

Infiltrados parahiliares simétricos, tos y disnea

Horacio Giraldo Estrada, M.D.*; Héctor Escalante, M.D.**

Paciente de 38 años de edad, sexo femenino, quien consulta por presentar disnea de medianos esfuerzos, tos seca y dolor opresivo retroesternal de dos semanas de evolución. Cinco meses antes se le había hecho diagnóstico de Linfoma Hodgkin, tratado con quimioterapia ABVD y radioterapia de manto, tratamiento que finalizó dos meses y un mes antes de la consulta, respectivamente. La paciente se desempeña como médica radióloga, sin antecedentes de tabaquismo ni de enfermedad pulmonar previa. Al examen físico se encontraba taquipneica, sin otros signos de dificultad respiratoria, afebril, y con disminución generalizada de los ruidos respiratorios a la auscultación. No había otros hallazgos significativos al examen clínico. Los Rx tórax demostraron infiltrados parahiliares y paramediastinales bilaterales de bordes bien definidos que sobrepasaban los límites de las cisuras, y compromiso por infiltrados mixtos en los lóbulos superiores, hallazgos corroborados por la TAC (Figura 1).

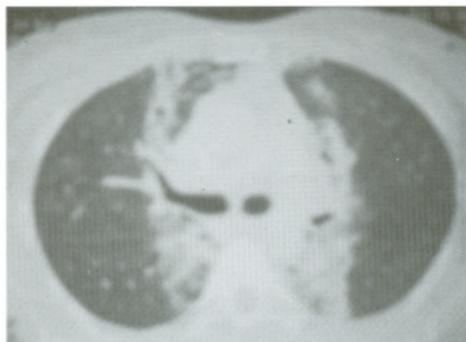
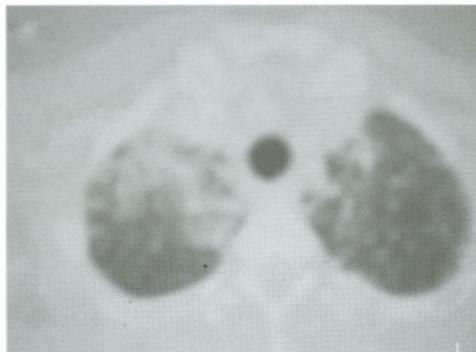


Figura 1. TAC de tórax que demuestra infiltrados que siguen el campo de irradiación.

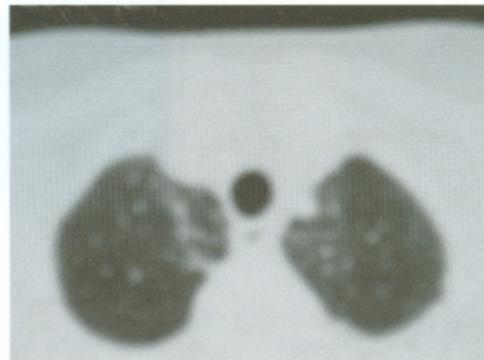
La curva flujo volumen y los volúmenes pulmonares demostraron alteración restrictiva moderada. La difusión de monóxido de carbono (D_LCO) evidenció severa disminución en términos absolutos y moderada disminución de la D_LCO/VA (Tabla 1). La oximetría de pulso al aire ambiente fue de 91% en reposo y 74% posterior a la caminata de seis minutos, a la altura de Bogotá.

Se inició tratamiento con Deflazacort 60 mg./día, como prueba terapéutica, sin realizar biopsia pulmonar diagnóstica, y se adicionó Formoterol inhalado como tratamiento sintomático de la tos.

EVOLUCIÓN

Se consideró que este caso se trataba de una neumonitis por radiación debido a la aparición de los síntomas cuatro semanas después de la finalización de la radioterapia y la presentación radiológica y escanográfica típica. Aunque existía la posibilidad de infección oportunistas, esta probabilidad era baja debido a la ausencia de fiebre, el cuadro hemático normal y la finalización de la quimioterapia dos meses atrás.

La paciente presentó mejoría rápida y significativa de los síntomas en las siguientes 48 horas al inicio del esteroide, presentando resolución completa de los síntomas, mejoría radiológica y de las pruebas de función pulmonar al mes de tratamiento (Tabla 1 y Figura 2).



* Médico Internista Neumólogo, Clínica del Country y Clínica Reina Sofía.

** Médico Internista Neumólogo, Hospital Central de la Policía y Clínica Reina Sofía.

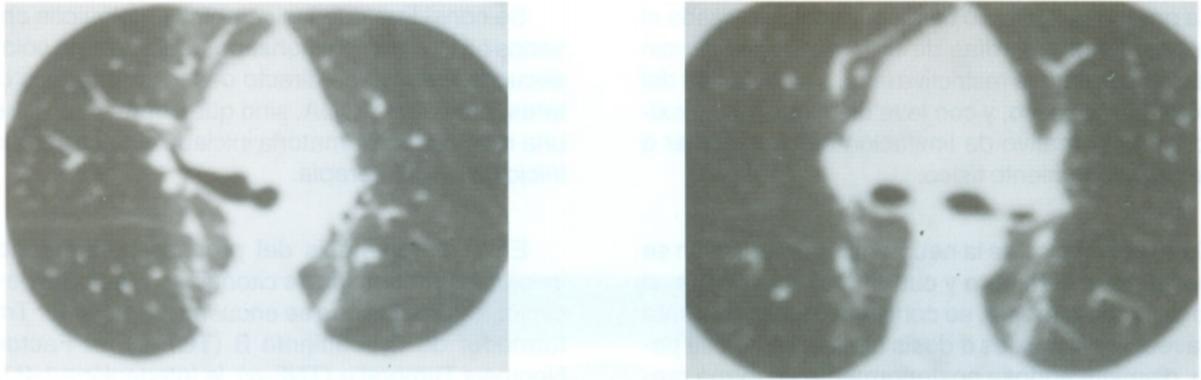


Figura 2. Mejoría casi total de los infiltrados pulmonares.

Tabla 1. Pruebas de Función Pulmonar iniciales y al mes de tratamiento.

CURVA FLUJO VOLÚMEN	INICIAL			30 DIAS DE TRATAMIENTO	
	18 de julio de 2003			19 de Agosto de 2003	
	PRED.	MED	%	MED	%
CVF I	3.54	1.58	44	2.74	77
VEF1 I	2.99	1.44	48	2.57	86
VEF1/CVF %	84	91		94	
FEF 25/75 l/sec	3.43	2.21	64	3.09	90
FEF 75% l/sec	1.24	0.94	75	2.16	174
PEF l/sec	6.28	4.54	72	4.57	73
VOLÚMENES PULMONARES					
CPT I	5.02	3.44	68	4.13	82
VC I	3.54	1.58	44	2.74	77
CI I	2.34	0.83	35	1.75	75
CFR I	2.77	2.61	94	2.38	86
VRE I	1.17	0.58	50	0.67	57
VR I	1.53	1.86	121	1.39	90
VR/CPT %	30	54		34	
DIFUSIÓN					
D LCO					
Ml/mm Hg/min	27.6	9.9	36	17.3	62
VA					
Litros	4.90	2.79	57	3.55	72
D _L CO/VA					
Ml/mm Hg/min	5.63	3.56	63	4.86	86

La prueba de ejercicio cardiopulmonar realizada al completar los treinta días de tratamiento, evidenció limitación ventilatoria restrictiva leve, sin alteración del intercambio gaseoso, y con leve disminución del oxígeno latido indicativo de limitación cardiovascular o desacondicionamiento físico.

Dado que el pico de la neumonitis por radiación se presenta entre el tercero y cuarto mes en relación al inicio de la radioterapia, se consideró que la paciente debía recibir esteroides a dosis altas durante ese período, disminuyéndose posteriormente en forma gradual los esteroides, bajo seguimiento clínico estricto, ya que se describen exacerbaciones de la enfermedad durante el período de retiro del medicamento.

La escanografía de control realizada al completar los tres meses de tratamiento demostró mejoría notable de los infiltrados localizados en los lóbulos superiores persistiendo sólo escasos infiltrados residuales en dicha localización y parahiliares bilaterales, sin observarse vidrio esmerilado, derrame pleural u otra alteración (Figura 2).

DISCUSIÓN

Los cambios en la función pulmonar posterior a la radioterapia son bien conocidos y constituyen uno de los factores limitantes para la administración de la misma. La neumonitis post-radiación es un signo de toxicidad subaguda, que se presenta luego de la sexta semana de inicio de la radioterapia, habitualmente en los tres meses siguientes al inicio de la misma y se caracteriza por la aparición de infiltrados en las áreas sometidas a radioterapia asociados a síntomas de disnea, fiebre y tos.

Neumonitis significativa se estima que ocurre en 5 a 10% de los pacientes que sólo reciben radioterapia, pero puede alcanzar una incidencia de hasta 50% en los casos que reciben quimioterapia y radioterapia simultáneamente. Habitualmente el daño pulmonar por radiación se presenta en pacientes que reciben radioterapia para los tumores sólidos del tórax, particularmente cáncer de pulmón, carcinoma de seno y esófago, así como en los pacientes que reciben radioterapia corporal total como parte del manejo del trasplante de médula ósea y radioterapia de manto en el manejo del Linfoma, ya que este último tipo de terapia involucra campos que incluyen las regiones cervical, supra e infraclavicular, axilar, mediastinal e hilar, debiéndose emplear escudos protectores para evitar daños sobre la laringe, el corazón, la médula espinal y el parénquima pulmonar (1,2,10).

Se considera que los cambios patológicos observados en la injuria pulmonar por radiación, no sólo son secundarios al daño directo de las membranas celulares, proteínas y DNA, sino que además se deben a una respuesta inflamatoria iniciada al poco tiempo de inicio de la radioterapia.

En la patogénesis del proceso inflamatorio se involucra la liberación de citoquinas y factores de crecimiento entre los que se encuentran, el Factor Transformador de Crecimiento β (TGF- β), el Factor de Necrosis Tumoral α (TNF- α), la Interleukina 1- β (IL1- β) y la Molécula 1 de Adhesión Intercelular (ICAM-1). Los Rayos gamma (γ) también pueden producir lesión tisular a través de la liberación de radicales libres de oxígeno, ya sea mediante la ruptura de macromoléculas con los consiguientes cambios biofísicos secundarios, pérdidas capilares y muerte celular prematura en un proceso denominado necrobiosis, o por la generación de alteraciones o rupturas del DNA, desencadenándose alteración de las mitosis y muerte celular (1,2). El proceso inflamatorio descrito puede desencadenar alteraciones de la vía aérea consistentes en daño epitelial, mayor permeabilidad de la mucosa a irritantes, mayor sensibilidad de los receptores y consecuentemente aumento de la hiperreactividad bronquial no específica, y disfunción de la vía aérea.

En la espirometría y en las pruebas de bronco provocación estas alteraciones se caracterizan por ausencia de mejoría significativa en el VEF₁, con el broncodilatador, e hiperreactividad de las vías aéreas centrales en el 62% de los pacientes manifiesta por la disminución de la PD20 para el Flujo Inspiratorio Máximo (MIF 50) en el primer mes de tratamiento e hiperreactividad bronquial en el 46% de los pacientes dada por disminución de la PD20 para el VEF₁, entre el 1° y 6° meses de la terapia. Estas alteraciones en la mayor parte de los casos son transitorias y se resuelven en los meses siguientes debido a la resolución de la inflamación y a la reparación de la mucosa cuyo epitelio tiene un tiempo de doblaje de 1-3 semanas, indicando que las alteraciones se deben más a hiperreactividad que a alteraciones persistentes del calibre de las vías aéreas. Alrededor del 20% de los pacientes presentan alteraciones persistentes en las pruebas de hiperreactividad bronquial, como consecuencia de un proceso de remodelación bronquial asociado a los procesos de fibrosis o a un sustrato alérgico independiente de la enfermedad de base. Clínicamente estas alteraciones son responsables de los síntomas tempranos de disnea y tos observados inmediatamente posterior al inicio de la radioterapia y se estudian más apropiadamente, de acuerdo a las consideraciones

anteriores, por las pruebas de broncoprovocación con Metacolina.

En relación a la lesión pulmonar propiamente dicha, ésta se puede categorizar como injuria pulmonar por radiación cuando se presentan infiltrados dentro del campo de aplicación de la radioterapia durante los seis meses siguientes al inicio de la misma, no pudiéndose explicar los infiltrados por la presencia de otros procesos patológicos, o como neumonitis post-radiación cuando la presencia de las anomalías radiológicas se acompaña de síntomas como fiebre, disnea y tos (1,2,10,11).

Entre los factores de riesgo para el desarrollo de neumonitis por radiación se incluyen:

1. *El tipo de exposición a la radiación:* dosis total, la dosis fraccional o diaria y tiempo de exposición. Dosis menores a 2000 CGY frecuentemente no se asocian a neumonitis por radiación, mientras que casi invariablemente el 100% de los pacientes que reciben dosis superiores a 4000 CGY la presentan.

2. *Quimioterapia concomitantemente con radioterapia:* particularmente con medicamentos con potencial de producir injuria oxidativa como la Bleomicina.

3. *Proporción o cantidad de tejido pulmonar irradiado.*

La injuria pulmonar por radiación tiene tres fases, cada una de ellas con características patológicas bien definidas, de cuyo reconocimiento depende un adecuado enfoque diagnóstico y terapéutico. Estas fases son:

1. *Fase temprana o aguda.* Se presenta entre el primero y segundo mes, y se caracteriza por la presencia de daño alveolar difuso, lesión de los neumocitos tipo 1 que ocasiona necrosis y formación de membranas hialinas, hiperplasia de los neumocitos tipo 2 que característicamente tienen un núcleo hiperromático y pleomórfico, lesión del epitelio y de las glándulas mucosas bronquiales. Hay incremento de los macrófagos alveolares y escaso exudado inflamatorio. Existe daño vascular, congestión y edema.

2. *Fase intermedia o subaguda.* Se presenta entre el segundo y noveno mes y se caracteriza por obstrucción capilar, proliferación de fibroblastos y linfocitos a nivel intersticial. Puede resolver espontá-

neamente en casos leves o evolucionar a la siguiente fase en casos de mayor severidad.

3. *Fase tardía.* Se caracteriza por la aparición de fibrosis pulmonar y esclerosis capilar. Se caracteriza por la formación de placas en la íntima, hiperplasia de la muscular propia, hialinización de las arteriolas, calcificación de la media y metaplasia escamosa del epitelio.

Manifestaciones poco usuales de la injuria pulmonar por radiación son la presentación como una neumonitis de hipersensibilidad, existiendo además descripciones de Bronquiolitis Obliterante con Neumonía Organizativa (BOOP) (6).

Clínicamente, y como se explicó anteriormente al inicio de la radioterapia, la mayor parte de los pacientes presentan síntomas de hiperreactividad bronquial particularmente tos, que incluso puede preceder al desarrollo de esofagitis. Los pacientes que no desarrollan este tipo de síntomas pueden permanecer asintomáticos por 6-12 semanas, tiempo para el cual habitualmente se presentan los síntomas relacionados con la neumonitis por radiación, disnea, taquipnea y fiebre. En algunos casos, y de acuerdo a la severidad del compromiso, la disnea puede ser progresiva y severa, evolucionar a insuficiencia respiratoria y muerte, o persistir en forma indefinida debido a la presencia de fibrosis pulmonar que se desarrolla entre los 6 y 24 meses de inicio del tratamiento, permaneciendo posteriormente estable, si no se producen exposiciones adicionales a los factores desencadenantes o de riesgo ya mencionados.

El examen físico habitualmente es normal, pudiéndose encontrar ocasionalmente estertores, signos de consolidación o frote pleural. No se encuentra hipocratismo digital, al contrario de las formas de fibrosis pulmonar idiopática.

Entre los hallazgos de laboratorio se pueden encontrar leucocitosis leve, aumento de la VSG y de la LDH. Se puede realizar una cuantificación de la Enzima Convertidora de Angiotensina (ECA). Los niveles de la ECA se caracterizan por una disminución temprana y transitoria durante el primer mes de la radioterapia como signo de lesión endotelial y un ligero aumento tardío en un grupo pequeño de pacientes, al año de la aplicación de la radioterapia como signo de la activación de macrófagos, y la presencia de inflamación y fibrosis. Estudios experimentales que cuantifican los niveles de diferentes citoquinas, indican que algunas de ellas, pueden ser utilizadas como marca-

dores tempranos de la presencia de la injuria pulmonar por radiación (9).

Los hallazgos radiológicos varían de acuerdo a la fase de la neumonitis por radiación en la que se encuentre el paciente, y usualmente se presentan entre uno y tres meses después de iniciado el tratamiento. Las áreas afectadas se caracterizan por opacidades en vidrio esmerilado (aumento de la opacidad pulmonar con permanencia de la visualización de los vasos pulmonares), infiltrados pulmonares con márgenes que siguen o corresponden a los bordes del portal de radiación, sobrepasando o no respetando las cisuras pulmonares. La extensión de los infiltrados por fuera de la zona afectada directamente por la radiación es rara. Tardíamente en las radiografías se pueden encontrar hallazgos correspondientes a la fibrosis pulmonar con retracción significativa y pérdida de volumen de las zonas afectadas. Menos frecuentemente se puede encontrar la presencia de derrame pleural y neumotórax espontáneo. De acuerdo a Morgan, la neumonitis post-radiación se puede clasificar como clásica cuando compromete especialmente los campos afectados por la radiación y como esporádica cuando los infiltrados se presentan por fuera de los mismos.

La resonancia magnética con contraste con Gadolinio-DTPA ha demostrado en algunos estudios ser útil en la diferenciación de la fase de la neumonitis por radiación en la que se encuentre el paciente. En las fases tempranas y agudas hay aumento del realce en los primeros dos meses, mientras que en las fases tardías no hay este realce, pero se presenta aumento del mismo durante la fase de redistribución (4).

La difusión de monóxido de carbono (D_LCO) se encuentra disminuida en los primeros seis meses que siguen al inicio de la radioterapia debido a la esclerosis capilar y disminución de la perfusión en las zonas afectadas, presentando posteriormente recuperación gradual.

El diagnóstico diferencial puede ser difícil debido al estado de inmunosupresión de los pacientes. Se debe descartar la presencia de infecciones oportunistas tipo *Pneumocystis carinii*, especialmente en pacientes que se encuentran recibiendo quimioterapia con compromiso parenquimatoso con infiltrados pulmonares por la enfermedad de base.

La injuria pulmonar por radiación tiene por terapéutica fundamental a los esteroides. Aunque la respuesta a los esteroides es buena, no existen estudios con-

trolados que soporten su uso. Entre más temprana sea la administración de este tipo de medicamentos, mayores son los beneficios para los pacientes. Sin embargo, aunque han demostrado ser efectivos y la administración temprana es beneficiosa, no hay pruebas de que los pacientes se beneficien de su uso profiláctico. La dosis recomendada de Prednisona es de 1 mg/kg/día. Se debe efectuar una disminución gradual de los esteroides bajo un seguimiento clínico estricto ya que se pueden presentar recaídas y agudizaciones de los síntomas, durante el retiro de los mismos.

Se han ensayado otras modalidades terapéuticas para el tratamiento de la neumonitis por radiación. Algunos autores proponen el uso de anticoagulación, ya que como se explicó, se presenta inicialmente oclusión y trombosis vascular; sin embargo, no existen estudios controlados que demuestren su efectividad. Se han utilizado los inhibidores de la ECA y los bloqueadores de los receptores de Angiotensina tipo I como terapia de protección en pacientes con injuria pulmonar por radiación. A este respecto, en un estudio experimental en ratas la administración de IECA fue efectiva en la prevención de la injuria pulmonar, postulándose que el efecto protector pudiera deberse a la acción de la droga o las propiedades antioxidantes y de inhibición de proteasas dependientes de uno de sus radicales (3). Los bloqueadores de receptores de Angiotensina fueron igualmente efectivos que los IECA, al parecer por un efecto modulador en la síntesis de colágeno (3). En un estudio en pacientes con cáncer pulmonar en tratamiento con radioterapia y recibiendo o no IECA para el manejo de hipertensión arterial, no se observaron diferencias significativas en la incidencia de neumonitis, sugiriéndose que a las dosis habituales indicadas para el tratamiento de la hipertensión arterial, los IECA no parecen disminuir la incidencia de la injuria pulmonar por radiación (5).

La terapia hiperbárica de oxígeno se ha empleado en el tratamiento de las lesiones óseas y de tejidos blandos de presentación tardía mediadas por radiación. Esta modalidad terapéutica se encuentra aún en estudio para el manejo de lesiones cerebrales mediadas por este tipo de terapia (8), pero no parece efectivo a nivel pulmonar, ya que como se explicó, parte del daño de la radiación a nivel pulmonar, se debe a la presencia de radicales libres de oxígeno.

BIBLIOGRAFÍA

1. Shannon VR, Price KJ. The cancer patient. Pulmonary complications of cancer therapy. *Anesthesiology Clinics of North America*. 1998; 16 (3): 563-586.

2. Movsas B, Raffin TA, Epstein AH, Link Jr CJ. Pulmonary Radiation Injury. *Chest*. 1997; 111(4): 1061-1076.
3. Molteni A, Moulder JE, Cohen EF, Ward WF, Fish BL, Taylor JM, Wolfe LF, Brizio-Molteni L, Veno P. Control of radiation-induced pneumopathy and lung fibrosis by angiotensin-converting enzyme inhibitors and an angiotensin II type 1 receptor blocker. *International Journal of Radiation Biology*. 2000; 76(4): 523-32.
4. Ogasawara N, Suga K, Karino Y, Matsunaga N. Perfusion characteristics of radiation-injured lung on Gd-DTPA-enhanced dynamic magnetic resonance imaging. *Investigative Radiology*. 2002; 37(8): 448-57.
5. Wang LW, Fu XL, Clough R, Sibley G, Fan M, Bentel GC, Marks LB, Anscher MS. Can angiotensin-converting enzyme inhibitors protect against symptomatic radiation pneumonitis?. *Radiation Research*. 2000; 153(4): 405-10.
6. Ishimatsu Y, Iwashita T, Kaida H, Shikuwa C, Matsubara Y, Yoshinaga M, Kadota J, Kohno S. A case of radiation lung injury with characteristics of bronchiolitis obliterans organizing pneumonia after radiation therapy for breast carcinoma. *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi*. 2000; 38(8): 610-4.
7. Correa PD, Sharma V, Rangarajan V, Sunder S, Dinshaw KA. Can (99m)Tc-DTPA aerosol scanning predict radiation pneumonitis?. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. 2003; 56(2): 367-74.
8. Feldmeier JJ, Hampson NB. A systematic review of the literature reporting the application of hyperbaric oxygen prevention and treatment of delayed radiation injuries: an evidence based approach. *Undersea and Hyperbaric Medicine*. 2002; 29(1): 4-30.
9. Chen Y, Williams J, Ding I, Hernady E, Liu W, Smudzin T, Finkelstein JN, Rubin P, Okunieff P. Radiation pneumonitis and early circulatory cytokine markers. *Seminars in Radiation Oncology*. 2002; 12(1 Suppl 1): 26-33.
10. Murray and Nadel. *Complications of radiation therapy. Textbook of Respiratory Medicine*, 3rd ed. 2000. W:B Saunders Company.
11. Goldman, Cecil. *Radiation lung injury. Textbook of Medicine*, 21st ed. 2000. W.B. Saunders Company.