

Fase fibroproliferativa en S.D.R.A.

Guillermo Ortiz, MD*

RESUMEN

El SDRA del adulto es una entidad caracterizada por un compromiso difuso de las superficies epiteliales y endoteliales del pulmón, mediado por gran cantidad de citoquinas, que puede finalizar en falla respiratoria como consecuencia de un proceso de fibroproliferación originado a partir de los miofibroblastos activados del intersticio, los cuales pueden alcanzar la luz alveolar gracias a la solución de continuidad en la membrana basal, produciendo una matriz que se colorea para fibronectina y colágeno III.

La progresión hacia el estado de fibroproliferación se caracteriza funcionalmente por un fracaso por parte de la Peep para mejorar la oxigenación, por una distensibilidad disminuída y por un aumento en la resistencia vascular; clínicamente el cuadro puede simular una neumonía nosocomial. Un aumento en el recuento de neutrófilos del lavado bronquioloalveolar caracteriza el curso temprano del SDRA, recuento que de permanecer elevado en la primera o segunda semana que sigue al evento, se asocia con pobre pronóstico. En cuanto al tratamiento, estudios preliminares sugieren que los esteroides podrían intervenir en el proceso de fibroproliferación, guardando relación con el pronóstico.

Palabras clave: SDRA, fibroproliferación, esteroides.

Fase fibroproliferativa en S.D.R.A. Rev Colomb Neumol 2000;12:28-32

INTRODUCCIÓN

El S.D.R.A o síndrome de dificultad respiratoria del adulto es una entidad clínica y fisiopatológica caracterizada por un compromiso agudo y difuso de las superficies epiteliales y endoteliales del pulmón que llevan a los pacientes a falla respiratoria. El término S.D.R.A tardío se refiere a la fase clínica en que el pulmón intenta reparar el daño inicial o persistente en la superficie endotelial y epitelial del pulmón. La correspondiente fase histológica es denominada, "fase fibroproliferativa" la cual puede conducir al pulmón a una fibrosis extensa¹.

El lapso de tiempo escogido de manera arbitraria que divide el S.D.R.A temprano del tardío ha sido de 72 horas^{1,2} la mortalidad de los pacientes durante la fase tardía del S.D.R.A se relaciona de manera directa o indirecta con la fibroproliferación³, dado que la mayor parte de las alternativas terapéuticas en el tratamiento de la fase aguda del S.D.R.A no han sido exitosas, el interés se ha

SUMMARY

The SDRA in the adult is an entity characterized by a diffused predicament of the epithelial and endothelial surfaces of the lung, mediated by a large amount of cytokines, which can result in respiratory failure. This results as a consequence of a process of fibroproliferation originated from the activated miofibroblasts of the interstice, that which can reach the alveolar space thanks to the continuity solution in the basal membrane, producing a matrix that colors for fibronectin and collagen III.

The progression toward a state of fibroproliferation is characterized functionally by failure of the Peep to improve the oxygenation, by a low distensibility and by an augment in vascular resistance; clinically it could resemble nosocomial pneumonia. An increase in the neutrophil count from the bronchial alveolar lavage characterizes the early onset of SDRA, a count which should stay elevated in the first or second week following the event, it is associated with a poor prognosis. In regards to the treatment, preliminary studies suggest that steroids can intervene in the process of fibroproliferation, staying in accordance with the prognosis.

Key words: SDRA, fibroproliferation, steroids.

Fibroproliferative phase in SDRA. Rev Colomb Neumol 2000;12:28-32

desplazado actualmente hacia modalidades terapéuticas que puedan inhibir la progresión de la fibrosis.

FISIOPATOLOGÍA

La presencia de una gran cantidad de mediadores inflamatorios en la circulación sistémica y en el microambiente alveolar dan lugar a que se genere una compleja cascada de eventos que finalizarán con la injuria pulmonar aguda⁴. Las citoquinas son mediadores proteicos solubles secretados por células (efector) específicas que tienen como función primaria la habilidad de modificar el comportamiento de las célula vecinas. En el S.D.R.A., la mayor parte de las citoquinas son producidas por células normalmente presentes en el pulmón (macrófagos alveolares, neumocitos, células endoteliales, etc)⁵, el papel de las citoquinas en las enfermedades pulmonares es cada día más conocido. Citoquinas inflamatorias, como son el caso del factor de necrosis tumoral y las interleuquinas

* Coordinador Unidad de Cuidados Intensivos. Hospital Santa Clara. E-mail Guillermo@hotmail.com

IL 1,6 y 8 se han encontrado en grandes concentraciones en las fases tempranas y tardías del S.D.R.A.^{2,6,7,8}.

Se han formulado hipótesis en torno a que la excesiva fibroproliferación en el S.D.R.A es el resultado de la injuria persistente⁹. Datos recientes sugieren que el pronóstico de los pacientes con S.D.R.A tardío está cercanamente relacionado con un aumento persistente de las citoquinas inflamatorias en el pulmón y en la circulación sistémica^{10,11}. Esta inflamación persistente establece una respuesta inflamatoria crónica inespecífica que se caracteriza por la infiltración de células mononucleares, proliferación de fibroblastos y fibrosis. Los efectos de las citoquinas inflamatorias varían con el tiempo; en las fases tempranas de S.D.R.A., su acción es ejercida sobre un parenquima pulmonar normal, llevando a un aumento de la permeabilidad endotelial y epitelial; los efectos de estas mismas citoquinas sobre una arquitectura anormal llevan a la fibroproliferación⁹.

El elemento clave en la evolución hacia la fibroproliferación es la integridad de la membrana basal endotelial y epitelial. La presencia de una membrana basal intacta es esencial para la adecuada reparación de un pulmón lesionado⁹. La habilidad para reparar la membrana basal es una resultante de la severidad del daño inicial y/o la injuria persistente, los cuales perpetúan el proceso reparativo y lo tornan inefectivo⁹. En los pacientes con S.D.R.A que han fallecido, se ha demostrado en lavados broncoalveolares y en el suero, el aumento persistente de componentes de la matriz extracelular, indicando un proceso de fibrogenesis^{12,13,14}.

HISTOLOGÍA

El cuadro morfológico normalmente visto en el S.D.R.A corresponde al "daño alveolar difuso", esta apariencia histológica es temporal y puede ser dividida en tres fases que se interrelacionan y se superponen. Estas son, la fase exudativa del edema y hemorragia, la fase proliferativa de organización y reparación y por último, la fase fibrotica¹⁵. La fase tardía (proliferativa y fibrótica) es una reacción proliferativa estereotipada que se caracteriza por el reemplazo de las células epiteliales dañadas y la acumulación de células mesenquimatosas y sus productos en los espacios aéreos¹⁵. En una minoría de pacientes se observa una rápida progresión a una fibrosis pulmonar que conduce a la muerte por falla respiratoria³.

La fibroproliferación es un proceso difuso, como lo han mostrado los estudios con TAC de alta resolución, la inspección durante la cirugía y los análisis microscópicos de diferente lóbulos pulmonares¹⁶. Sin embargo existe cierta heterogeneidad regional y ocasionalmente se encuentran áreas de parenquima pulmonar normal¹⁷. Las soluciones de continuidad focales en la membrana basal permiten la comunicación directa entre el intersticio y el espacio aéreo¹⁸. Los miofibroblastos activados del intersticio migran hacia el alveolo en respuesta a señales quimiotácticas y se adhieren a la superficie luminal de la membrana basal dañada¹⁸. La fibronectina y el factor de crecimiento derivado de las plaquetas que tiene gran actividad quimiotáctica para los miofibroblastos han sido encontrados en los espacios aéreos de pacientes con S.D.R.A tardío¹⁸.

Estudios inmunohistoquímicos han demostrado que casi todos los miofibroblastos que se encuentran en el alveolo se tiñen intensamente para procólgeno III y la matriz recientemente producida se colorea para fibronectina y colágeno III, mientras que los miofibroblastos que se encuentran presentes en el intersticio no están secretando activamente colágeno mientras no migren hacia los alveolos¹⁸. Varios factores solubles presentes en los procesos inflamatorios, como es el caso del factor de necrosis tumoral y la interleuquina -1, pueden inducir, por parte de las células parenquimatosas, la liberación de factores de crecimiento para células mesenquimales¹⁹.

El grado de fibroproliferación en las primeras 2 semanas no predice la función pulmonar tardía entre los pacientes que sobreviven a un S.D.R.A²⁰, sin embargo se han descrito casos fatales en los cuales el contenido de colágeno de los pulmones aumenta hasta tres veces durante las primeras dos semanas, con el posterior desarrollo de fibrosis pulmonar¹⁷.

CUADRO CLÍNICO

En pacientes con S.D.R.A se han descrito múltiples factores predictores de pronóstico. La gran heterogeneidad de esta enfermedad, así como diferencias en las definiciones, en la población de pacientes estudiados y en los modos de tratamiento, ha traído como consecuencia algunas discrepancias entre los estudios. La intensidad de el daño pulmonar agudo ha sido encontrada como

predictor de mal pronóstico²¹. Otros autores sin embargo no han podido encontrar relación entre el compromiso pulmonar agudo y el resultado final²²⁻²³. El punto que parece estar más claro es que aunque la mortalidad temprana se asocia al pronóstico de la enfermedad que causó el S.D.R.A¹, la mortalidad tardía esta relacionada de manera directa o indirecta con la fibroproliferación²⁴.

La progresión del S.D.R.A hacia un estado de fibroproliferación se caracteriza clínicamente por un fracaso por parte de la presión positiva al final de la espiración (Peep) para mejorar la oxigenación, una disminución de la distensibilidad pulmonar, y un aumento en la resistencia vascular pulmonar, sumados todo ello a un empeoramiento del infiltrado de ocupación alveolar en la placa de tórax²³. Esta progresión dentro de la fase fibroproliferativa se caracteriza desde el punto de vista biológico, por la evidencia observada en muestras de laboratorio, consistente en un aumento de componentes de la matriz extracelular en el suero y en el lavado broncoalveolar (marcadores de síntesis de colágeno)¹⁴.

De manera directa la fibroproliferación puede progresar a fibrosis extensa con hipoxemia refractaria y/o hipercarbia, las cuales han sido implicadas como causa de muerte en el 15% al 40% de los pacientes con S.D.R.A¹⁷; de manera indirecta, la fibroproliferación causa dependencia de la ventilación mecánica y compromete los mecanismos de defensa pulmonar, favoreciendo la aparición de neumonía. La mayoría de las muertes que se suceden durante la fase tardía de el S.D.R.A están relacionadas con procesos sépticos los cuales complican el curso de los pacientes entre un 40%-90%¹.

Hallazgos recientes muestran como la fibroproliferación es clínicamente indistinguible de una neumonía nosocomial. La fiebre y la leucocitosis están invariablemente presentes en ambas entidades²⁵⁻²⁶, lo cual obliga a tener criterios histológicos muy estrictos para su diferenciación. El origen de la fiebre parece deberse a una estimulación hipotalámica a partir de citoquinas liberadas por el pulmón (IL-1, IL-6, factor de necrosis tumoral), como respuesta al proceso inflamatorio de este órgano. La persistencia de un aumento en las concentraciones séricas de citoquinas en los paciente con S.D.R.A que no sobrevivieron, sugiere el origen pulmonar de estas sustancias, abriendo un interesante campo para investigaciones futuras.

CAMBIOS FISIOLÓGICOS

La progresión de la fibroproliferación se caracteriza por una disminución de la distensibilidad estática, un aumento del espacio muerto y una incapacidad de obtener un reclutamiento alveolar con la PEEP²⁷⁻²⁸. En las fases tempranas del S.D.R.A., la curva presión volumen tiene un contorno bifásico, caracterizado por la presencia de un punto de inflexión en el asa ascendente y una marcada histeresis, estas características se pierden durante la evolución del S.D.R.A. El punto de inflexión se presenta al momento en que se realiza la apertura de unidades respiratorias previamente cerradas. En estados tardíos la presencia de fibroproliferación dentro de los espacios aéreos transforma estas unidades funcionales en sitios inefectivos para el intercambio gaseoso²⁹⁻³⁰.

Dada su alta capacidad para el reclutamiento vascular, el lecho vascular pulmonar muestra alta capacitancia y baja presión, lo cual impide el aumento de la resistencia vascular pulmonar en S.D.R.A. tardío. Ahora bien, ya que el proceso de fibroproliferación se asocia a remodelación del lumen de las arterias pulmonares la capacidad vascular pulmonar se ve severamente disminuida con aumentos leves del flujo³¹. El grado de hipertensión pulmonar refleja la severidad del S.D.R.A.

EVALUACIÓN DIAGNÓSTICA

Lavado broncoalveolar: El lavado broncoalveolar se refiere a un procedimiento diagnóstico y terapéutico consistente en la instilación y aspiración secuencial de una solución fisiológica (usualmente 100cc-200cc) a través de un fibrobroncoscopio acuñado en la vía aérea³². Con el lavado broncoalveolar se logra un complejo intercambio entre el segmento pulmonar lavado, el intersticio y la circulación pulmonar. En el curso temprano del S.D.R.A el lavado broncoalveolar se caracteriza por un aumento en la concentración de neutrofilos, el cual se correlaciona de manera directa con la severidad en la alteración del intercambio gaseoso, el grado de aumento de permeabilidad a las proteínas y la concentración de IL-8 en el lavado broncoalveolar³³.

La persistencia de un recuento aumentado de neutrofilos en el lavado broncoalveolar durante los días 7 y 14 del S.D.R.A se asocia a un pronóstico

pobre; por el contrario la resolución y la mejoría se ve acompañada por una dramática disminución del recuento neutrofílico, con un aumento en el número de macrófagos³³. Durante la progresión de la fibroproliferación, dado el aumento de la permeabilidad vascular y epitelial, se favorece el paso de elementos formes como los neutrofilos y los glóbulos rojos del compartimiento intravascular al espacio aéreo alveolar a través de la succión negativa que se ejerce durante el lavado broncoalveolar.

La placa simple de tórax es un componente integral de la monitoria diaria de un paciente con S.D.R.A en la unidad de cuidados intensivos; algunos grupos han informado que la contraparte radiológica de la fase de fibroproliferación se caracteriza por la presencia de infiltrados alveolares difusos, menos pronunciados que la consolidación que se observa en las fases tempranas del S.D.R.A, con la asociación de infiltrados de tipo intersticial. Vale la pena aclarar que ningún patrón radiológico identifica una neumonía nosocomial en un paciente con S.D.R.A en fase fibroproliferativa y fiebre³⁴.

En un estudio publicado por el Dr Meduri³⁵ en el cual se pretendía de manera prospectiva investigar la causa de fiebre en 20 pacientes con S.D.R.A tardío, se encontró que la fibroproliferación (con diagnóstico histológico) fue la causa de fiebre en solamente 25% de los casos, en el resto de pacientes otras fuentes de infección pulmonar y extrapulmonar eran las responsables. Esto nos lleva a concluir que el diagnóstico rápido y correcto de las posibles fuentes de fiebre en estos pacientes disminuye la confusión diagnóstica y permite el uso racional de la antibioticoterapia.

ESTRATEGIAS DE TRATAMIENTO

La intervención terapéutica en el S.D.R.A, tanto en fase temprana como en fase tardía, puede dividirse en aquellas modalidades que tienen como objetivo el soportar y sostener las funciones vitales, como es el caso de la ventilación mecánica, y aquellas dirigidas a resolver el proceso mismo.

Los corticosteroides han sido usados en la fase tardía del S.D.R.A con el objetivo de resolver o mejorar la fibroproliferación. Se han investigado los efectos de la terapia esteroidea en altas dosis (metilprednisolona 2-3mg/kg/día) en 25 pacientes con S.D.R.A tardío (promedio de ventilación mecánica 15 +/- 7 días) y fibroproliferación progresiva, caracterizada por empeoramiento en el inter-

cambio gaseoso y en la mecánica pulmonar; en todos los pacientes se realizaron los estudios necesarios para descartar infección y en 13 de ellos se confirmó el diagnóstico de fibroproliferación por biopsia abierta de pulmón; se observó una marcada mejoría desde el punto de vista de la oxigenación y de la mecánica pulmonar en 21 pacientes, con tasa de supervivencia de 86% en el grupo respondedor frente a 15% en el grupo que no respondió, a la terapia esteroidea, indicando que el pronóstico tiene relación con la resolución de la fase fibroproliferativa³⁶.

Los datos relacionados con el pronóstico del S.D.R.A tardío tienen una directa relación con los procesos de injuria y reparación durante el transcurso de la enfermedad; se cree que el insulto permanente torna el proceso de reparación inefectivo, causando una prolongación del tiempo que dura el paciente sometido a ventilación mecánica, aumentando así las probabilidades para el desarrollo de infecciones pulmonares y extra pulmonares. Estudios preliminares sugieren que los esteroides podrían intervenir en el proceso de fibroproliferación.

BIBLIOGRAFÍA

1. Montgomery AB, Stager MA, Carrico CJ et al: Causes of mortality in patients with the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1985; 132:485-9
2. Suter PM, Suter S, Girardin E, et al: High bronchoalveolar levels of tumor necrosis factor and its inhibitors, interleukin-1, interferon and elastase, in patients with adult respiratory distress syndrome after trauma, shock or sepsis. *Am Rev Respir Dis* 1992;145:1016-22
3. Snyder LS, Hertz MI, Harmon KR, et al: Failure of lung repair following acute lung injury, Regulation of the fibroproliferative response (Part 1). *Chest* 1990;98:733-8
4. Marks JD, Marks CB, Luce JM, et al: Plasma tumor necrosis factor in patients with septic shock. Mortality rate, incidence of adult respiratory distress syndrome, and effects of methylprednisolone administration. *Am. Rev. Respir Dis* 1990;141:94-7
5. Kelly J: Cytokines of the lung. *Am Rev Respir Dis* 1990;141:765-88
6. Headley S, Meduri GU, Stentz F, et al: Unfavorable outcome in patients with ARDS is related to persistent release of inflammatory cytokines. *Abstr. Chest* 1993;104(Suppl):154S
7. Chollett-Martin S, Montravers P, Gilbert C, et al: Increased IL-8 levels in plasma and bronchoalveolar lavage fluid during the adult respiratory distress syndrome. *Abstr. Am Rev Respir Dis* 1992;145:A453
8. Millar AB, Singer M, Meager A, et al: Tumour necrosis factor in bronchopulmonary secretions of patients with adult respiratory distress syndrome. *Lancet* 1989;712-14
9. Meduri GU et al: Late adult Respiratory Distress Syndrome. *Soc. Crit Care Med* 1993;563-77

10. Kohler G, Meduri GU, Stentz F, et al: Inflammatory cytokines in the BAL of ARDS. *Abstr. Chest* 1993; 104(Suppl):151S
11. Pinski MR, Vincent JL, Deviere J, et al: Serum cytokine levels in human septic shock. Relation to multiple-system organ failure and mortality. *Chest* 1993;103:565-75
12. Entzian P, Huckstadt A, Kreipe H, et al: Determination of serum concentrations of type III procollagen peptide in mechanically ventilated patients. Pronounced augmented concentrations in the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1990;142:1079-82
13. Waydhas C, Nast-Kolb D, Trupka A, et al: Increased serum concentrations of procollagen type III peptide in severely injured patients: An indicator of fibrosis activity? *Crit Care Med* 1993;21:240-7
14. Clark JG, Milberg JA, Stenberg KP, et al: Elevated levels of N-terminal peptide of type III procollagen in bronchoalveolar lavage are associated with increased fatality in adult respiratory distress syndrome. *Abstr. Am Rev Respir Dis* 1993;147:A356
15. Tomasheski JF Jr: Pulmonary pathology of the adult respiratory distress syndrome. *Clin Chest Med* 1990; 11:593-619
16. Lamy M, Fallat RL, Koeniger E, et al: Pathologic features and mechanisms of hypoxemia in adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1976;114:267-284
17. Zapol Wm, Trelstad RL, Coffey JW, et al: Pulmonary Fibrosis in severe acute respiratory failure. *Am Rev Respir Dis* 1979;119:547-54
18. Kuhn C III, Boldt J, King TE Jr, et al: An immunohistochemical study of architectural remodeling and connective tissue synthesis in pulmonary fibrosis. *Am Rev Respir Dis* 1989;140:1693-1703
19. Snyder LS, Hertz MI, Harmon KR, et al: Failure of lung repair following acute lung injury. Regulation of the fibroproliferative response (Part 2). *Chest* 1990;98:989-93
20. Suchyta MR, Elliot CG, Colby T, et al: Open lung biopsy does not correlate with pulmonary function after the adult respiratory distress syndrome. *Chest* 1991;99:1232-7
21. Bernard GR, Rinaldo J, Harris T, et al: Early predictors of ARDS reversal in patients with established ARDS. *Abstr. Am Rev Respir Dis* 1991;143:A143
22. Suchyta MR, Clemmer TP, Elliot CG, et al: The adult respiratory distress syndrome. A report of survival and modifying factors. *Chest* 1992; 101: 1074-9
23. Bone RC, Balk R, Slotman G, et al: Adult respiratory distress syndrome. Sequence and importance of development of multiple organ failure. *Chest* 1992;101:320-6
24. Fowler AA, Hamman RF, Zerbe GO, et al: Adult respiratory distress Syndrome. Prognosis after onset. *Am Rev Respir Dis* 1985;132:472-8
25. Meduri GU: Diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Infect Dis Clin North Am* 1993;7:295-329
26. MeduriGU, BelenchiaJM, EstesRJ, et al: Fibroproliferative phase of ARDS. Clinical findings and effects of corticosteroids. *Chest* 1991;100:943-52
27. Shimada Y, Yoshiya I, TanakaK et al: Evaluation of the progress and prognosis of adult respiratory distress syndrome. Simple respiratory physiologic measurement. *Chest* 1979;76:180-6
28. Matamis D, Lemaire F, Harfa, et al: Total respiratory pressure-volume curves in the adult respiratory distress syndrome. *Chest* 1984;86:58-66
29. Holzapfel L, Robert D, Perrin F, et al: Static pressure-volume curves and effect of positive end-expiratory pressure on gas exchange in adult respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 1983;11:591-7
30. Pesenti A, Marcolin R, Prato P, et al: Mean airway pressure vs positive end-expiratory pressure during mechanical ventilation. *Crit Care Med* 1985;13:34-7
31. Zapol WM, SniderMT: Pulmonary hypertension in severe acute respiratory failure. *N Engl J Med* 1977;296:476-80
32. Kelly CA, Fenwick JD, Corris PA, et al: Fluid dynamics during bronchoalveolar lavage. *Am Rev Respir Dis* 1988;138:81-4
33. Weiland JE, Davis WB, Holter JF, et al: Lung neutrophils in the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1986;133:218-25
34. Winer-Muram HT, Rubin SA, Miniati M, et al: Guidelines for reading and interpreting chest radiographs in patients receiving mechanical ventilation. *Chest* 1992;102:565S-70S
35. Meduri GU: Ventilator-associated pneumonia in patients with respiratory failure. A diagnostic approach. *Chest* 1990;97:1208-19
36. Chinn A, Meduri GU, Leeper K, et al: Corticosteroid rescue treatment of progressive fibroproliferations in late ARDS. Patterns of response and predictors of out come. *Chest*, In Press.