencia de respuesta al tratamiento y la necesidad de ventilación mecánica invasiva durante más de 7 días³⁵.

Hemorragia alveolar difusa

La incidencia oscila entre el 5 y el 20% independientemente del tipo de TMO. Suele producirse transcurridos 30 días desde el injerto. Asocia una mortalidad elevada sin tratamiento (hasta el 90%) alcanzando el 10-30% si muestra respuesta al mismo. Es un cuadro impredecible que no presenta factores de riesgo definidos exceptuando la situación clínica pretrasplante^{25,30,36}.

La clínica típica consiste en disnea, tos y dificultad respiratoria progresiva. La hemoptisis aparece en el 20% de los casos, no siendo esta imprescindible para realizar el diagnóstico³⁰. Es muy típica la hipoxemia siendo un signo clave para su sospecha^{13,14}.

La radiografía de tórax suele ser sugestiva de edema agudo de pulmón con función cardíaca normal objetivada mediante ecocardiograma^{2-4,8}. La TC torácica es útil para valorar el grado de afectación. El lavado bronquial alveolar confirmará el diagnóstico obteniéndose un líquido hemático con abundantes neutrófilos y hemosiderina^{30,37,38}.

Se debe realizar un tratamiento de soporte corrigiendo la trombopenia y la coagulopatía por consumo que suelen mostrar con relación al sangrado. Será necesario un balance

hídrico restrictivo con asistencia respiratoria en función de las necesidades del paciente^{22,31,39}. En caso de requerir ventilación mecánica esta puede ser difícil debido a la restricción y alteración de la relación ventilación-perfusión producida por la hemorragia. Se administrará metilprednisolona a dosis altas (1 gramo/m²/día en 3 dosis) durante 5 días con descenso posterior si respuesta. A su vez se utilizará factor VII activado (90 mcg/kilo en dosis inicial de choque y después cada seis horas, hasta completar 7 dosis)³⁵. Ante mala evolución se puede indicar tratamiento biológico con etanercept con el objeto de disminuir el componente inflamatorio que puede encontrarse en el seno del sangrado³³⁻³⁵.

Síndrome del injerto

Presenta una incidencia del 10% en el trasplante autólogo y del 30% en el alogénico (típico en los pacientes que presentan EICH hiperaguda). Posee una mortalidad aproximada del 26%, ocurriendo generalmente 3 días después del aumento de leucocitos en el hemograma^{24,40,41}. Asocia un riesgo de hemorragia alveolar difusa que alcanza el 33% en algunas series³⁰.

Son factores de riesgo conocidos la infusión en el TMO de células CD34 positivas, pacientes con TMO ósea en fase precoz de la enfermedad y la utilización de TMO en tumores sólidos con mala respuesta al tratamiento^{2,13,14,30,35}.

Los pacientes afectados presentan fiebre, *rash* cutáneo generalizado y dificultad respiratoria. Pueden presentar daño en otros órganos: alteración hepática, insuficiencia renal, edemas con ganancia de peso y encefalopatía^{2,13,14}.

Ayudará al diagnóstico la presencia de varios signos clínicos y datos analíticos como: fiebre (63% de los casos), hipoxia (aproximadamente en el 90% de los casos) y 5 días consecutivos de aumento del número de neutrófilos, asociados o no a imagen de edema agudo de pulmón en la radiografía de tórax, sin alteración demostrada de la función cardíaca^{2,30}.

Se realizará soporte respiratorio con balance hídrico estricto. Se administrará corticoides (metilprednisolona 500 mg/m²/día en 2 dosis durante 2-3 días), antihistamínicos, antitérmicos y tratamiento tóxico para las lesiones cutáneas (tacrolimus o corticoides)^{30,34,35}. Generalmente presenta buena respuesta al tratamiento.

En este cuadro está indicada la profilaxis con metilprednisolona a dosis bajas (0,5-1 mg/kg/día) durante los primeros 5 días de aumento del número de leucocitos^{30,35}.

Síndrome de fuga capilar

Tiene una incidencia aproximada del 20%, independientemente del tipo de trasplante^{2,9,11,14}. Asocia una mortalidad del 90% en el caso de no iniciarse tratamiento. Ocurre aproximadamente en los 15 primeros días posttrasplante^{30,35}.

Los edemas generalizados con presencia de líquido en pleura, pericardio y peritoneo constituyen los signos típicos de este síndrome siendo fundamentales para el diagnóstico^{2,9,11,14,30}. La radiografía de tórax típica es de imagen en edema agudo de pulmón sin fallo cardíaco⁷.

La corticoterapia a dosis elevadas es la base del tratamiento. Se puede asociar concentrado de C1 inhibidor ante mala respuesta o situación clínica inicial grave

(dosis de choque de 60 unidades/kg; posteriormente dos dosis de 30 unidades/kg y cuatro dosis de 15 unidades/kg cada 12 horas)^{30,35}.

Disnea tardía de causa no infecciosa en el trasplante de médula ósea

Bronquiolitis obliterante (BO)

La incidencia en el TMO autólogo es baja siendo del 2 al 20% en el alogénico. Es típica su aparición a los 6-12 meses tras la infusión celular (en ocasiones se producen de forma precoz a los 3 meses) siendo útil la profilaxis mediante depleción de linfocitos T^{6,26,40,42}. Posee una mortalidad a largo plazo del 20%, siendo factores de riesgo para su desarrollo la EICH y la hipogammaglobulinemia^{5,17,20}.

Produce una clínica larvada de tos, sibilancias y disnea progresiva. La radiografía de tórax suele ser normal o mostrar hiperinsuflación. Es útil la TC torácica que permitirá visualizar tanto atrapamiento aéreo como, en ocasiones, bronquiectasias. Si es posible, se deben realizar pruebas de función pulmonar donde se objetivará un patrón obstructivo (disminución de FEV1) con disminución en la difusión de óxido nítrico^{6,26,40,42}. El diagnóstico de certeza se obtiene mediante la realización de biopsia transbronquial³⁷.

El tratamiento se basa en el uso de broncodilatadores y corticoterapia^{22,31,39}. Se utilizará tratamiento inmunosupresor más agresivo ante mala evolución (ciclosporina, azatioprina o mofetil micofelonato)³⁴. En caso de asociar hipogammaglobulinemia se debe utilizar inmunoglobulina intravenosa de forma programada. De forma empírica se recomienda la utilización de eritromicina (intravenosa y nebulizada) ante el empeoramiento respiratorio como tratamiento coadyuvante^{22,31,39}. En el caso de dificultad respiratoria grave se debe iniciar terapia antimicrobiana de amplio espectro ante probable sobreinfección³⁵.

Bronquiolitis obliterante con neumonía organizada

Complicación de una BO sobreinfectada generalmente por una bacteria o un virus^{5,6,17,20,26,40,42}. Se comporta de este modo como una exacerbación del cuadro inicial con clínica semejante a la de un broncoespasmo grave. La radiografía de tórax puede mostrar consolidaciones con distribución alveolar que deben ser confirmadas mediante TC torácica.

El tratamiento se basa en el soporte respiratorio, uso de antimicrobianos^{2,12} (dirigidos contra bacterias, hongos y virus) y corticoides a dosis bajas cuando existen sibilancias evidentes con mala respuesta al tratamiento^{22,31,39}.

Neumonía intersticial

Presenta una incidencia aproximada del 30% y una fisiopatología semejante a la neumonía idiopática. Un factor de riesgo es la presencia de EICH crónica por la inflamación y fibrosis progresiva del parénquima pulmonar que aparece en esta^{2,9,13,30,35}.

La fiebre asociada a tos seca y taquipnea con infiltrados intersticiales en la radiografía de tórax constituyen el

espectro clínico-radiológico típico de esta enfermedad. Es obligatorio descartar en todos los casos cualquier posible causa infecciosa^{29,38}.

Se procurará el bienestar respiratorio⁴³ con tratamiento inmunosupresor asociado (metilprednisolona a dosis bajas que se incrementará si no asocia respuesta añadida al resto de inmunosupresores utilizados para el tratamiento de EICH)^{22,34}.

Síndrome de toxicidad pulmonar retrasada

Cuadro con una incidencia de hasta el 72% en TMO autólogo y mortalidad muy baja. Acontece en los 2-4 meses después del injerto mostrando. Su buena respuesta al tratamiento y elevada incidencia las distinguen de la neumonía idiopática anteriormente descrita^{2,30,35,40}. Suponen factores de riesgo el uso de dosis elevadas de ciclofosfamida y cisplatino².

La clínica se compone generalmente de tos, disnea y fiebre. El diagnóstico es de sospecha y se basará en la clínica. La buena respuesta al tratamiento es característica de este síndrome^{30,35}. Se ha de excluir siempre cualquier tipo de infección. Son frecuentes los infiltrados intersticiales bilaterales en la radiografía de tórax, con imagen en vidrio deslustrado en la TC torácica. Las pruebas de función pulmonar, si se realizan, muestran disminución de la difusión del monóxido de carbono^{2,7,35}. No es necesaria la biopsia transbronquial ante sospecha clínica clara y buena evolución^{37,44}.

En la fase aguda se recomienda el uso de corticoterapia a dosis bajas (metilprednisolona) asociada a terapia antimicrobiana de amplio espectro. Se recomienda la profilaxis con corticoides inhalados con el objeto de evitar nuevos episodios²². Se ha utilizado el tratamiento con interferón gamma en aquellos pacientes que muestran mala evolución³⁰.

Trombosis citolítica pulmonar

Cuadro descrito de forma mayoritaria en tan solo un centro hospitalario estadounidense. Tiene muy baja prevalencia asociándose a TMO alogénico. En los primeros momentos de la enfermedad la clínica es compatible con EICH. Al parecer se produce debido a la aparición de infartos hemorrágicos de pequeña entidad por afectación inflamatoria del endotelio pulmonar. Aparece generalmente en el día 72 tras el trasplante, tiene buen pronóstico, sin apenas mortalidad^{2,11,30}.

Se añadirán a la sintomatología del EICH signos como la fiebre y la tos. No suelen presentar gran dificultad respiratoria, siendo la radiografía de tórax normal en el 25% de los casos (en ocasiones aparecerán nódulos o atelectasias)^{2,11,30}. En la TC de tórax se pueden observar nódulos pulmonares generalmente periféricos. Se excluirá siempre cualquier posible causa de infección siendo necesaria la toma de muestras biológicas mediante biopsia para el diagnóstico de exclusión³⁰.

Se proporcionará soporte tanto respiratorio como de las complicaciones (sangrado). No existe tratamiento etiológico claro. Se administrará metilprednisolona a dosis bajas a pesar de que no se ha descrito utilidad clara del tratamiento inmunosupresor en este grupo de pacientes^{22,39}.

Complicaciones infecciosas en el paciente con trasplante de médula ósea

Como se ha indicado de forma previa en esta revisión, se debe considerar ante todo paciente con TMO y dificultad respiratoria, la posibilidad de que esta sea producida por una infección^{2,4,8-10,12,13,21,35}. Tanto para su evolución como para su etiología influye sobremanera la situación inmunológica del paciente^{10,22}. Se deben establecer aquellas medidas farmacológicas (profilaxis), de asepsia y de aislamiento que puedan evitar el desarrollo de estos cuadros^{10,13,35}. El tratamiento, en todos los casos, se basará en el soporte respiratorio adecuado a la situación clínica, el manejo de las posibles complicaciones y la utilización de una terapia antimicrobiana de muy amplio espectro dirigida contra bacterias, hongos y virus^{10,21,45}.

Se describen a continuación las infecciones respiratorias en el paciente con TMO.

Infección pulmonar provocada por bacterias (neumonía bacteriana)

Las bacterias causantes más prevalentes son aquellas que constituyen la flora bacteriana habitualmente colonizadora del aparato digestivo (gramnegativos, típicas en la fase precoz de neutropenia, y bacterias anaerobias) y la piel (grampositivos que invaden el torrente sanguíneo asociados al uso de catéteres venosos centrales y/o epicutáneos; ante EICH debemos descartar siempre afectación por estos)^{2,46}. La exploración clínica debe ser minuciosa con objeto de localizar posibles focos de infección. La radiografía de tórax mostrará típicamente imágenes de consolidación que serán confirmadas mediante TC torácica^{2,7,9,12}.

La antibioterapia será de amplio espectro utilizando diferentes combinaciones de fármacos en función de la sospecha²². Se sustituirá el antibacteriano utilizado de forma profiláctica por otro de espectro semejante o ampliado ante la posible resistencia por parte del agente causante de infección (tabla 4)^{2,7,9,12}:

- Meropenem o cefepime asociado a vancomicina ante probable infección por gramnegativos o grampositivos.
- Meropenem o cefepime asociado a vancomicina y amikacina en caso de probable gramnegativo de origen abdominal.
- Asociar metronidazol ante posibilidad de infección por anaerobios (neumonía cavitada o abscesos abdominales previos).
- Considerar la posibilidad de infección por *Pseudomona spp.* multirresistente (uso de cefalosporinas con actividad antipseudomona)⁴⁶⁻⁵⁰.

Infección pulmonar producida por hongos (neumonía fúngica)

Candida spp. y *Aspergillus spp.* constituyen el grupo de hongos que con más prevalencia generan infección en el paciente con TMO^{21,35}. Provocan una gran morbilidad con una mortalidad elevada en caso de mala respuesta al tratamiento (aproximada del 90% en infección por *Aspergillus* en

algunas series)². La profilaxis antifúngica con fluconazol ha disminuido el número de episodios de forma global seleccionando, en caso de producirse enfermedad, hongos con resistencia a este fármaco^{45,51,52}.

La infección por *Aspergillus* es siempre nosocomial y está relacionada con el número de esporas en el aire. Es necesario monitorizar las mismas añadiendo además las medidas de aislamiento respiratorio pertinentes (flujo positivo en las habitaciones)^{45,51,52}.

Son factores de riesgo para infección fúngica un número de neutrófilos menor de 100 cels/microlitro durante un periodo de tiempo mayor a 7 días. Suelen presentar tos, fiebre y disnea progresiva asociando, en el caso de afectación por *Aspergillus*, dolor pleurítico, hemoptisis y sibilancias con mala respuesta al tratamiento broncodilatador³⁵.

La radiografía de tórax puede ser normal al inicio del cuadro siendo necesaria la realización de TC torácica, tanto para el diagnóstico precoz como para el seguimiento de la enfermedad (son altamente sugestivos de infección fúngica la presencia de nódulos pulmonares, cavitaciones con secuestro de parénquima pulmonar o el llamado «signo del halo»)⁷. Será necesario el estudio de muestras biológicas (lavado broncoalveolar, biopsia de lesiones) con objeto de obtener cultivo, ADN mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) o positividad serológica que oriente la etiología del cuadro (galactomanano en caso de *Aspergillus*)^{2,45,53}.

Se debe poner el acento en prevenir la infección. Como se ha comentado, la utilización de fluconazol de manera profiláctica está seleccionando formas de *Candida no albicans* más virulentas y con mayor resistencia al tratamiento^{52,54,55}. De forma general como primera elección se recomienda el uso empírico de anfotericina B (liposomal o lipídica) o equinocandinas. Fármacos como itraconazol, voriconazol y posaconazol constituirán tratamientos a utilizar en caso de mala respuesta o resistencia.

- *Anfotericina B liposomal*: acción fungicida rápida con buena actividad contra muchos hongos emergentes de interés clínico (sobre todo dematiáceos)^{45,52,56,57}.
- *Equinocandinas (caspofungina, micafungina y anidulafungina)*: antifúngicos de muy amplio espectro eficaces en su uso empírico de infección fúngica. Tienen en el momento actual un papel limitado en el tratamiento de los hongos emergentes^{45,52,56,57}.
- *Antifúngicos triazólicos de amplio espectro*: voriconazol y posaconazol suelen indicarse en combinación con anfotericina B. Las CMI para hongos resistentes o emergentes es de $\leq 0,125 \mu\text{g/ml}$ siendo ligeramente más altas para voriconazol sin un claro significado clínico. Las referencias de CMI con posaconazol son más limitadas. Dada la falta de datos clínicos en niños, la decisión sobre qué triazólico utilizar se particularizará en cada caso^{45,52,56,57}.
- *Terbinafina*: su actividad *in vitro* incluye un amplio número de hongos que pueden causar infecciones graves (hongos hialinos, hongos dematiáceos y hongos dimórficos). A su vez estudios *in vitro* han mostrado buenos resultados de sinergia entre terbinafina e itraconazol o voriconazol frente a determinadas especies de hongos. Asociar ante infecciones resistentes, diseminadas o con mala evolución^{45,52,56,57}.

Tabla 4 Tratamiento antibacteriano y antifúngico empírico

Fármaco	Dosis, mg/kg	Intervalo entre dosis	Vía	Dosis máxima/toxicidad
Cefepima	50 mg/kg/dosis	8 horas	IV	2 g/dosis
Meropenem	20 mg/kg/dosis	8 horas	IV	1 g/dosis
Piperazilina-tazobactan	50 mg/kg/dosis	6 horas	IV	4 g/dosis
Ceftazidima	50 mg/kg/dosis	8 horas	IV	2 g/dosis
Teicoplanina	10 mg/kg/dosis	3 primeras dosis cada 12 horas, después cada 24 horas	IV	Monitorizar iones, función renal, función hepática y ototoxicidad
Vancomicina	10 mg/kg/dosis	6 horas	IV	Monitorizar niveles, evaluar iones, función renal, función hepática y ototoxicidad
Gentamicina	≤ 50 kg de peso: 2,5 mg/kg/dosis > 50 kg de peso: 1,5-2 mg/kg/dosis	8 horas	IV	120 mg/dosis
Amikacina	7,5 mg/kg/dosis	8-12 horas	IV	1,5 g/día
Anfotericina B (complejo lipídico)	5 mg/kg	24 horas	IV	Monitorizar iones y función renal
Anfotericina B (liposomal)	3-5 mg/kg, hasta 10 mg/kg si infección comprobada por <i>Aspergillus</i>	24 horas	IV	
Micafungina	≤ 40 kg de peso: 2 mg/kg/dosis > 40 kg de peso: 100-200 mg/kg/dosis	24 horas	IV	Reacciones anafilácticas y hemólisis, evaluar iones, función renal y función hepática
Fluconazol	Dosis inicial: 12 mg/kg/dosis Dosis posteriores: 12-6 mg/kg/dosis	24 horas	IV	Monitorizar función hepática
Voriconazol	7-11 mg/kg/dosis	12 horas	IV	Monitorizar función hepática, magnesio y potasio
Posaconazol	100-200 mg/dosis	6 horas	IV	
Cotrimoxazol (trimetoprim 1 mg + sulfametoxazol 5 mg)	25-50 mg/kg/dosis de sulfametoxazol	6 horas	IV	Broncoespasmo si antecedentes de asma; hemograma, daño renal y hepático

La duración del tratamiento debe individualizarse según la evolución, hallazgos microbiológicos y situación de la enfermedad de base del paciente.

Infección pulmonar producida por virus

En el TMO la enfermedad pulmonar de origen vírico aparecerá tanto por reactivación de un virus latente, ante la inmunosupresión producida por el tratamiento, como por primoinfección^{2,10,13,35}. De manera general el patógeno que más frecuentemente produce daño pulmonar en el TMO es el citomegalovirus (CMV)²⁸. A continuación se describen las infecciones víricas más frecuentes.

Citomegalovirus

Generalmente ocurre en el día 50-60 postrasplante. Asocia una alta mortalidad siendo mayor en el TMO que la registrada en caso de trasplante de órgano sólido. Es rara en

trasplantes autólogos a pesar de que también presentan una elevada tasa de infección²⁸.

Son factores de riesgo la seropositividad previa del receptor al TMO, pacientes cercanos a la edad adulta (más riesgo de infección), uso previo de radioterapia y EICH grave².

Es fundamental determinar la seropositividad tanto del donante como del receptor de forma previa al TMO. Se debe iniciar profilaxis con ganciclovir hasta el día 100 postrasplante. En caso de infección probable o demostrada se recomienda el uso de ganciclovir asociado a globulina específica anti-CMV^{2,28,35}.

Virus herpes

Se produce generalmente por reactivación, siendo típica de esta la presencia previa de mucositis. En caso de

Tabla 5 Sospecha de infección herpética en niños inmunocomprometidos

Infección mucocutánea limitada	Aciclovir, IV, 15-30 mg/kg/día, en 3 dosis, durante 7-10 días
Otras formas o afectación respiratoria	Aciclovir, IV, 30-60 mg/kg/día, en 3 dosis, durante 2-3 semanas

primoinfección, el paciente mostrará las lesiones cutáneas características de este virus. Son factores de riesgo la neutropenia prolongada y la seropositividad previa al trasplante².

En la exploración física se deben buscar lesiones cutáneas. Produce dos tipos de neumonía en función de la diseminación viral; neumonía focal única o múltiple en caso de diseminación desde orofaringe y neumonía difusa en caso de diseminación hematogena.

Se usará aciclovir a dosis elevadas siendo fundamental la profilaxis en aquellos pacientes que presenten seropositividad previa al trasplante (tabla 5).

Virus respiratorio sincitial (VRS)

La infección por este virus asocia una elevada morbimortalidad siendo uno de los posibles causantes de neumonía idiopática. Acontece tanto en TMO autólogo como alogénico, siendo factores de riesgo realizar el trasplante en periodo epidémico de la enfermedad en la población general, por afectación en otros pacientes ingresados y en las visitas hospitalarias².

La clínica remeda a la del paciente inmunocompetente (fiebre, tos, rinorrea y sibilancias en la auscultación) asociándose dificultad respiratoria progresiva. La sintomatología catarral suele aparecer de forma previa a la aparición de alteraciones radiológicas o imágenes compatibles¹⁰.

La clínica es fundamental para el diagnóstico, siendo el test rápido para VRS en secreción nasofaríngea una herramienta muy útil para el mismo.

Esta indicada la utilización de palivizumab (anticuerpo monoclonal) como profilaxis de infección en el TMO. Se puede aplicar ribavirina nebulizada en pacientes con infección demostrada y mala respuesta al tratamiento^{22,35,58}.

Virus de Epstein-Barr (enfermedad linfoproliferativa postrasplante)

Está relacionada principalmente con TMO alogénico, habiéndose descrito con menor prevalencia en trasplante autólogo o de células madre periféricas. Es frecuente también su aparición en contexto de EICH (debido a la inmunosupresión necesaria para su manejo) o tras infusión de progenitores con células T deplecionadas en el trasplante^{22,35}. Genera clínica pulmonar con afectación radiológica inespecífica; es frecuente la presencia de adenopatías diseminadas junto con aumento de tamaño de órganos sólidos con capacidad hematopoyética (bazo e hígado)².

El tratamiento será de soporte asociando siempre rituximab (anti-CD20) que provocará la destrucción de los linfocitos infectados por el virus^{22,35}.

Infección pulmonar por micobacterias

Muy infrecuentes en el TMO siendo de mayor prevalencia en el trasplante de órgano sólido (en relación directa con la disminución de la inmunidad celular). Se debe descartar infección por tuberculosis en todos los pacientes subsidiarios de TMO^{22,35}. La realización de la intradermorreacción de Mantoux debe ser valorada con precaución debido a la inmunosupresión que presentan estos pacientes (se incrementa el número de falsos negativos)².

Infección pulmonar por *Pneumocystis jirovecii*

Su incidencia ha disminuido desde el uso profiláctico de trimetoprim-sulfametoxazol (menor dosis con administración 2-3 días por semana). Suele producirse en los 2 meses posteriores al trasplante. Se han descrito casos precoces en los primeros 14 días. Es típica una rápida progresión de la dificultad respiratoria con hipoxemia refractaria e incremento de LDH en estudio bioquímico^{22,35}. En la radiografía de tórax se observarán infiltrados difusos bilaterales que serán confirmados mediante TC de tórax.

El tratamiento se basa en la utilización de cotrimoxazol junto con las medidas de soporte respiratorio necesarias para lograr el bienestar del paciente^{2,22,35}.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Agradecimiento al equipo de médicos, enfermeros y auxiliares de la Unidad de Cuidados Intensivos y Oncohematología de nuestro hospital.

Bibliografía

1. Gruson D, Hilbert G, Portel L, Boiron JM, Bebear CM, Vargas F, et al. Severe respiratory failure requiring ICU admission in bone marrow transplant recipients. *Eur Respir J.* 1999;13:883-7.
2. Meyer S, Reinhard H, Gottschling S, Nunold H, Graf N. Pulmonary dysfunction in pediatric oncology patients. *Pediatr Hematol Oncol.* 2004;21:175-95.
3. Cooke KR. Acute lung injury after allogeneic stem cell transplantation: from the clinic, to the bench and back again. *Pediatr Transplant.* 2005;9 Suppl 7:25-36.
4. Ewig S, Torres A, Riquelme R, El-Ebiary M, Rovira M, Carreras E, et al. Pulmonary complications in patients with hematological malignancies treated at a respiratory ICU. *Eur Respir J.* 1998;12:116-22.
5. Tamburro RF, Barfield RC, Shaffer ML, Rajasekaran S, Woodard P, Morrison RR, et al. Changes in outcomes (1996-2004) for pediatric oncology and hematopoietic stem cell transplant patients requiring invasive mechanical ventilation. *Pediatr Crit Care Med.* 2008;9:270-7.
6. GRIESE M, RAMPF U, HOFMANN D, FUHRER M, REINHARDT D, BENDER-GOTZE C. Pulmonary complications after bone marrow

- transplantation in children: twenty-four years of experience in a single pediatric center. *Pediatr Pulmonol*. 2000;30:393-401.
7. 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;217:647-56.
 8. Ben-Abraham R, Weinbroum AA, Augerten A, Toren A, Harel R, Vardi A, et al. Acute respiratory distress syndrome in children with malignancy-can we predict outcome? *J Crit Care*. 2001;16:54-8.
 9. Neville K, Renbarger J, Dreyer Z. Pneumonia in the immunocompromised pediatric cancer patient. *Semin Respir Infect*. 2002;17:21-32.
 10. Eikenberry M, Bartakova H, Defor T, Haddad IY, Ramsay NK, Blazar BR, et al. Natural history of pulmonary complications in children after bone marrow transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2005;11:56-64.
 11. Kaya Z, Weiner DJ, Yilmaz D, Rowan J, Goyal RK. Lung function, pulmonary complications, and mortality after allogeneic blood and marrow transplantation in children. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2009;15:817-26.
 12. Bindl L, Nicolai T. Management of septic shock and acquired respiratory distress syndrome in pediatric cancer patients. *Klin Padiatr*. 2005;217 Suppl 1:5130-42.
 13. Collaco JM, Gower WA, Mogayzel Jr PJ. Pulmonary dysfunction in pediatric hematopoietic stem cell transplant patients: overview, diagnostic considerations, and infectious complications. *Pediatr Blood Cancer*. 2007;49:117-26.
 14. Miano M, Faraci M, Dini G, Bordigoni P. Early complications following haematopoietic SCT in children. *Bone Marrow Transplant*. 2008;41 Suppl 2:S39-42.
 15. Ho VT, Weller E, Lee SJ, Alyea EP, Antin JH, Soiffer RJ. Prognostic factors for early severe pulmonary complications after hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2001;7:223-9.
 16. Afessa B, Tefferi A, Litzow MR, Peters SG. Outcome of diffuse alveolar hemorrhage in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166:1364-8.
 17. Bratton SL, Van Duker H, Statler KD, Pulsipher MA, McArthur J, Keenan HT. Lower hospital mortality and complications after pediatric hematopoietic stem cell transplantation. *Crit Care Med*. 2008;36:923-7.
 18. Ullrich CK, Dussel V, Hilden JM, Sheaffer JW, Lehmann L, Wolfe J. End-of-life experience of children undergoing stem cell transplantation for malignancy: parent and provider perspectives and patterns of care. *Blood*. 2010;115:3879-85.
 19. Dalton HJ, Slonim AD, Pollack MM. Multicenter outcome of pediatric oncology patients requiring intensive care. *Pediatr Hematol Oncol*. 2003;20:643-9.
 20. Jacobe SJ, Hassan A, Veys P, Mok Q. Outcome of children requiring admission to an intensive care unit after bone marrow transplantation. *Crit Care Med*. 2003;31:1299-305.
 21. Rolston KV. The spectrum of pulmonary infections in cancer patients. *Curr Opin Oncol*. 2001;13:218-23.
 22. Morrison RR, Lama E, García Salido A. Problemas respiratorios del niño con cáncer o sometido a trasplante de médula ósea. En: Casado Flores JC, Martínez de Azagra A, Serrano A, editores. *Ventilación mecánica en recién nacidos, lactantes y niños*. Madrid: Ergon; 2011. p. 201-8.
 23. Bilgrami SF, Metersky ML, McNally D, et al. Idiopathic pneumonia syndrome following myeloablative chemotherapy and autologous transplantation. *Ann Pharmacother*. 2001;35:196-201.
 24. Madero L, Vicent MG, Sevilla J, Prudencio M, Rodriguez F, Diaz MA. Engraftment syndrome in children undergoing autologous peripheral blood progenitor cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2002;30:355-8.
 25. Ben-Abraham R, Paret G, Cohen R, et al. Diffuse alveolar hemorrhage following allogeneic bone marrow transplantation in children. *Chest*. 2003;124:660-4.
 26. Yoshihara S, Yanik G, Cooke KR, Mineishi S. Bronchiolitis obliterans syndrome (BOS), bronchiolitis obliterans organizing pneumonia (BOOP), and other late-onset noninfectious pulmonary complications following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2007;13:749-59.
 27. Dai MS, Ho CL, Chen YC, Kao WY, Chao TY. Acute respiratory distress syndrome following intrathecal methotrexate administration: a case report and review of literature. *Ann Hematol*. 2000;79:696-9.
 28. Castagnola E, Cappelli B, Erba D, Rabagliati A, Lanino E, Dini G. Cytomegalovirus infection after bone marrow transplantation in children. *Hum Immunol*. 2004;65:416-22.
 29. Armenian SH, La Via WV, Siegel SE, Mascarenhas L. Evaluation of persistent pulmonary infiltrates in pediatric oncology patients. *Pediatr Blood Cancer*. 2007;48:165-72.
 30. Afessa B, Peters SG. Noninfectious pneumonitis after blood and marrow transplant. *Curr Opin Oncol*. 2008;20:227-33.
 31. Pancera CF, Hayashi M, Fregnani JH, Negri EM, Deheinzelin D, de Camargo B. Noninvasive ventilation in immunocompromised pediatric patients: eight years of experience in a pediatric oncology intensive care unit. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2008;30:533-8.
 32. Yanik G, Hellerstedt B, Custer J, et al. Etanercept (Enbrel) administration for idiopathic pneumonia syndrome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2002;8:395-400.
 33. Yanik GA, Ho VT, Levine JE, et al. The impact of soluble tumor necrosis factor receptor etanercept on the treatment of idiopathic pneumonia syndrome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Blood*. 2008;112:3073-81.
 34. Kim R, Meyer KC. Therapies for interstitial lung disease: past, present and future. *Ther Adv Respir Dis*. 2008;2:319-38.
 35. González Vicent M, Díaz Pérez MA. Complicaciones del trasplante hematopoyético. En: Casado Flores JC, Serrano ASA, editores. *Urgencias y tratamiento del niño grave*. Second ed. Madrid: Ergon; 2007.
 36. Majhail NS, Parks K, Defor TE, Weisdorf DJ. Diffuse alveolar hemorrhage and infection-associated alveolar hemorrhage following hematopoietic stem cell transplantation: related and high-risk clinical syndromes. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2006;12:1038-46.
 37. Wang JY, Chang YL, Lee LN, Chen JH, Tang JL, Yang PC, et al. Diffuse pulmonary infiltrates after bone marrow transplantation: the role of open lung biopsy. *Ann Thorac Surg*. 2004;78:267-72.
 38. Efrati O, Sadeh-Gornik U, Modan-Moses D, Barak A, Szeinberg A, Vardi A, et al. Flexible bronchoscopy and bronchoalveolar lavage in pediatric patients with lung disease. *Pediatr Crit Care Med*. 2009;10:80-4.
 39. Schiller O, Schonfeld T, Yaniv I, Stein J, Kadmon G, Nahum E. Bi-level positive airway pressure ventilation in pediatric oncology patients with acute respiratory failure. *J Intensive Care Med*. 2009;24:383-8.
 40. Khurshid I, Anderson LC. Non-infectious pulmonary complications after bone marrow transplantation. *Postgrad Med J*. 2002;78:257-62.
 41. Maiolino A, Biasoli I, Lima J, Portugal AC, Pulcheri W, Nucci M. Engraftment syndrome following autologous hematopoietic stem cell transplantation: definition of diagnostic criteria. *Bone Marrow Transplant*. 2003;31:393-7.
 42. Mazzone P, Thomassen MJ, Kavuru M. Our new understanding of pulmonary alveolar proteinosis: what an internist needs to know. *Cleve Clin J Med*. 2001;68:977-8, 81-2, 84-5 passim.

43. Martin PL. To stop or not to stop: how much support should be provided to mechanically ventilated pediatric bone marrow and stem cell transplant patients? *Respir Care Clin N Am*. 2006;12:403–19.
44. Cerveri I, Fulgoni P, Giorgiani G, Zoia MC, Beccaria M, Tinelli C, et al. Lung function abnormalities after bone marrow transplantation in children: has the trend recently changed? *Chest*. 2001;120:1900–6.
45. Alvez F, Figueras C, Rosello E. Emerging invasive fungal infections. *An Pediatr (Barc)*. 2010;73:52, e1–e6.
46. Morrison VA. An overview of the management of infection and febrile neutropenia in patients with cancer. *Support Cancer Ther*. 2005;2:88–94.
47. Hakim H, Flynn PM, Knapp KM, Srivastava DK, Gaur AH. Etiology and clinical course of febrile neutropenia in children with cancer. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2009;31:623–9.
48. Hawkins J. Supportive care: managing febrile neutropenia. *Paediatr Nurs*. 2009;21:33–7.
49. Paulus S, Dobson S. Febrile neutropenia in children with cancer. *Adv Exp Med Biol*. 2009;634:185–204.
50. Slobbe L, Waal L, Jongman LR, Lugtenburg PJ, Rijnders BJ. Three-day treatment with imipenem for unexplained fever during prolonged neutropaenia in haematology patients receiving fluoroquinolone and fluconazole prophylaxis: a prospective observational safety study. *Eur J Cancer*. 2009;45:2810–7.
51. Allinson K, Kolve H, Gumbinger HG, Vormoor HJ, Ehlert K, Groll AH. Secondary antifungal prophylaxis in paediatric allogeneic haematopoietic stem cell recipients. *J Antimicrob Chemother*. 2008;61:734–42.
52. Kontoyiannis DP. Antifungal prophylaxis in hematopoietic stem cell transplant recipients: the unfinished tale of imperfect success. *Bone Marrow Transplant*. 2011;46:165–73.
53. Ramos ES, Lima CM, Schechtman RC, Trope BM, Carneiro S. Superficial mycoses in immunodepressed patients (AIDS). *Clin Dermatol*. 2010;28:217–25.
54. Naggie S, Perfect JR. Molds: hyalohyphomycosis, phaeohyphomycosis, and zygomycosis. *Clin Chest Med*. 2009;30:337–53, vii–viii.
55. Seidel MG, Peters C, Wacker A, Northoff H, Moog R, Boehme A, et al. Randomized phase III study of granulocyte transfusions in neutropenic patients. *Bone Marrow Transplant*. 2008;42:679–84.
56. Chen SC, Playford EG, Sorrell TC. Antifungal therapy in invasive fungal infections. *Curr Opin Pharmacol*. 2010;10:522–30.
57. Finquelievich J. Specific antifungal treatment in patients with neutropenia and fever: current status of the fungicidal activity of caspofungin. *Drugs Today (Barc)*. 2010;46 Suppl C:21–5.
58. Sparrelid E, Ljungman P, Ekelof-Andstrom E, Aschan J, Ringdén O, Winiarski J, et al. Ribavirin therapy in bone marrow transplant recipients with viral respiratory tract infections. *Bone Marrow Transplant*. 1997;19:905–8.