

# revista colombiana de neumología

ISSN - 0121 - 5426

TARIFA POSTAL REDUCIDA No.962

VOLUMEN 23 N° 4

## EDITORIAL

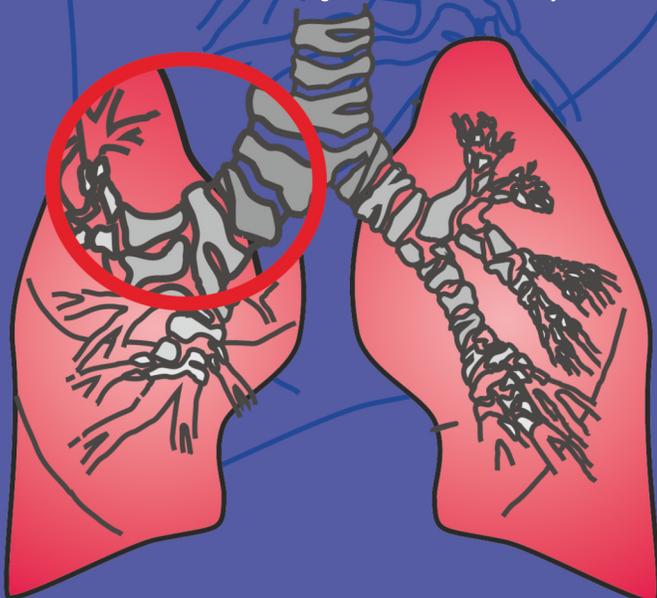
- La Asociación Latinoamericana de Tórax.....113  
Una oportunidad para el desarrollo científico de la medicina respiratoria de la región  
*Carlos Arturo Torres Duque*
- 8vo Congreso ALAT - Montevideo/2012.....117  
*Ruben Dario Contreras, MD.; Robin Alonso Rada Escobar, MD*

## REVISIÓN DE TEMAS

- Enfoque inicial del paciente con hemorragia alveolar difusa sin vasculitis pulmonar.....118  
*Azucena Martínez Caballero; Andrea Córdoba Guzmán; Robin Alonso Rada Escobar, MD.*
- Enfoque inicial del paciente con hemorragia alveolar difusa asociada a vasculitis pulmonar.....124  
*Andrea Córdoba Guzmán; Azucena Martínez Caballero; Robin Alonso Rada Escobar, MD.*

## PRESENTACIÓN DE CASOS

- Lesión traqueal no neoplásica. Sarcoidosis. Descripción de un caso y revisión de la literatura.....130  
*Manuel Pacheco Gallego, MD.; Paulina Ojeda, MD.; Pedro Chaparro, MD.; Manuel Garay, MD.*
- Dolor torácico relacionado a hipertensión pulmonar: Presentación de dos casos y revisión de la literatura.....136  
*John Jaime Sprockel Díaz, MD.; Edna Carolina Araque Parra, MD.*
- Neumonía cavitada causada por *Escherichia coli*.....142  
*Alirio R. Bastidas, MD.; Érika Ibarra Bernal, MD.; Luis F. Giraldo, MD.*
- Ablación térmica por radiofrecuencia como manejo terapéutico en pacientes con cáncer de pulmón.....145  
*Diana C. Flórez C., MD.; Karen Cifuentes, MD.; Javier Romero, MD.; Luis García Herreros, MD.*
- Granulomatosis de Wegener como causa de masa pulmonar de difícil diagnóstico.....150  
*Isabel Palacios Ortega, MD.; Juan Carlos Rojas, MD.*



publicación oficial de la asociación colombiana  
de neumología y cirugía de tórax

# neumología

---

VOLUMEN 23 N° 4

---

## CONTENIDO

### EDITORIAL

- La Asociación Latinoamericana de Tórax..... 113  
Una oportunidad para el desarrollo científico de la medicina respiratoria de la región  
*Carlos Arturo Torres Duque*
- 8vo Congreso ALAT - Montevideo, Uruguay 2012 ..... 117  
*Ruben Dario Cotreras, MD.; Robin Alonso Rada Escobar, MD*

### REVISIÓN DE TEMAS

- Enfoque inicial del paciente con hemorragia alveolar difusa sin vasculitis pulmonar ..... 118  
*Azucena Martínez Caballero; Andrea Córdoba Guzmán; Robin Alonso Rada Escobar, MD.*
- Enfoque inicial del paciente con hemorragia alveolar difusa asociada a vasculitis pulmonar..... 124  
*Andrea Córdoba Guzmán; Azucena Martínez Caballero; Robin Alonso Rada Escobar, MD.*

### PRESENTACIÓN DE CASOS

- Lesión traqueal no neoplásica. Sarcoidosis. Descripción de un caso y revisión de la literatura ..... 130  
*Manuel Pacheco Gallego, MD.; Paulina Ojeda, MD.; Pedro Chaparro, MD.; Manuel Garay, MD.*
- Dolor torácico relacionado a hipertensión pulmonar: Presentación de dos casos y revisión de la literatura ..... 136  
*John Jaime Sprockel Díaz, MD.; Edna Carolina Araque Parra, MD.*
- Neumonía cavitada causada por *Escherichia coli* ..... 142  
*Alirio R. Bastidas, MD.; Érika Ibarra Bernal, MD.; Luis F. Giraldo, MD.*
- Ablación térmica por radiofrecuencia como manejo terapéutico en pacientes con cáncer de pulmón ..... 145  
*Diana C. Flórez C., MD.; Karen Cifuentes, MD.; Javier Romero, MD.; Luis García Herreros, MD.*
- Granulomatosis de Wegener como causa de masa pulmonar de difícil diagnóstico ..... 150  
*Isabel Palacios Ortega, MD.; Juan Carlos Rojas, MD.*

# neumología

---

VOLUMEN 23 N° 4

---

## CONTENTS

### EDITORIAL

- The Latin American Thoracic Association..... 113  
An opportunity for the scientific development of respiratory medicine in the region  
*Carlos Arturo Torres Duque*
- 8th ALAT Congress - Montevideo, Uruguay 2012 ..... 117  
*Ruben Dario Cotreras, MD.; Robin Alonso Rada Escobar, MD*

### REVISIÓN DE TEMAS

- Initial workup of the patient with diffuse alveolar hemorrhage without pulmonary vasculitis ..... 118  
*Azucena Martínez Caballero; Andrea Córdoba Guzmán; Robin Alonso Rada Escobar, MD.*
- Initial workup of the patient with diffuse alveolar hemorrhage associated with pulmonary vasculitis ..... 124  
*Andrea Córdoba Guzmán; Azucena Martínez Caballero; Robin Alonso Rada Escobar, MD.*

### PRESENTACIÓN DE CASOS

- Non-neoplastic tracheal injury. Sarcoidosis. Description of a case and review of the literature ..... 130  
*Manuel Pacheco Gallego, MD.; Paulina Ojeda, MD.; Pedro Chaparro, MD.; Manuel Garay, MD.*
- Chest pain associated with pulmonary hypertension: Presentation of two cases and review of the literature ..... 136  
*John Jaime Sprockel Díaz, MD.; Edna Carolina Araque Parra, MD.*
- Pneumonia with pulmonary cavities caused by *Escherichia coli* ..... 142  
*Alirio R. Bastidas, MD.; Érika Ibarra Bernal, MD.; Luis F. Giraldo, MD.*
- Radiofrequency thermal ablation as therapeutic management in patients with lung cancer ..... 145  
*Diana C. Flórez C., MD.; Karen Cifuentes, MD.; Javier Romero, MD.; Luis García Herreros, MD.*
- Wegener's granulomatosis as cause of a difficult-to-diagnose pulmonary mass ..... 150  
*Isabel Palacios Ortega, MD.; Juan Carlos Rojas, MD.*

---

## **La Asociación Latinoamericana de Tórax Una oportunidad para el desarrollo científico de la medicina respiratoria de la región**

---

El mundo actual no permite concebir el desarrollo en ningún área del conocimiento sin el trabajo en equipo, en muchos casos interdisciplinario e intersectorial, a través de redes de información, intercambio científico y trabajo colaborativo. La salud y la enfermedad respiratoria no son la excepción.

Es cierto que Latinoamérica incluye países y regiones con diferencias sensibles en todos los campos, pero los grandes equipos no se conforman de iguales sino, por el contrario, de diferentes y complementarios, cada cual con su fortaleza y su capacidad de aportar. Por otra parte, la unidad en el idioma, español y portugués, y una forma particular de ver la vida nos acerca en la posibilidad de crecer juntos.

Es esta la gran oportunidad que nos ofrece la Asociación Latinoamericana de Tórax – ALAT – como opción para el desarrollo del conocimiento, en su generación, divulgación y aplicación, en beneficio de la salud respiratoria de nuestra población y de la calidad de vida de nuestros enfermos.

La madurez que ha alcanzado la ALAT, una asociación científica que agrupa profesionales con interés en la salud y la enfermedad respiratorias en Latinoamérica, en algo más de 15 años, le da capacidad para ampliar el cumplimiento de su misión fundamental que, dado su carácter científico, es la educación continuada y la investigación en el campo de la neumología y la cirugía del tórax usando como estrategia principal la creación de canales abiertos de comunicación y de una red de centros de información, entrenamiento e investigación que permitan el crecimiento científico de todos sus miembros en pro de la salud respiratoria de la región.

### **UN VISTAZO A SU CREACIÓN Y CRECIMIENTO**

La ausencia de un evento internacional de alto nivel científico en el área de la neumología y la cirugía del tórax que congregara a todos los países de habla castellana y portuguesa, motivó a los doctores Roberto Rodríguez-Roisin de Barcelona y Manuel Cosío y Alejandro Grassino de Montreal, a organizar lo que sería el I Congreso Iberoamericano de Neumología, el cual se realizó en Barcelona en 1990.

La idea venía madurándose de tiempo atrás gracias al interés de un grupo de neumólogos latinoamericanos formados en Norteamérica y Europa, como Bartolomé Celli, Jacob Iasha Snajder y José Jardim, y cuya identidad en el idioma los acercó a un grupo de españoles encabezados por Rodríguez-Roisin. Vino la consolidación con el II Congreso Iberoamericano en Acapulco, Méjico, en 1992, liderado por Moisés Selman y el III Congreso en Viña del Mar, Chile, en 1994, presidido por Rodrigo Moreno.

Más allá de la identidad en el idioma, la conciencia de la identidad cultural y la similitud de nuestra problemática y oportunidades, sustentó la necesidad del trabajo conjunto y el apoyo mutuo a través de una asociación científica, que al igual que las Sociedades Americana de Tórax (ATS) y la Europea de Enfermedades Respiratorias (ERS), impulsara firmemente el desarrollo de la neumología en Latinoamérica dentro de los más altos niveles de calidad científica. Con este propósito, en el Congreso de la ATS en mayo de 1996, se nombró una comisión coordinada por José R. Jardim para trabajar los estatutos y, finalmente, se dio vida a la Asociación Latinoamericana del Tórax – ALAT – en noviembre de 1996 durante el IV Congreso Iberoamericano de Neumología en Caracas, designándose como su primer presidente a José R. Jardim, de Brasil, quien imprimió a la ALAT ese primer impulso. Bajo su dirección, se realizó con éxito, el I Congreso de la ALAT en la ciudad de Sao Paulo, Brasil.

Con estilos y dinámicas diferentes pero complementarias, cada uno de los presidentes, Juntas y Consejos Directivos que se han sucedido desde entonces, ha impulsado el desarrollo administrativo y científico de nuestra asociación. Algunos hechos, no todos, que han marcado ese desarrollo han incluido:

- El acercamiento con la Unión Latinoamericana de Sociedades de Tisiología y Enfermedades Respiratorias – ULASTER – para darle unidad al trabajo bajo el enfoque de asociación científica de miembros individuales como lo es la ALAT.
- La creación y crecimiento de los Departamentos Científicos
- La consolidación de la estructura definida estatutariamente y su funcionamiento
- La organización administrativa y financiera
- La consolidación de un Congreso periódico de la ALAT con posibilidad de realizarse de manera autónoma: Cartagena 2000, Montevideo 2012 y en adelante.
- La trascendente alianza con la Sociedad Española de Neumología (SEPAR) que posibilitó que la Revista Archivos de Bronconeumología fuera también la revista oficial de la ALAT y la institución de las becas SEPAR – ALAT que han beneficiado a un grupo muy significativo de profesionales latinoamericanos.
- La Alianza con las sociedades científicas transnacionales más importantes: ATS, ERS, ACCP, APSR y el posicionamiento de la ALAT como la representante de la neumología latinoamericana ante la OMS, la Unión Internacional contra la Tuberculosis y las Enfermedades Respiratorias (UICTER), el Foro de Sociedades Respiratorias Internacionales (FIRS), entidades gubernamentales y agrupaciones científicas como GOLD y GINA.
- El desarrollo académico y científico de la ALAT, lo más importante, como fin último de la asociación, plasmado en la calidad creciente de sus eventos y de las investigaciones y publicaciones de sus miembros, cuya más clara expresión es el proyecto latinoamericano de investigación en enfermedad obstructiva – PLATINO -, y los cursos itinerantes en EPOC y entrenamiento en espirometría asma y sueño.
- La creación de una Red de Centros de Investigación y entrenamiento en Latinoamérica – REDINLAT–, cuyas bases se han definido.
- La creación de una publicación periódica “Newsletter” de ALAT – ULASTER que se ha ido consolidando.

El estudio PLATINO y los cursos itinerantes como expresión de la capacidad científica de la neumología latinoamericana. El Proyecto Latinoamericano de Investigación en Obstrucción Pulmonar es una iniciativa de la ALAT, cuyo objetivo es estudiar la prevalencia de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica y sus principales factores de riesgo en cinco grandes áreas metropolitanas de América Latina. Ha generado más de 35 publicaciones y ha iniciado una segunda fase: PLATINO II. Este es un ejemplo de trabajo colaborativo.

Los cursos itinerantes de EPOC, cerca de 30, han llegado a prácticamente todos los países latinoamericanos con una altísima calidad científica y un impacto real por su metodología lo mismo que los cursos de entrenamiento en espirometría.

### **PRESIDENTES DE ALAT**

- |                                  |             |
|----------------------------------|-------------|
| - Jose R. Jardim (Brasil)        | 1996 – 2000 |
| - Carmen Lisboa (Chile)          | 2000 – 2002 |
| - Carlos Torres-Duque (Colombia) | 2002 – 2004 |
| - Carlos Luna (Argentina)        | 2004 – 2006 |
| - Rogelio Pérez-Padilla (Méjico) | 2006 – 2008 |
| - Mauro Zamboni (Brasil)         | 2008 – 2010 |

- María Victorina López (Uruguay) 2010 – 2012
- María Montes de Oca (Venezuela) 2012 – 2014

### **CONGRESOS DE LA ALAT**

- I Congreso Sao Paulo, Brasil 1998
- II Congreso Cartagena, Colombia 2000
- III Congreso Punta del Este, Uruguay 2002
- IV Congreso Buenos Aires, Argentina 2004
- V Congreso Cancún, Méjico 2006
- VI Congreso Brasilia, Brasil 2008
- VII Congreso Lima, Perú 2010
- VIII Congreso Montevideo, Uruguay 2012

### **UN FUTURO PROMISORIO, COLOMBIA INVITA AL COMPROMISO**

La medicina respiratoria colombiana, representada en la Asociación Colombiana de Neumología y Cirugía de Tórax y en cada uno de sus miembros, ha tenido un papel activo en la ALAT que pretende ampliar en busca del desarrollo regional. Más allá de mi presidencia (2002 – 2004), en la cual buscamos fortalecer la comunicación, dinamizar las estructuras científicas de la asociación definidas estatutariamente y durante la cual creamos RE-DINLAT, impulsada por Alejandro Casas, el país organizó el II Congreso de ALAT en Cartagena (2000) presidido por Darío Maldonado, y ha participado activamente en los Departamentos Científicos, presidiendo en su momento algunos de ellos: Alejandro Casas (EPOC), Hugo Caballero (Endoscopia) y Stella Martínez (Cirugía). La presencia de Alejandro Casas en las actividades y documentos de la iniciativa GOLD fue sobresaliente.

La enfermedad respiratoria es muy prevalente y desconocemos en gran medida sus características clínicas y epidemiológicas para enfrentarla más apropiadamente. El ejemplo del proyecto PLATINO y la madurez que está alcanzando la ALAT son un estímulo para la aceleración del desarrollo de la medicina respiratoria en Latinoamérica.

Contamos con profesionales, instituciones y agrupaciones científicas con altos de estructura, recursos, tecnología, logística y organización científica y con la posibilidad de articularlos para el desarrollo de investigación y entrenamiento de calidad alta en medicina respiratoria y planes de trabajo conjunto en beneficio de los miembros de la ALAT y de la salud respiratoria de la población.

La cita es en el VIII Congreso de la ALAT en Montevideo en la fase final de la presidencia de María Victorina López, en cuyo período, la Asociación ha tenido un dinamismo admirable, en todos sus aspectos, científico y administrativo. Una felicitación muy grande para ella y todo su equipo de trabajo por esta labor. Es un momento único para que todos seamos miembros y participemos activamente en la Asociación.

**Carlos Arturo Torres Duque**  
 Director, Departamento de Investigación y Educación  
 Fundación Neumológica Colombiana  
 Ex presidente de la ALAT

---

## 8vo Congreso ALAT - Montevideo/2012

---

El congreso bianual es el mayor exponente de lo que la asociación latinoamericana del tórax "ALAT" representa y significa desde el punto de vista científico, profesional y social para la comunidad científica latinoamericana.

La ALAT desde sus inicios ha estado en la vanguardia, promoviendo y generando espacios para la formación moderna en el área de las enfermedades respiratorias.

Nos complace compartir con nuestros colegas latinoamericanos bajo el sol de esta hermosa ciudad de Montevideo, Uruguay, del 5 al 7 de julio, en el 8vo Congreso Latinoamericano, cuyo objetivo es divulgar, mejorar el conocimiento y manejo de las enfermedades respiratorias. Emprendimientos de este tipo son de gran importancia para el desarrollo de la medicina y son posibles gracias a la colaboración desinteresada de un grupo de colegas miembros de la ALAT.

La Asociación Colombiana de Neumología y Cirugía de Tórax ha tenido gran participación en los diferentes escenarios generados por la ALAT, siempre aportando desde nuestra perspectiva para el crecimiento, incluso algunos de nuestros miembros: Carlos Arturo Torres MD presidente durante el periodo comprendido entre octubre de 2002 a octubre de 2004, Hugo Caballero, Alejandro Casas MD, Stella Martinez MD y como no mencionar al profesor Dario Maldonado MD decano de la neumología en el país y presidente del segundo congreso ALAT en la ciudad de Cartagena en el año 2012, todos ellos, miembros destacados de la asociación y que han dejado en alto el nombre de la comunidad científica colombiana.

Esta Asociación ha tenido, entre otros muchos, un gran aporte en la promoción, prevención y desarrollo de guías de las enfermedades respiratorias, podríamos mencionar algunas de ellas: "ALERTA, Recomendaciones para la prevención y el tratamiento de la exacerbación asmática", "EPOC-ALAT, Recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica". Ha promovido además el desarrollo en el estudio de la enfermedad vascular pulmonar, apnea del sueño y la lucha contra el tabaquismo.

El desarrollo de esta gran Asociación ha permitido que los neumólogos de Latinoamérica sean vistos como referentes, lo cual ha posesionado a nuestra región a nivel global y además ha permitido que nos hayamos abierto al mundo en el desarrollo de la investigación.

Los integrantes de la ALAT son citados en múltiples eventos, y son invitados como ponentes en los eventos de importancia mundial como ATS, ERS y CHEST, por eso el 8vo Congreso ALAT amerita todo nuestro reconocimiento, y es la oportunidad para fortalecer vínculos académicos que cumplan con la misión y visión de nuestra Asociación.

Durante este congreso también compartiremos proyectos, opiniones, ilusiones, liderazgo científico y por su puesto el interés de innovación, con el deseo de aportar al mundo científico... pero al margen del evento científico también compartiremos amistad... y ese orgullo de pertenencia que nos hace auténticos a los latinoamericanos. Todos estos sueños e ilusiones siempre deberán acompañarnos, y alcanzan su máxima expresión, cada dos años en nuestro congreso.

Reiteramos a nombre de la Asociación Colombiana de Neumología y cirugía del tórax nuestro interés en participar en todas las actividades de la ALAT porque somos parte de ella y estamos prestos a propender por el engrandecimiento de nuestra asociación.

Ruben Dario Cotreras MD  
Presidente asociación Colombiana de Neumología y Cirugía del Tórax

Robin Rada Escobar MD  
Editor de la revista de la asociación Colombiana de Neumología y Cirugía del Tórax

# Enfoque inicial del paciente con hemorragia alveolar difusa sin vasculitis pulmonar

## *Initial workup of the patient with diffuse alveolar hemorrhage without pulmonary vasculitis*

Azucena Martínez Caballero<sup>(1)</sup>; Andrea Córdoba Guzmán<sup>(1)</sup>; Robin Alonso Rada Escobar, MD <sup>(2)</sup>.

### RESUMEN

La hemorragia alveolar difusa es una emergencia médica de instauración aguda, cuya aparición es secundaria a procesos fisiopatológicos dentro de la historia natural de un grupo de enfermedades que pueden cursar o no con vasculitis pulmonar. Tanto su reconocimiento como su diagnóstico oportunos permitirán establecer un tratamiento agresivo inmediato, evitar posibles complicaciones e incluso disminuir la alta tasa de mortalidad que engloba esta patología en la actualidad. En esta revisión se realiza un enfoque de cada una de las enfermedades asociadas a la hemorragia alveolar difusa sin vasculitis pulmonar, con especial énfasis en la fisiopatología.

**Palabras clave:** hemorragia alveolar difusa, hemosiderosis pulmonar idiopática, síndrome de Goodpasture, penicilamina, estenosis mitral, enfermedad veno-oclusiva, linfangioleiomiomatosis/esclerosis tuberosa.

### ABSTRACT

Diffuse alveolar hemorrhage is a rapidly evolving medical emergency, whose appearance is secondary to pathophysiological processes within the natural history of a group of diseases that can present with pulmonary vasculitis or without this condition. Timely recognition and diagnosis enable immediate aggressive treatment, avoiding possible complications, and even reducing the current mortality rate of this condition. This review focuses on the diseases associated with diffuse alveolar hemorrhage without pulmonary vasculitis, laying emphasis on the pathophysiology.

**Keywords:** diffuse alveolar hemorrhage, idiopathic pulmonary hemosiderosis, Goodpasture syndrome, penicillamine, mitral stenosis, venous occlusive disease, lymphangioleiomyomatosis/tuberous sclerosis.

*Rev Colomb Neumol 2012; 23 (4): 118-123*

### INTRODUCCIÓN

La hemorragia alveolar difusa es un síndrome clínico de instauración rápida y progresiva, habitualmente de mal pronóstico debido a su alta morbi-mortalidad. Requiere atención médica inmediata ya que compromete la función respiratoria, y precisa un manejo agresivo en la unidad de cuidados intensivos en más de 90% de los casos (1).

### CONSIDERACIONES GENERALES

#### Presentación clínica

Este síndrome se caracteriza por injuria de la membrana alvéolo-capilar secundario a múltiples procesos fisiopatológicos pertenecientes a la historia natural de varias enfermedades, que como complicación presen-

(1) Estudiantes de Medicina, Universidad Militar - Nueva Granada Hospital Militar Central. Bogotá, Colombia.

(2) Internista-Neumólogo, Jefe del Servicio de Medicina Interna, Hospital Militar Central. Coordinador Académico de Medicina Interna, Universidad Militar Nueva Granada. Bogotá, Colombia.

**Correspondencia:** azucenaazm@hotmail.com

**Recibido:** 5 de Marzo de 2012. **Aceptado:** 22 de Marzo de 2012.

tan hemorragia alveolar difusa (2). Clínicamente se define por la presencia de hemoptisis (aunque puede no estar en un tercio de los casos, pese a que haya hemorragia alveolar activa), anemia usualmente ferropénica, insuficiencia respiratoria aguda e infiltrados pulmonares difusos en la radiografía de tórax (3).

### Hallazgos radiológicos

La radiografía de tórax revela infiltrados alveolares irregulares, difusos, que pueden iniciar en un patrón focal, unilateral y se vuelven más difusos con el tiempo. Los pacientes que tienen o recurren con hemorragia alveolar aguda pueden desarrollar un patrón alveolar superpuesto sobre cambios intersticiales crónicos. La identificación de las líneas B de Kerley debe dar lugar a una evaluación de la presencia o ausencia de estenosis mitral o pulmonar, o enfermedad veno-oclusiva como etiología de la hemorragia alveolar (4).

### Evaluación por laboratorio

El parámetro de laboratorio que generalmente se ve afectado es el cuadro hemático; se encuentra en la hemoglobina y el hematocrito que representa el grado de anemia usualmente ferropénica. Aquellos pacientes con la forma aguda pueden tener cambios en el hematocrito desde el inicio; otros laboratorios que deben solicitarse son: niveles de creatinina sérica y parcial de orina (orienta a la posibilidad de un síndrome renal – pulmonar) (5). Otras pruebas útiles son: estudio serológico, anticuerpos antimembrana basal, anticuerpos antineutrófilos, marcadores de enfermedad vascular del colágeno, entre otras (6).

### Enfoque diagnóstico

Inicialmente los esfuerzos irán encaminados a una reanimación agresiva; posteriormente el diagnóstico se centrará en una evaluación clínica detallada y en establecer los factores de riesgo para determinadas patologías que como complicación puedan presentar hemorragia alveolar difusa para aproximarse a la etiología más probable (7).

Es importante indagar acerca de síntomas asociados, ocupación del paciente, antecedentes médicos (enfermedades autoinmunes, valvulares, etc.) y farmacológicos, consumo de sustancias ilícitas, entre otros. Con base en lo anterior, junto con los hallazgos del examen físico y las ayudas paraclínicas, podría determinarse si la enfermedad tiene una etiología que enmarque un cuadro con o sin vasculitis pulmonar (8).

## ETIOLOGÍAS ESPECÍFICAS

A continuación se hará una revisión de las etiologías específicas correspondientes a enfermedades que cursan con hemorragia alveolar sin vasculitis pulmonar, con énfasis en la fisiopatología.

### Hemosiderosis pulmonar idiopática

#### Definición y epidemiología

La hemosiderosis pulmonar idiopática, también denominada síndrome de Ceelen, fue descrita por primera vez por Virchow en 1864 en un adulto. Es una enfermedad poco frecuente, de etiología desconocida, cuyo diagnóstico se da por exclusión cuando se han descartado causas primarias y secundarias de hemorragia alveolar difusa; se caracteriza por el depósito anormal de hemosiderina, proveniente de la conversión de hierro de la hemoglobina por los macrófagos alveolares (9).

Se produce comúnmente en pacientes pediátricos o adultos jóvenes en edades entre los 16 a 30 años, en este último caso corresponde a 10% a 20% de los casos (10), siendo más frecuente en hombres con una relación 3:1 respecto a las mujeres. También puede manifestarse en adultos mayores, aunque es infrecuente; al respecto, en la actualidad se han reportado aproximadamente diez casos en los últimos diez años (11). Uno de los más recientes fue publicado por la revista *Respiratory Medicine* en 2010, y en éste se expone el caso de un paciente de 50 años de edad, hospitalizado por insuficiencia respiratoria aguda, cuya biopsia mediante estudio anatomopatológico reveló hemosiderosis pulmonar. De otra parte, aunque puede haber remisiones espontáneas, el pronóstico a largo plazo es pobre debido a que la mayoría de los pacientes desarrollan fibrosis pulmonar dentro de los cinco años posteriores al inicio de su manifestación (12).

#### Fisiopatología

Aunque la patogenia de la hemosiderosis pulmonar idiopática sigue siendo desconocida, hoy se postulan varias teorías que intentan explicar la ruptura de la membrana alvéolo-capilar (13) las cuales se mencionan a continuación:

#### Teoría autoinmune

En algunos estudios en pacientes con hemosiderosis pulmonar idiopática se observaron, mediante microscopía electrónica (14), lesiones en la membrana alvéolo-capilar. A nivel ultraestructural (15) se documentó vacuolización, engrosamiento de las células alveolares y endoteliales, así como ruptura de las membranas

basales capilares alveolares. Estas primeras descripciones datan de épocas anteriores a la disponibilidad de ensayos inmunológicos (16).

Algún tiempo después, durante 23 años, se investigó una base autoinmune sobre la demostración de complejos inmunes circulantes en el plasma (17), aunque las pruebas de inmunohistoquímica de tejido pulmonar no han apoyado una patogenia inmunológica (18); curiosamente 25% de los pacientes que han sobrevivido más de diez años con hem siderosis pulmonar idiopática, desarrollan alguna forma autoinmune de la enfermedad (19).

### **Teoría alérgica**

Se origina como una hipótesis de enfoque sistémico en consideración a que algunos pacientes con hem siderosis pulmonar idiopática presentan anticuerpos IgE detectables en plasma, acompañados generalmente de otras patologías como enfermedad celíaca (20). Hasta la fecha se han reportado más de diez casos publicados en la literatura; incluso en dichos informes sugieren que los pacientes con hem siderosis pulmonar idiopática, parecían tener una remisión después de la instauración de una dieta libre de gluten, si bien este hecho puede corresponder a una asociación causal (21).

### **Teoría inflamatoria**

Factores de origen ambiental o intrínseco pueden dar lugar al depósito de células inflamatorias, como los neutrófilos que al acumularse en la membrana alvéolo-capilar causan su disrupción. Algunos autores proponen una asociación entre la exposición a insecticidas, toxinas de hongos, específicamente *Stachybotrys chartarum*, que pueden ser los agentes desencadenantes de dichas reacciones (22).

### **Teoría metabólica**

El defecto en el metabolismo del hierro ha sido propuesto como causa de hem siderosis pulmonar idiopática. El hierro constituye un elemento esencial en el metabolismo de todos los seres vivos; es el segundo metal más abundante de la tierra, está presente en grandes cantidades en la corteza terrestre, y a pesar de ello su deficiencia nutricional es cada día más frecuente. La fuente de hierro a los pulmones se da mediante la circulación, donde se encuentra unido a la transferrina o lactoferrina, así como también la inhalación (humo de cigarrillo, polvo metálico) o desde el metabolismo del eritrocito como ocurre en la hem siderosis pulmonar idiopática (23).

Dentro de los macrófagos, el hierro se elimina de la hemoglobina mediante una reacción enzimática catalizada por la enzima hemo-oxigenasa 1, que puede

ser inducida por factores de estrés celular, incluyendo diversas citocinas. Aunque las vías intracelulares del metabolismo del hierro dentro del macrófago no se entienden claramente, parece que hay una capacidad limitada de los macrófagos alveolares de metabolizar la hemoglobina y en algunos casos esto puede estar relacionado con la falta de hemo-oxigenasa. En general, la importancia de comprender la ferrocínica se relaciona con el hecho de que la capacidad de los macrófagos alveolares para metabolizar el hierro, es fácilmente agotable, y que la presencia de hierro libre en los alvéolos puede provocar lesiones locales y fibrosis (23).

### **Manifestaciones clínicas**

Clásicamente se ha descrito una tríada caracterizada por anemia, hemoptisis e infiltrados pulmonares, signos secundarios al sangrado intra-alveolar difuso. Sin embargo, pueden darse diversos tipos de presentaciones clínicas (22, 23).

En la fase aguda, por ejemplo, existen síntomas y signos inespecíficos, dados por fiebre, cefalea, tos, taquipnea, dolor abdominal, hepatoesplenomegalia transitoria; y en etapas más progresivas, crisis de hemoptisis de diferente cuantía que en algunas ocasiones pone en riesgo la vida (24).

Existe una presentación insidiosa que cursa con anemia ferropriva progresiva refractaria a la suplementación con hierro; además se presentan síntomas respiratorios recurrentes crónicos, tos, disnea, cianosis, sibilancias, crépitos y episodios recurrentes de sangrado (25).

### **Lupus eritematoso sistémico**

La hemorragia alveolar difusa es una manifestación infrecuente en los pacientes con lupus eritematoso sistémico; en algunas cohortes ha sido reportada entre 1% hasta 5,4% (26). Puede aparecer en etapas tempranas o tardías de la enfermedad, y constituye un factor de mal pronóstico. Representa 1,5% a 3,7% de ingresos al hospital en los pacientes con lupus eritematoso sistémico, de ahí que se requiera tratamiento intensivo inmediato, y posee una tasa alta de mortalidad que va desde 23% hasta 92% (27). Informes recientes sugieren que el manejo agresivo con altas dosis de corticosteroides, ciclofosfamida y plasmaféresis aumenta la supervivencia de al menos el 60% (28).

Esta grave manifestación de la enfermedad debe ser parte del diagnóstico diferencial en todos los pacientes con lupus eritematoso sistémico que presentan hemoptisis e infiltrados pulmonares difusos y caída de la hemoglobina. En estos casos, para descartar infección

y confirmar el diagnóstico, se indica la broncoscopia con lavado bronco-alveolar (BAL) (29). Las lesiones histopatológicas que acompañan la hemorragia alveolar en los pacientes con lupus eritematoso sistémico, incluyen vasculopatía trombógena con escasas reacciones inflamatorias, que agrupan anticuerpos contra las células endoteliales, inmunocomplejos depositados en el endotelio (depósitos de IgG y fracciones de complemento con aspecto granular dentro de las paredes alveolares) y otros factores que alteran la coagulación; también se pueden hallar vasculitis linfocítica, reacciones vaculares neutrofilicas y vasculitis sistémica (30).

Su reconocimiento temprano permitirá iniciar una terapia agresiva rápidamente, debido a que en estos pacientes la muerte ocurre por insuficiencia respiratoria y su instauración se da en cuestión de horas o días a la presentación inicial (31).

### Síndrome de Goodpasture

El síndrome de Goodpasture es una enfermedad autoinmune rara, caracterizada por la tríada de hemorragia pulmonar, glomerulonefritis proliferativa y anticuerpos antimembrana basal glomerular (32). Sólo 5% a 10% se manifiestan como hemorragia alveolar difusa, y ocurre más en pacientes fumadores o que tienen exposición a hidrocarburos volátiles. En 60% a 80% de los casos, existe enfermedad renal casi simultáneamente con enfermedad pulmonar; sólo 5% a 10% tiene presentación únicamente pulmonar. Este síndrome tiene una alta mortalidad que sobrepasa el 80% a seis meses, y de éstos una mitad fallece de hemorragia alveolar difusa y la otra de insuficiencia renal (33).

El síndrome de Goodpasture es considerado como un trastorno autoinmune contra el dominio 1 de la proteína no colágeno carboxiterminal (NC1) de la cadena alfa 3 del colágeno tipo IV, caracterizado por la presencia de anticuerpos contra la membrana basal alveolar y glomerular (34), con depósito de inmunoglobulinas, en especial IgG a lo largo de estas membranas, hecho que puede confirmarse mediante una biopsia pulmonar con inmunofluorescencia directa (35). La unión de los autoanticuerpos con la membrana basal, inicia una respuesta inflamatoria que cursa con quimiotaxis y liberación de radicales libres que puede generar una lesión tisular, y además expresarse como hemorragia pulmonar y glomerulonefritis proliferativa. Inicialmente, puede haber manifestaciones respiratorias como hemoptisis debido a la infiltración neutrofilica con daño en la microvasculatura alveolar y después aparecerán las manifestaciones de glomerulonefritis (36).

### Lesión alveolar difusa

El daño alveolar difuso es un tipo de enfermedad intersticial pulmonar y un modelo de lesión pulmonar aguda, en la cual hay una injuria extensa y severa de la unidad alvéolo – capilar. Se relaciona con pacientes que han sufrido insuficiencia respiratoria aguda del adulto en correlación con el hallazgo histológico (37). Su etiología es múltiple y pueden identificarse en la práctica clínica, antecedentes de trauma, sepsis, inhalación de productos tóxicos o drogas (38), los cuales pueden producir lesión pulmonar por dos vías patológicas: la primera, una vía directa en donde la injuria ingresa directamente a la unidad alvéolo-capilar (inhalación de tóxicos, contusión pulmonar, neumonía), y la segunda, que hace referencia a la injuria pulmonar producida por una respuesta sistémica (sepsis, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica), con posterior manifestación de hemoptisis secundaria a hemorragia alveolar difusa (39).

### Toxicidad por penicilamina

La hemorragia alveolar difusa secundaria a la toxicidad por fármacos como la penicilamina (producto de degradación de la penicilina, quelante de cobre, utilizada por primera vez en 1956 como tratamiento para la enfermedad de Wilson) (40), es controversial ya que la mayor parte de los casos se describe en pacientes con artritis reumatoide. Las lesiones pulmonares que se producen tanto por el fármaco como por la enfermedad, son muy similares y pueden crear confusión; en caso de toxicidad, existen algunos patrones histológicos orientativos como la hiperplasia linfoide, casi siempre sin vasculitis y la bronquiolitis obliterante; también se han reportado casos en la literatura en donde se presentan estos patrones histológicos en pacientes tratados con penicilamina para la enfermedad de Wilson, poniéndose de manifiesto la acción del fármaco (30, 38).

### Estenosis mitral

Las manifestaciones de la enfermedad valvular mitral en el parénquima pulmonar, que ocurren en 7,7% (41), son el resultado del incremento de la presión venosa pulmonar en pacientes con estenosis mitral. La patogenia se caracteriza por hemorragia alveolar intermitente, con posterior acumulación anormal de hierro (docientas veces mayor a los valores normales). Cada episodio agudo de hemorragia pulmonar es seguido por un período de remisión variable, lo cual puede demostrarse mediante estudio con lavado bronco-alveolar (BAL); los hallazgos radiológicos incluyen cefalización del flujo pulmonar, edema intersticial, perivascular o perialveolar en algunas ocasiones, y hemorragia alveolar difusa (áreas acinares difusas, confluentes, con preservación del parénquima periférico) (42).

## Enfermedad veno-oclusiva

La hemorragia alveolar difusa puede ser la primera manifestación de enfermedad veno-oclusiva periférica e incluso de enfermedades del tejido conectivo (43). En estos casos el curso de la enfermedad usualmente tiene un mal pronóstico (44). De otro lado, se han reportado series de casos de enfermedad veno-oclusiva pulmonar como forma infrecuente de hipertensión arterial pulmonar en aproximadamente 10% de los casos, comúnmente en niños y adultos jóvenes (45), que conduce a elevación de la resistencia vascular pulmonar, genera una lesión endotelial como evento inicial desencadenante y finalmente puede producir hemorragia alveolar difusa oculta que podrá ser evidenciada mediante un estudio con lavado bronco-alveolar (BAL) (46).

## Hemangiomas

La hemangiomas capilar pulmonar es un trastorno anormal caracterizado por la proliferación de capilares alveolares que infiltran el parénquima pulmonar, particularmente bronquiólos, vénulas e intersticio, y que clínicamente se hace pasar por hipertensión arterial idiopática (47, 48). Además, existe hemorragia alveolar difusa, que clínicamente cursa con disnea progresiva, hemoptisis, y ocasionalmente dolor pleurítico e insuficiencia respiratoria que en algunos casos puede ser letal (49).

## Linfangioleiomiomatosis/Esclerosis tuberosa

Es una enfermedad rara que afecta particularmente a mujeres en edad fértil, con carácter multisistémico. Se puede presentar de forma esporádica o en asociación con la esclerosis tuberosa (TSC). Se caracteriza por una proliferación anormal de células musculares lisas inmaduras que cursan con disfunción de los genes TSC1 y TSC2, encargados de codificar hamartina y tuberina respectivamente, dando lugar a la activación y movilidad de células lisas inmaduras (50), con crecimiento aberrante sobre la vía aérea, el parénquima pulmonar, vasos linfáticos y vasos sanguíneos pulmonares que pueden generar hemorragia alveolar difusa, con evolución progresiva hacia la insuficiencia respiratoria aguda (51); este último factor de muy mal pronóstico (52). La aparición de la linfangioleiomiomatosis esencialmente en su totalidad, ocurre en mujeres en edad fértil, pues concuerda con la hipótesis de que los agentes anti-estrógenos podrían prevenir la progresión de la enfermedad, como por ejemplo los análogos de la hormona liberadora de gonadotropinas (53).

## CONCLUSIÓN

El paciente con hemorragia alveolar difusa constituye un reto para el profesional en salud, aunque su pre-

sentación es infrecuente; puede aparecer en múltiples enfermedades, incluso secundaria a complicaciones o estadios avanzados de diferentes patologías, incluir insuficiencia respiratoria aguda y llevar hasta la muerte, si no se instaura un manejo apropiado (54).

En resumen, las hemorragias alveolares difusas son emergencias médicas y pueden generar finales catastróficos de no diagnosticarlas y tratarlas a tiempo. La clave diagnóstica se basa en una historia clínica detallada, una exploración física adecuada y el apoyo en ayudas paraclínicas, que orientarán finalmente a la etiología más probable (30).

## BIBLIOGRAFÍA

- Specks U. Diffuse alveolar hemorrhage syndromes. *Current Opinion in Rheumatology* 2001; 13 (1): 12-17.
- Ioachimescu OC, Stoller JK. Diffuse alveolar hemorrhage: diagnosing it and finding the cause. *Cleve Clin J Med* 2008; 75 (4): 258: 260-265.
- Lara AR, Schwarz MI. Diffuse alveolar hemorrhage. *Chest* 2010; 137 (5): 1164-7.
- Newsome, Brandi R. Diffuse alveolar hemorrhage. *Southern Medical Journal* 2011; 104 (4): 269-274.
- McCabe C, Jones Q, Nikolopoulou A. Pulmonary-renal syndromes: An update for respiratory physicians. *Respir Med* 2011 Jun 17. [Epub ahead of print].
- Jara LJ, Vera-Lastra O, Calleja MC. Pulmonary-renal vasculitic disorders: differential diagnosis and management. *Curr Rheumatol Rep* 2003; 5 (2): 107-15.
- Hellmich B, Gross WL. Difficult to diagnose manifestations of vasculitis: does an interdisciplinary approach help? *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2005; 19 (2): 243-61.
- Cordier JF, Cottin V. Alveolar hemorrhage in vasculitis: primary and secondary. *Semin Respir Crit Care Med* 2011; 32 (3): 310-21.
- Willms H, Gutjahr K. Diagnostics and therapy of idiopathic pulmonary hemosiderosis. *Med Klin (Munich)* 2007; 102 (6): 445-50.
- Oviedo Ramírez MI, Hop K, Carrera E, Soriano Rosas J. Idiopathic pulmonary haemosiderosis in a young adult. Autopsy findings *Arch Bronconeumol* 2010; 46 (10): 565-7. Epub 2010.Aug 13.
- Chen CH, Yang HB, Chiang SR, Wang PC. Idiopathic pulmonary hemosiderosis: favorable response to corticosteroids. *J Chin Med Assoc* 2008; 71 (8): 421-4.
- Chermi BA Fatma, Chtourou A, Mahouchi R. Idiopathic pulmonary hemosiderosis in adult. *Respiratory Medicine CME* 2010; 3 (4): 238-240.
- Ioachimescu O. Idiopathic pulmonary hemosiderosis in adults. *Clinical Pulmonary Medicine* 2005; 12 (1): 16-25.
- Dolan CJ Jr, Srodes CH, Duffy FD. Idiopathic pulmonary hemosiderosis: electron microscopic, immunofluorescent, and iron kinetic studies. *Chest* 1975; 68: 577-580.
- Corrin B, Jagusch M, Dewar A, et al. Fine structural changes in idiopathic pulmonary haemosiderosis. *J Pathol* 1987; 153: 249-256.
- Irwin RS, Cottrell TS, Hsu KC, et al. Idiopathic pulmonary hemosiderosis: an electron microscopic and immunofluorescent study. *Chest* 1974; 65: 41-45.

17. Blanco A, Solís P, Gómez S, et al. C1q-binding immune complexes and other immunological studies in children with pulmonary hemosiderosis. *Allergol Immunopathol (Madr)* 1984; 12: 37-44.
18. Fullmer JJ, Langston C. Pulmonary capillaritis in children: a review of eight cases with comparison to other alveolar hemorrhage syndromes *The Journal of Pediatrics* 2005; 146 (3): 376-38.
19. Le Clainche L, Le Bourgeois M, Fauroux B, et al. Long-term outcome of idiopathic pulmonary hemosiderosis in children. *Medicine (Baltimore)*. 2000; 79: 318-326.
20. Mayes DH, Guerrero ML A few good men: a Marine with hemoptysis and diarrhea. Idiopathic pulmonary hemosiderosis and celiac sprue. *Chest* 2008; 134 (3): 644-7.
21. Khemiri M, Ouederni M. Screening for celiac disease in idiopathic pulmonary hemosiderosis. *Gastroenterol Clin Biol* 2008; 32 (8-9): 745-8.
22. Centers for Disease Control and Prevention. Update: pulmonary hemorrhage/hemosiderosis among infants: Cleveland, Ohio, 1993-1996. *JAMA* 2000; 283: 1951-1953.
23. Rao NR, Goodman LR. Smoking-related interstitial lung disease. *Annals of Diagnostic Pathology* 2008; 12 (6): 445-457.
24. Deniz O, Ongürü O. Idiopathic pulmonary hemosiderosis in an adult patient responded well to corticosteroid therapy. *Tuberk Toraks* 2007; 55 (1): 77-82.
25. Nuesslein TG, Teig N. Pulmonary haemosiderosis in infants and children. *Paediatric Respiratory Reviews* 2006; 7 (1): 45-48.
26. Olser W. On the visceral manifestations of the erythema group of skin diseases. *Am J Med Sci* 2009; 338 (5): 396-408.
27. Santos Ocampo AS, Mandell BF, Fessler BJ. Alveolar hemorrhage in systemic lupus erythematosus: presentation and management. *Chest* 2000; 118 (4): 1083-90.
28. Badsha H, et al. Pulmonary hemorrhage in systemic lupus erythematosus. *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 2004; 33 (6): 414-42.
29. Pego-Reigosa JM, Medeiros DA. Respiratory manifestations of systemic lupus erythematosus: old and new concepts. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* 2009; 23 (4): 469-480.
30. Gómez-Román JJ. Diffuse alveolar hemorrhage. *Archivos de Bronconeumología (English Edition)*. 2008; 44 (8): 428-436.
31. Mahmoud GA, Gheith RE. Alveolar hemorrhage in systemic lupus erythematosus: An overview. *The Egyptian Rheumatologist* 2011; 33 (1): 1-1.
32. O'Hara, Collin, Song, Joo Young. Goodpasture's syndrome with negative serology. *Pathology Case Reviews* 2007; 12 (3): 109-112.
33. Brandi R. Diffuse alveolar hemorrhage. *Southern Medical Journal* 2011; 104 (4): 269-274.
34. Lê Quang C, Delèvaux I. Intra-alveolar haemorrhage without renal damage as the initial presenting feature of Goodpasture's syndrome: case report and review of literature. *Rev Med Interne* 2008; 29 (12): 1038-42. Epub 2008 Jun 24.
35. Cui Z, Zhao J, Jia XY. Clinical features and outcomes of anti-glomerular basement membrane disease in older patients. *Am J Kidney Dis* 2011; 57 (4): 575-82. Epub 2010 Dec 18.
36. Shah MK, Huggins SY. Characteristics and outcomes of patients with Goodpasture's syndrome. *South Med J* 2002; 95 (12): 1411-8.
37. Tomaszewski JF Jr. Pulmonary pathology of acute respiratory distress syndrome. *Clin Chest Med* 2000; 21 (3): 435-466.
38. Huppmann AR. Drug-induced lung disease. *Pathology Case Reviews* 2007; 12 (3): 113-117.
39. Castro CY. ARDS and diffuse alveolar damage: a pathologist's perspective. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2006; 18 (1): 13-9.
40. Case JP. Old and new drugs used in rheumatoid arthritis: a historical perspective. Part 1: the older drugs. *Am J Ther* 2001; 8 (2): 123-43.
41. Ishida K, Seki R. Clinical aspect of diffuse alveolar hemorrhage syndrome. *Nihon Kogyaku Gakkai Zasshi* 2003; 41 (12): 851-6.
42. Cohen S. Diffuse pulmonary hemorrhage: evolutionary 'flaw' or consequence of evolutionary progress? *Am J Med Sci* 2002; 323 (3): 130-9.
43. O'Callaghan DS, Dorfmueller P. Pulmonary veno-occlusive disease: the bête noire of pulmonary hypertension in connective tissue diseases? *Presse Med* 2011; 40 (1 Pt 2): e65-78. Epub 2011 Jan 5.
44. Barboza CE, Jardim CV. Pulmonary veno-occlusive disease: diagnostic and therapeutic alternatives. *J Bras Pneumol* 2008; 34 (9): 749-52.
45. Lantuéjoul S, Sheppard MN. Pulmonary veno-occlusive disease and pulmonary capillary hemangiomatosis: a clinicopathologic study of 35 cases. *Am J Surg Pathol* 2006; 30 (7): 850-7.
46. Montani D, O'Callaghan DS. Pulmonary veno-occlusive disease: recent progress and current challenges. *Respir Med* 2010; 104 (Suppl. 1): S23-32. Epub 2010 Apr 24.
47. Sullivan A, Chmura K. Pulmonary capillary hemangiomatosis: an immunohistochemical analysis of vascular remodeling. *Eur J Med Res* 2006; 11 (5): 187-93.
48. Almagro P, Julià J. Pulmonary capillary hemangiomatosis associated with primary pulmonary hypertension: report of 2 new cases and review of 35 cases from the literature. *Medicine (Baltimore)* 2002; 81 (6): 417-24.
49. Kothari S. Pulmonary capillary hemangiomatosis. *Circulation* 2009; 120 (4): 352-354.
50. Pacheco-Rodríguez G, Moss J. The role of chemokines in migration of metastatic-like lymphangioleiomyomatosis cells. *Crit Rev Immunol* 2010; 30 (4): 387-94.
51. Ansótegui Barrera E, Mancheño Franch N. Lymphangioleiomyomatosis. *Archivos de Bronconeumología (English Edition)* 2011; 47 (2): 85-93.
52. Gao J, Zhu P. A clinicopathological analysis of pulmonary lymphangioleiomyomatosis. *Zhongguo Fei Ai Za Zhi* 2011; 14 (4): 378-82.
53. Glasgow CG, Steagall WK. Lymphangioleiomyomatosis (LAM): molecular insights lead to targeted therapies. *Respir Med* 2010; 104 (Suppl. 1): S45-58.
54. Díaz J, Calamia KT, Lee AS. Pulmonary vasculitis in the intensive care unit. *J Intensive Care Med* 2011; 26 (2): 88-104.

# Enfoque inicial del paciente con hemorragia alveolar difusa asociada a vasculitis pulmonar

## *Initial workup of the patient with diffuse alveolar hemorrhage associated with pulmonary vasculitis*

Andrea Córdoba Guzmán<sup>(1)</sup>; Azucena Martínez Caballero<sup>(1)</sup>; Robin Alonso Rada Escobar, MD <sup>(2)</sup>.

### RESUMEN

La hemorragia alveolar difusa es un síndrome clínico-patológico que se da como manifestación clínica de múltiples entidades patológicas. Debe considerarse siempre como una emergencia médica ya que puede comprometer de forma severa el funcionamiento adecuado del sistema respiratorio. Así mismo, es de vital importancia su reconocimiento y diagnóstico tempranos para iniciar su tratamiento agresivo y con ello evitar el deterioro de la función pulmonar.

Aunque existen múltiples sistemas de clasificación de la hemorragia alveolar difusa, en cuanto a etiología e histopatología, resulta considerablemente útil clasificarlas desde el punto de vista de diagnóstico y tratamiento en dos grandes grupos:

1. Asociadas con fenómenos inflamatorios de la pequeña red capilar pulmonar (capilaritis).
2. No asociadas a capilaritis.

Con este artículo se pretende realizar una revisión de aquellas entidades asociadas a la hemorragia alveolar difusa y que pertenecen al grupo de las capilaritis.

**Palabras clave:** hemorragia alveolar difusa, capilaritis pulmonar, granulomatosis de Wegener, poli angitis microscópica, síndrome de Churg-Strauss, capilaritis pulmonar aislada, síndrome antifosfolipídico, púrpura de Henoch-Schönlein, crioglobulinemia mixta, síndrome de Behçet.

### ABSTRACT

Diffuse alveolar hemorrhage is a clinicopathologic syndrome seen as a manifestation of multiple pathologic conditions. It must always be regarded as a medical emergency, since it can severely compromise the adequate functioning of the respiratory system. Early recognition and diagnosis are likewise important for initiating aggressive treatment, in order to avoid deterioration of pulmonary function. Although there are multiple systems for classifying diffuse alveolar hemorrhage with regard to etiology and histopathology, it is considerably useful to divide these hemorrhages into two large groups, from the point of view of diagnosis and treatment:

1. Associated with inflammatory phenomena of the small capillary network of the lung (capillaritis).
2. Not associated with capillaritis.

This article is a review of the conditions associated with diffuse alveolar hemorrhage belonging to the capillaritis group.

**Keywords:** diffuse alveolar hemorrhage, pulmonary capillaritis, Wegener's granulomatosis, microscopic polyangiitis, Churg-Strauss syndrome, isolated pulmonary capillaritis, antiphospholipid syndrome, Henoch-Schönlein purpura, mixed cryoglobulinemia, Behçet's syndrome.

*Rev Colomb Neumol 2012; 23 (4): 124-129*

<sup>(1)</sup> Estudiante de Medicina, Universidad Militar Nueva Granada - Hospital Militar Central. Bogotá, Colombia.

<sup>(2)</sup> Internista-Neumólogo, Jefe Servicio de Medicina Interna, Hospital Militar Central. Coordinador Académico de Medicina Interna, Universidad Militar Nueva Granada. Bogotá, Colombia.

**Correspondencia:** pato\_9019@hotmail.com

**Recibido:** 28 de Febrero de 2012. **Aceptado:** 7 de Marzo de 2012.

## INTRODUCCIÓN

La hemorragia alveolar difusa representa una entidad de importancia secundaria a gran variedad de síndromes clínico-patológicos; suele ser de instauración rápida y progresiva, y lleva rápidamente al deterioro de la función pulmonar.

Se origina a partir del daño en la membrana alvéolo-capilar secundario a múltiples alteraciones en la fisiología normal del sistema respiratorio. La lesión de la membrana alvéolo-capilar lleva a la presencia de glóbulos rojos dentro de los espacios alveolares, los cuales provienen de la microvasculatura pulmonar (1). Clínicamente, estos síndromes se acompañan de hemoptisis, anemia, usualmente ferropénica, y falla respiratoria aguda, por lo cual siempre debe considerarse como una emergencia médica (1). Los pacientes pueden manifestar tos, hemoptisis evidente y disnea por la alteración en la relación ventilación-perfusión, secundaria a la sangre presente en los espacios alveolares (2).

En cuanto a los estudios imaginológicos, aunque la radiografía de tórax suele ser de ayuda en el diagnóstico, no muestra hallazgos específicos. Es usual encontrar un patrón de infiltrados alveolares difusos y muchas veces pueden asociarse cambios intersticiales debidos a otros procesos crónicos (2).

Aunque la hemorragia alveolar difusa puede ocurrir a partir de daño alveolar de cualquier origen, la capilaritis pulmonar es la lesión histológica que se asocia con mayor frecuencia. En estos casos los neutrófilos se infiltran en los vasos de tabiques interalveolares y peribronquiales, lo cual conduce a la alteración anatómica de los vasos capilares, deteriorando así la barrera alvéolo-capilar y llevando a la extravasación de glóbulos rojos en los alvéolos y el intersticio (1, 3).

## ENTIDADES ESPECÍFICAS

### Granulomatosis de Wegener

Es una patología perteneciente al grupo de las vasculitis pauci-inmunes, las cuales se caracterizan por la presencia de autoanticuerpos en contra de componentes citoplasmáticos de los neutrófilos (ANCA) (1, 4). Clínicamente se manifiesta como una vasculitis granulomatosa necrotizante que compromete arterias y venas de pequeño calibre de cualquier órgano (1, 5, 6). Este proceso inflamatorio implica principalmente el tracto respiratorio (superior e inferior), en cuyo caso el compromiso pulmonar es la manifestación clínica más común, hasta en 85% de los casos, que se hace visible

por hemorragia alveolar difusa secundaria a capilaritis alveolar hasta en 48% de los casos (5). En segundo lugar se ubica el compromiso renal, que puede llevar a glomerulonefritis de rápido progreso (7).

Los ANCA asociados con esta patología son los cANCA, dirigidos principalmente en contra de la proteinasa 3 (PR3), una serina proteasa encontrada en los neutrófilos capaz de degradar proteínas de la matriz extracelular y de regular procesos proinflamatorios mediante citoquinas o receptores inmunes (6, 8-10). Se sabe que estos anticuerpos (cANCA) pueden interactuar no solo con neutrófilos, sino con células endoteliales, llevando así a daño endotelial mediante una respuesta proinflamatoria proveniente de la inmunidad celular. Este daño endotelial es a nivel pulmonar y renal especialmente, por lo que se considera al neutrófilo como la principal célula responsable del daño generado en esta enfermedad (4, 11, 12). Aunque el papel de estos anticuerpos y de la PR3 no está totalmente dilucidado en la fisiopatología de la granulomatosis de Wegener, se cree que estos anticuerpos también son capaces de modular otros mecanismos proinflamatorios mediados por la PR3, tales como la fagocitosis de neutrófilos proapoptóticos por parte de los macrófagos (1, 9-11). De otra parte, el porcentaje de expresión de la PR3 en la superficie de los neutrófilos de pacientes cANCA positivos se ha relacionado con la persistencia o cese de la enfermedad (1, 11).

Histológicamente, la granulomatosis de Wegener se caracteriza por la aparición de granulomas y vasculitis necrotizante en vasos de mediano y pequeño calibre; en general esta inflamación granulomatosa tiene extensa necrosis con numerosos neutrófilos y células gigantes multinucleadas (12, 13). La presencia ANCA, habitualmente con patrón de tipo citoplasmático (cANCA), es un elemento de vital importancia para el diagnóstico que alcanza una sensibilidad de 90% a 95% y una especificidad de 95% (2, 7, 8).

### Poliangeítis microscópica

Es una vasculitis sistémica necrotizante de pequeños vasos, que al igual que la granulomatosis de Wegener pertenece al grupo de las vasculitis pauci-inmunes (1, 2, 6). Se caracteriza por la usencia de depósitos de complejos inmunes y similar a lo que sucede con otras vasculitis sistémicas, se manifiesta con la presencia de capilaritis pulmonar y glomerulonefritis (14, 15), aunque clínicamente con compromiso pulmonar. A diferencia de la granulomatosis de Wegener, la poliangeítis microscópica no suele comprometer la vía aérea superior y las manifestaciones pulmonares están presentes en 25% a 55% de los pacientes. El compromiso pulmonar

a menudo se muestra como hemorragia alveolar, derrame pleural, fibrosis intersticial, edema pulmonar o pleuritis. De éstas, la manifestación pulmonar clásica es la hemorragia alveolar difusa, que se evidencia en 12% a 55% de los pacientes. La afectación pulmonar incrementa la morbilidad y la mortalidad tempranas de esta entidad (1, 6, 14, 15).

En esta enfermedad el daño renal se considera el principal hallazgo clínico, y se caracteriza por glomerulonefritis de rápido progreso, que puede afectar hasta 80% de los pacientes (2, 13-15).

Otra característica importante de la poliangeítis microscópica, son los ANCA con patrón perinuclear (p-ANCA), los cuales están dirigidos en contra de la mieloperoxidasa ubicada en la superficie de los neutrófilos, por lo cual también se les conoce como MPO-ANCA (1, 2, 6, 10, 13, 15).

Estos autoanticuerpos ejercen su acción mediante la activación de neutrófilos, que bajo estímulo de diferentes citoquinas han expresado previamente mieloperoxidasa en su superficie, adhiriéndose al endotelio vascular. Estudios recientes demostraron que estos autoanticuerpos a su vez pueden activar la cascada inflamatoria por la vía alterna del complemento, llevando así al daño endotelial (1, 12, 15).

En cuanto a histología, en el tejido pulmonar es posible encontrar hemorragia pulmonar y capilaritis neutrofílica, además de engrosamiento de las paredes alveolares con infiltrado inflamatorio intersticial. Sin embargo, en esta patología es común que en los estudios

de inmunofluorescencia indirecta se halle un patrón perinuclear (p-ANCA); estos autoanticuerpos sólo son positivos hasta en 75% de los pacientes, por lo que su ausencia no es criterio para la exclusión del diagnóstico. De igual forma, es preciso recordar que éstos pueden existir en otras vasculitis asociadas a autoanticuerpos e incluso en algunas enfermedades infecciosas (1, 2, 12, 14, 15).

Por todo lo expuesto, cabe anotar que para establecer el diagnóstico se deben integrar los hallazgos del cuadro clínico, la histología y las pruebas de laboratorio (15, 16).

### Síndrome de Churg-Strauss

Esta patología, que al igual que las anteriores pertenece al grupo de las vasculitis pauci-inmunes (1, 2), se define como una inflamación granulomatosa rica en eosinófilos que afecta las vías respiratorias y se asocia con una vasculitis necrotizante que afecta los vasos de pequeño y mediano calibre (12, 14, 17). Se diferencia de la granulomatosis de Wegener y poliangeítis microscópica por la presencia de eosinofilia en sangre periférica y la historia de asma o enfermedades alérgicas similares (12).

A lo largo de la historia se han propuesto múltiples parámetros para facilitar su diagnóstico (Tabla 1). Inicialmente fue descrita en 1951 por Churg y Strauss, como granulomatosis alérgica, angeítis alérgica y periarteritis nodosa (18).

**Tabla 1.** Criterios diagnósticos del síndrome de Churg-Strauss.

Grupo de autores	Criterios diagnósticos
Churg & Strauss	Historia de asma Eosinofilia en sangre y en tejidos Granulomas necrotizantes
Lanham et al.	Asma Eosinofilia >1.500 células/mm <sup>3</sup> Vasculitis de dos o más órganos
Colegio Americano de Reumatología	Asma bronquial Eosinofilia (>10% del total de leucocitos) Neuropatía periférica Infiltrados pulmonares transitorios Anormalidades paranasales Biopsia que contenga un vaso sanguíneo y acumulación extravascular de eosinófilos

Más tarde, en 1984, Lanham y colaboradores añadieron tres criterios diagnósticos a esta definición: asma, eosinofilia  $> 1.500$  células/mm<sup>3</sup> y vasculitis de dos o más órganos (19). Finalmente, en 1990, el Colegio Americano de Reumatología propuso seis criterios diagnósticos en pacientes con vasculitis documentada, descripción que hoy en día se considera como la más completa: asma bronquial, eosinofilia ( $>10\%$  del total de leucocitos), neuropatía periférica, infiltrados pulmonares transitorios, anomalías paranasales y biopsia que contenga un vaso sanguíneo y acumulación extravascular de eosinófilos. La presencia de cuatro o más criterios tiene una especificidad de 99,7% (18, 19).

Clínicamente se describen tres fases en la historia natural de la enfermedad, aunque esta puede no ser la misma en todos los pacientes. La primera se conoce como fase temprana o prevasculítica, la cual se manifiesta por rinitis alérgica seguida años después por el desarrollo de asma. La característica principal de esta fase es la infiltración de tejidos por eosinófilos, lo que permite establecer que el paciente se encuentra en un estadio temprano de la enfermedad previo al desarrollo de vasculitis. La segunda se conoce como fase vasculítica y se determina por la aparición de vasculitis necrotizante rica en eosinófilos, la cual compromete pequeñas arterias, arteriolas, vénulas y venas. Por último, la tercera fase se denomina post-vasculítica y está presente en aquellos pacientes que han sido tratados adecuadamente. Aún confluyen la rinitis alérgica y el asma, pero el proceso vasculítico ya no está activo (3, 17).

Este tipo de vasculitis puede afectar los pulmones, la piel, los nervios periféricos y el tracto gastrointestinal; puede correlacionarse con daño renal, pese a que este no suele ser un hallazgo común. Si bien no hacen parte de los criterios diagnósticos, la aparición de ANCA, específicamente p-ANCA los cuales están dirigidos en contra de la mieloperoxidasa ubicada en la superficie de los neutrófilos (MPO-ANCA), suelen presentarse hasta en 40% a 70% de los pacientes (3, 4, 10, 12, 20).

### Capilaritis pulmonar aislada

También denominada capilaritis pulmonar paucimune aislada, consiste en un síndrome de vasculitis de pequeños vasos que compromete únicamente los pulmones y en la cual no hay evidencia clínica ni serológica de vasculitis sistémica (1, 21, 22). Se reconoce como causa de hemorragia alveolar difusa, que puede o no estar asociada a la positividad de p-ANCA; no obstante, aun no se conoce con exactitud su fisiopatología dados los pocos casos estudiados (14, 23, 24).

### Síndrome antifosfolípídico

Este síndrome se compone de múltiples manifestaciones clínicas pero se caracteriza por la asociación de trombosis arterial y/o venosa recurrente, abortos o pérdidas fetales a repetición y trombocitopenia. Otro hallazgo importante es la presencia de anticuerpos antifosfolípidos, bien sea como anticoagulante lúpico o anticuerpos anticardiolipina (24, 26).

Clínicamente el síndrome antifosfolípídico se clasifica como primario, cuando los pacientes no tienen manifestaciones clínicas de ninguna otra enfermedad, o como secundario cuando se da asociado con otras patologías de base, como el lupus eritematoso sistémico u otras enfermedades autoinmunes (23, 26, 27).

En el síndrome antifosfolípídico tanto primario como secundario, es usual encontrar daño pulmonar asociado, por lo que se describen múltiples alteraciones las cuales incluyen: embolismo e infarto pulmonar, hipertensión pulmonar, trombosis arterial pulmonar, síndrome de distrés respiratorio agudo y hemorragia alveolar difusa (25-27); se cree que esta última se da como resultado de cambios protrombóticos y vasculíticos originados por los anticuerpos antifosfolípidos, que a su vez son un grupo heterogéneo de anticuerpos encargados de reconocer diversos fosfolípidos y complejos proteicos. Así mismo, se considera que el mecanismo fisiopatológico por el cual dichos anticuerpos causan trombosis está relacionado con la inhibición de anticoagulantes endógenos dependientes de fosfolípidos, entre los cuales se nombran la antitrombina, la proteína C y la trombomodulina. Adicionalmente, se piensa que estos anticuerpos promueven la agregación plaquetaria, activan el complemento y pueden originar daño endotelial, lo cual también promueve un estado protrombótico (27, 29).

### Púrpura de Henoch-Schönlein

Este síndrome consiste en una vasculitis de pequeños vasos que clínicamente se caracteriza por lesiones purpúricas ligeramente palpables, no asociadas a trombocitopenia, artralgias y alteraciones del tracto gastrointestinal tales como dolor intenso y sangrado, coligado a alteraciones renales (25, 30, 31). Aunque puede aparecer a cualquier edad, la púrpura de Henoch-Schönlein está catalogada como la vasculitis más común durante la infancia y es auto limitada; por el contrario se cree que el aumento en la morbimortalidad es directamente proporcional con la edad de presentación (25, 32).

En este síndrome pueden verse involucrados múltiples órganos, de ahí que llegue a provocar daño ocular o pulmonar, o al sistema nervioso central (33).

Generalmente, la manifestación más severa de compromiso pulmonar es la hemorragia alveolar difusa, que puede darse hasta en 5% de los pacientes y asociarse más a aquellos de mayor edad (33). Adicionalmente, el daño pulmonar puede tener una presentación subclínica en un porcentaje mayor de pacientes, pues se ha encontrado que existe una disminución de la capacidad de difusión pulmonar de monóxido de carbono sin signos ni síntomas de patología pulmonar, que revierte con la mejoría clínica de los afectados. Este daño de la capacidad de difusión del monóxido de carbono se debe al depósito de inmunocomplejos IgA en la membrana alvéolo-capilar pulmonar (33, 34).

### Crioglobulinemia mixta

La crioglobulinemia se define como la presencia de crioglobulinas circulantes en suero, que son inmunoglobulinas que se precipitan de forma reversible a temperaturas menores de 37°C (35-37). Aunque la aparición de crioglobulinas circulantes no siempre está relacionada con la presencia de sintomatología, aproximadamente 50% de los pacientes con crioglobulinemia refieren síntomas asociados a vasculitis.

La crioglobulinemia usualmente se clasifica en tres subgrupos, con base en la composición de las inmunoglobulinas:

- Simple: se compone de una única clase de inmunoglobulina.
- Tipo II: presenta inmunocomplejos de IgG policlonal más IgM monoclonal.
- Mixta: presenta inmunoglobulinas policlonales mixtas (37).

Las vasculitis asociada con esta patología afecta principalmente a los vasos de pequeño calibre los cuales se alteran por el depósito de complejos inmunes en sus paredes, con la posterior activación de la cascada inflamatoria que finalmente conduce a daño endotelial y deterioro progresivo del espacio intersticial pulmonar (36, 37).

Las crioglobulinas en sangre se asocian con una amplia gama de enfermedades malignas o neoplásicas y autoinmunes, e infecciones. Clínicamente puede presentarse de forma insidiosa, con daño articular previo a la aparición de la sintomatología respiratoria (37). Los pacientes pueden referir disnea progresiva que lleva a insuficiencia respiratoria. Aunque la incidencia de hemorragia alveolar difusa como complicación de esta patología es muy baja, suele asociarse con un mal pronóstico dada su gravedad y las altas tasas de mortalidad (37, 38).

### Síndrome de Behçet

Se ha descrito como una alteración multisistémica, caracterizada por lesiones genitales o en la mucosa oral, y uveítis. Puede haber compromiso pulmonar hasta en 5% de los casos; clínicamente se asocia con complicaciones tan severas como infarto pulmonar, aneurismas de arterias pulmonares y oclusión total de vasos pulmonares (25, 39).

Desde el plano fisiopatológico, el daño endotelial es secundario a una vasculitis necrotizante linfocítica o neutrofílica, la cual se relaciona con el depósito de complejos inmunes. Este proceso vasculítico puede comprometer los vasos de cualquier tamaño, y llevar a las complicaciones mencionadas previamente. Ocurre hemorragia alveolar como resultado de un proceso inflamatorio agudo, que destruye las arterias pulmonares, por lo cual se considera que se manifiesta en los periodos de exacerbación de la enfermedad (39, 40).

### CONCLUSIÓN

La hemorragia alveolar difusa es un síndrome clínico-patológico que se da como manifestación clínica de múltiples entidades, y el cual debe considerarse siempre como una emergencia médica dadas las complicaciones inherentes a ésta así como a su alta tasa de mortalidad.

En muchos casos la hemorragia alveolar difusa se asocia con procesos vasculíticos inflamatorios que comprometen el endotelio pulmonar, proceso conocido como capilaritis pulmonar secundario a la injuria del endotelio vascular pulmonar, que de estar presente debe hacer sospechar enfermedades sistémicas de base.

Debido a que los pacientes pueden sufrir compromiso severo de la función pulmonar, es trascendental que el médico esté en capacidad de reconocer esta entidad y sus alteraciones sistémicas asociadas con el ánimo de hacer un diagnóstico temprano que permita un tratamiento adecuado y oportuno.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Lara AR, Schwarz MI. Diffuse alveolar hemorrhage. *Chest* 2010; 137 (5): 1164-1171.
2. Vallejo Franco J, Parra M, Medina Luis F, et al. Hemorragia alveolar difusa. *Rev Colomb Reumatol* 2005;12 (4): 363-368.
3. Ioachimescu OC, Stoller JK. Diffuse alveolar hemorrhage: Diagnosing it and finding the cause. *Cleveland Clinic Journal of Medicine* 2008; 75 (4): 258-280.
4. Kallenberg CG, Heeringa MP, et al. Mechanisms of disease: pathogenesis and treatment of ANCA-associated vasculitides. *Nat Clin Pract Rheum* 2006; 2 (12): 661-670.

5. Hernández ME, Lovrekovic CG, et al. Acute onset of Wegener's granulomatosis and diffuse alveolar hemorrhage treated successfully by extracorporeal membrane oxygenation. *Pediatric Critical Care Medicine* 2002; 3 (1): 63-66.
6. Franks TJ, Koss MN. Pulmonary capillaritis. *Curr Op Pulmonary Med* 2000; 6 (5): 430-435.
7. Cantillo JJ, Díaz JEA, Andrade RE. Granulomatosis de Wegener, una enfermedad de varias caras. *Acta Méd Colomb* 2007; 32 (3): 136-144.
8. Cairolí E, Silvarino R, Méndez E. Granulomatosis de Wegener: clínica, diagnóstico y tratamiento a propósito de cinco casos. *Rev Méd Urug* 2008, 24 (1): 37-41.
9. Witko-Sarsat V, Reuter N, et al. Interaction of proteinase 3 with its associated partners: implications in the pathogenesis of Wegener's granulomatosis. *Curr Op Rheumatol* 2010; 22 (1): 1-7.
10. Foucher P, Heeringa P, et al. Antimyeloperoxidase-associated lung disease. An experimental model. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160 (3): 987-994.
11. Gómez-Puerta JA, Hernández-Rodríguez J, et al. Antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides and respiratory disease." *Chest* 2009; 136 (4): 1101-1111.
12. Jennette JC, Falk RJ. ANCA vasculitis: microscopic polyangiitis, Wegener's granulomatosis, and Churg-Strauss syndrome. *Pathology Case Reviews* 2007; 12 (5): 200-204.
13. Olson AL, Schwarz MI. Diffuse alveolar hemorrhage. *Prog Respir Res Basel Karger* 2007; 36: 250-263.
14. Gómez-Román J. Diffuse alveolar hemorrhage. *Archivos de Bronconeumología* 2008; 44 (8): 428-436.
15. Muñoz Grajales C, Arbeláez Cortés, Arias Restrepo L, et al. Poliangeítis microscópica: reporte de un caso con enfermedad renal, pulmonar y neurológica, y revisión de la literatura. *Rev Colomb Reumatol* 2011; 18 (2): 121-134.
16. Jaramillo García L, Morales Naranjo S. Poliangeítis microscópica, reporte de un caso. *Rev Colomb Neumol* 18 (2): 94-87.
17. Sinico RA, Di Toma L, et al. Prevalence and clinical significance of antineutrophil cytoplasmic antibodies in Churg-Strauss syndrome. *Arthritis & Rheumatism* 2005; 52 (9): 2926-2935.
18. Churg A Recent advances in the diagnosis of Churg-Strauss syndrome. *Mod Pathol* 2001; 14 (12): 1284-1293.
19. Vega SJ, Duclós H. Hemorragia pulmonar secundaria a una reactivación tardía de un síndrome de Churg-Strauss en un paciente en hemodiálisis crónica: Report of one case. *Revista Médica de Chile* 2006; 134: 79-84.
20. Solans RJ, Bosch A, et al. Churg-Strauss syndrome: outcome and long-term follow-up of 32 patients. *Rheumatology* 2001; 40 (7): 763-771.
21. Oruezábal Moreno MJ, Burón Fernández MR. Vasculitis de pequeño vaso en un paciente con un adenocarcinoma de colon. *Oncología (Barcelona)* 2005; 28 (6): 297-303.
22. Frankel SK, Cosgrove GP, et al. Update in the diagnosis and management of pulmonary vasculitis. *Chest* 2006; 129 (2): 452-465.
23. Cordier JF, Cottin V. Alveolar hemorrhage in vasculitis: primary and secondary. *Semin Respir Crit Care Med* 2011; 32 (03): 310-321.
24. Schwarz MI, Zamora MR, et al. Isolated pulmonary capillaritis and diffuse alveolar hemorrhage in rheumatoid arthritis and mixed connective tissue disease. *Chest* 1998; 113 (6): 1609-1615.
25. Green RJ, Ruoss SJ, et al. Pulmonary capillaritis and alveolar hemorrhage. *Chest* 1996; 110 (5): 1305-1316.
26. Espinosa G, Cervera R, Font J. El pulmón en el síndrome antifosfolípido. *Arch Bronconeumol* 2002; 38: 27-32.
27. Wiedermann FJ, Mayr A, et al. Acute respiratory failure associated with catastrophic antiphospholipid syndrome. *J Int Med* 2000; 247 (6): 723-730.
28. Espinosa G, Cervera R. Cardiac and pulmonary manifestations in the antiphospholipid syndrome. *Current Rheumatology Reviews* 2010; 6 (1): 3-11.
29. Deane KD, West SG. Antiphospholipid antibodies as a cause of pulmonary capillaritis and diffuse alveolar hemorrhage: a case series and literature review. *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 2005; 35 (3): 154-165.
30. Nadrous HF, Yu AC, et al. Pulmonary involvement in Henoch-Schönlein purpura. *Mayo Clinic Proceedings* 2004; 79 (9): 1151-1157.
31. Toussaint ND, Desmond M, et al. A patient with Henoch-Schönlein purpura and intra-alveolar haemorrhage. *NDT Plus* 2008; 1 (3): 167-170.
32. Tarvin SE, Ballinger S. Henoch-Schönlein purpura. 2006; 16 (4): 259-263.
33. De la Prada Álvarez FJ, Prados Gallardo AM, Tugores Vázquez A, Uriol Rivera M, Saus Sarrias C, Morey Molina A. Shönlein-Henoch nephritis complicated with pulmonary renal syndrome. *An Med Int Madrid Spain* 2005; 22: 441-444.
34. García-Olivé I, Prat JM. Pulmonary vasculitis. *Clinical Pulmonary Medicine* 2011; 18 (4): 186-191.
35. Perelló Carbonell R, Supervía Caparrós A, Nolla Salas J, et al. Hemorragia alveolar y crioglobulinemia mixta asociada al virus de la hepatitis C. A propósito de tres casos. *Anales de Medicina Interna* 2005; 22 (11): 529-531.
36. Durán Delgado OD, Cantero Hernández R, et al. Presentación de 1 caso con crioglobulinemia mixta tipo II. *Revista Cubana de Medicina* 2001; 40: 288-291.
37. Ferri CM, et al. Mixed cryoglobulinemia: demographic, clinical, and serologic features and survival in 231 patients. *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 2004; 33 (6): 355-374.
38. Ramos-Casals MA, et al. Life-threatening cryoglobulinemia: clinical and immunological characterization of 29 cases. *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 2006; 36 (3): 189-196.
39. Santana AN, Antunes CT, et al. Acometimento pulmonar na doença de Behçet: uma boa experiência com o uso de imunossupressores." *Jornal Brasileiro de Pneumologia* 2008; 34: 362-366.
40. Fairley C, Wilson JW, et al. Pulmonary involvement in Behçet's syndrome. *Chest* 1989; 96 (6): 1428-1429.

# Lesión traqueal no neoplásica. Sarcoidosis.

## Descripción de un caso y revisión de la literatura

### *Non-neoplastic tracheal injury. Sarcoidosis.*

### *Description of a case and review of the literature*

Manuel Pacheco Gallego, MD.<sup>(1)</sup>; Paulina Ojeda, MD.<sup>(2)</sup>; Pedro Chaparro, MD.<sup>(3)</sup>; Manuel Garay, MD.<sup>(3)</sup>

---

#### RESUMEN

Las lesiones de la tráquea de origen no neoplásico, tienen una forma de presentación variada, con múltiples diagnósticos diferenciales, situación que obliga a ampliar las herramientas diagnósticas con el objetivo de identificar la causa y ofrecer un tratamiento definitivo. En este artículo se expone un caso clínico de la casuística del Hospital Santa Clara de Bogotá, correspondiente a una lesión difusa traqueal y su abordaje, hasta obtener un diagnóstico definitivo.

**Palabras clave:** estenosis traqueal, fibrobroncoscopia, sarcoidosis.

#### ABSTRACT

Non-neoplastic injuries of the trachea have various presentations, and therefore the scope of their differential diagnosis is wide. Multiple diagnostic tools have to be available in order to identify the cause and offer definitive treatment. This article reports a case from the records of the Hospital Santa Clara of Bogotá, Colombia, of diffuse tracheal injury and its workup until conclusive diagnosis was achieved.

**Keywords:** tracheal stenosis, fibrobronchoscopy, sarcoidosis

*Rev Colomb Neumol 2012; 23 (4):130-135*

---

#### DESCRIPCIÓN DEL CASO

Paciente de género masculino de 50 años de edad, con cuadro clínico de aproximadamente ocho meses de evolución caracterizado por síntomas de tos inicialmente seca, luego productiva con esputo blanquecino sin hemoptisis, episodios intermitentes de disnea con deterioro de la clase funcional hasta llegar a II/IV (NYHA), disnea paroxística nocturna, cuadros febriles vespertinos y pérdida aproximada de diez kilos de peso, quien acudió al servicio de urgencias por agudización de la sintomatología, fiebre, tos y disfonía.

Antecedentes patológicos negativos, y exposicionales, al ladrillo, pues se dedica al oficio de la construcción.

Al ingreso al servicio de urgencias se identificó FC: 89 min, FR: 26 min, PA: 118/ 78 mm Hg. Cuello sin adenopatías, no ingurgitación yugular, expansión torácica adecuada, auscultación de ruidos cardiacos rítmicos, no evidencia de soplos, pulmones con ruidos respiratorios rudos de predominio basal izquierdo, sin agregados ni tirajes. Abdomen depresible sin organomegalias ni signos de irritación peritoneal. Estable desde el punto de vista neurológico, sin alteración al examen clínico, alerta y sin focalización.

Los estudios iniciales con hemograma y bioquímica sanguínea no mostraron alteración patológica; se tomó radiografía de tórax que evidenció radio-opacidad en el hemitórax izquierdo, de predominio basal, con elevación del hemidiafragma ipsilateral.

---

<sup>(1)</sup> Médico Internista. Fellow Neumología, Hospital Santa Clara.

<sup>(2)</sup> Médica Patóloga, Hospital Santa Clara.

<sup>(3)</sup> Médico Internista, Neumólogo, Hospital Santa Clara.

**Correspondencia:** mcpachecog@hotmail.com

**Recibido:** 30 de mayo de 2012. **Aceptado:** 5 de Junio de 2012.

Adicionalmente, signos de pérdida de volumen del lóbulo inferior izquierdo, que otorgaban a la opacidad características de atelectasia, y signos de hiperinsuflación compensatoria derecha (Figura 1).

**Figura 1.** Radiografía de tórax en la que se observa opacidad en el ló-



bulo inferior izquierdo y signos de pérdida de volumen—atelectasia LII.

Se planteó una agudización del cuadro crónico respiratorio por posible compromiso neumónico y se inició ma-

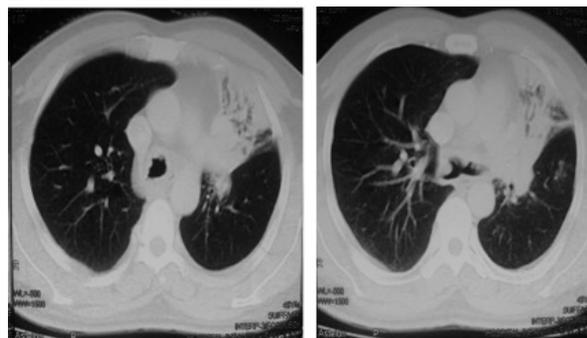
nejo antibiótico que incluyó el uso de beta-lactámico, por lo cual se efectuaron estudios para identificar la patología de base. Las baciloscopias seriadas y la serología para VIH fueron negativas, así como los cultivos para hongos. De igual manera los ANCAS y el perfil inmune fueron normales. Se llevó a evaluación tomográfica en la que se documentaron cambios en la vía aérea, engrosamiento de la pared traqueal de predominio anterior asociado a irregularidad en la mucosa y nodularidad que limitaba la luz en todo el trayecto de la tráquea y los bronquios fuente. En el parénquima pulmonar se observó aumento de la densidad asociado a broncograma aéreo y signos de pérdida de volumen en segmento de lóbulo superior izquierdo y llingula (Figura 2).

Ante los hallazgos descritos se envió a broncoscopia con el objetivo de evaluar la vía aérea, las estructuras bronquiales y la posible toma de muestras; se encontró lo siguiente (Figura 3):

1. Laringe: lesiones nodulares amplias en la base de la epiglotis. Cuerdas vocales falsas edematizadas y cuerdas verdaderas con movilidad conservada.

2. Tráquea: alteración de la mucosa con presencia de lesiones de aspecto nodular de tamaño entre 3 – 5 mm que compromete la luz en 30%, de localización difusa hasta la carina.

3. Bronquio fuente derecho:



**Figura 2.** Engrosamiento traqueal de predominio anterior asociado a irregularidad en la mucosa y nodularidad.

- Lesiones nodulares hasta el bronquio intermedio.

- Divisiones lobares de características normales.

4. Bronquio fuente izquierdo:

- Disminución del calibre.

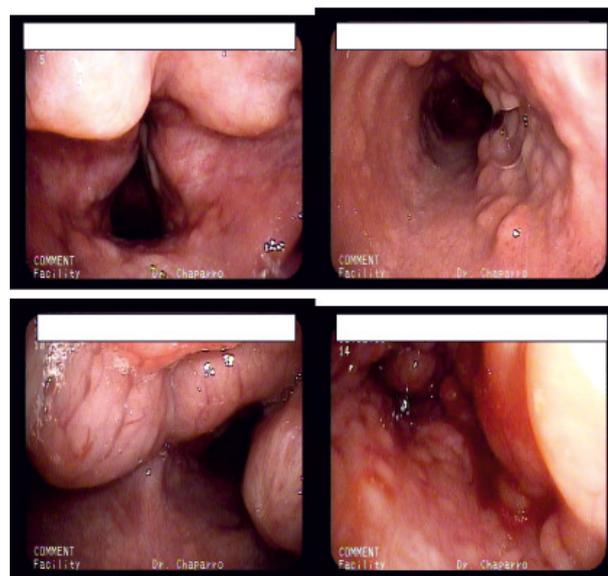
- Múltiples lesiones nodulares que disminuyen la luz permitiendo el paso del equipo.

- Múltiples lesiones que obstruyen la entrada del lóbulo superior por completo.

- Resto de divisiones lobares sin alteraciones.

**Figura 3.** Broncoscopia pre-tratamiento.

Se tomaron biopsias de las lesiones observadas para

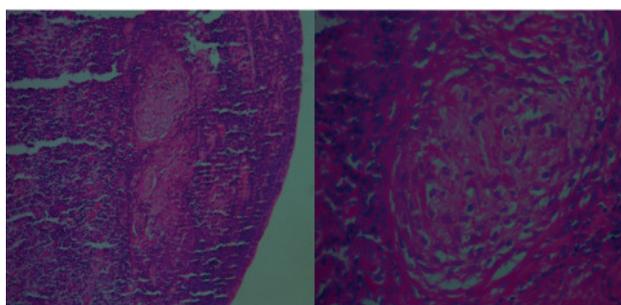


estudio de patología y microbiología. Se inició manejo

temporal anti-tuberculoso con esquema tetraconjugado y se dejó en proceso de observación intrahospitalaria. No obstante, su evolución no fue satisfactoria, pues persistió con los síntomas descritos con predominio de tos seca y fiebre vespertina. Se recibieron posteriormente los resultados de patología y microbiología los cuales fueron negativos para *Mycobacterias* y hongos. La patología mostró reacción granulomatosa no necrotizante con coloraciones de ZN y Grocott negativas para BAAR y hongos, y cambios concordantes con sarcoidosis de tráquea y bronquios (Figura 4). Se realizó, además, PCR para *Mycobacterias* en el bloque de parafina, el cual fue negativo, y reafirmó así el diagnóstico de sarcoidosis.

Figura 4. Coloración HE en 10 y 40 x.

Una vez efectuado el diagnóstico de esta entidad, se



inició tratamiento con esteroides orales y se programó

seguimiento ambulatorio. Luego de seis semanas de iniciado el tratamiento, se observó franca mejoría clínica, resolución de los episodios febriles y desaparición de los cuadros de tos.

Se hizo broncoscopia posterior a los dos meses de tratamiento, y se evidenció disminución del tamaño de las lesiones y la estenosis (Figura 5).

Figura 5. Broncoscopia bajo tratamiento.



## DISCUSIÓN

Las lesiones de la tráquea y la vía aérea se han clasificado en dos grandes grupos: difusas y localizadas (Tabla 1) (1). En general, las localizadas son de origen tumoral o traumático, mientras que las difusas se asocian más con enfermedades infecciosas, granulomatosas no infecciosas, del colágeno o cartilaginosas y estructurales (2); las principales patologías descritas son:

- Tuberculosis.
- Policondritis recidivante.
- Amiloidosis.
- Traqueobroncopatía osteocondroplásica.
- Sarcoidosis.

Otras causas de lesiones traqueales incluyen estenosis post-intubación, granulomatosis de Wegener, papilomatosis laringotraqueobronquial, traqueobroncomegalia y neurofibromatosis traqueal. Seguidamente, se describen los principales elementos para una aproximación al diagnóstico diferencial y luego se profundiza en la presentación de sarcoidosis.

## CAUSAS INFECCIOSAS

### Tuberculosis

Enfermedad infecciosa aguda o crónica producida por el bacilo *Mycobacterium tuberculosis*, que puede afectar a cualquier tejido del organismo pero generalmente se localiza en los pulmones. La evidencia muestra como principales causas de compromiso traqueal y endobronquial la implantación de bacilos por la vía aérea provenientes de lesiones parenquimatosas activas, que constituyen la causa más frecuente de afección; otra vía definida es la diseminación linfática (3). El principal hallazgo de la tuberculosis traqueal es el estrechamiento de la luz de la vía aérea central, y genera estenosis que puede conducir a la insuficiencia respiratoria en la fase aguda. En la tomografía computarizada se evidencia estrechamiento luminal irregular y circunferencial; además puede acompañarse de mediastinitis, y asociarse con adenopatías mediastínicas.

La afección endobronquial se produce por ruptura a la pared bronquial del material caseoso, ocasionando posibles lesiones estenóticas residuales de la vía aérea que pueden condicionar cuadros infecciosos a repetición o compromiso funcional pulmonar por alteración obstructiva. Los síntomas más comunes, además de los generales, son la tos persistente y el posible estridor. Las manifestaciones clínicas incluyen disfonía, otalgia,

**Tabla 1.** Clasificación de las lesiones traqueales.

Localizadas		Difusas	
Agudas	Traumáticas	Infecciosas	Tuberculosis Infecciones micóticas
Crónicas	Neoplasias	Inflamatorias	Sarcoidosis
	Estenosis	No infecciosas	Amiloidosis
	Linfoma traqueal		Granulomatosis de Wegener Policondritis recidivante Papilomatosis laringotraqueobronquial Traqueobroncopatía osteocondroplásica

odinofagia y ulceraciones en la lengua. La estenosis endobronquial es una complicación de la tuberculosis pulmonar que se puede desarrollar agudamente o manifestarse más tarde. Se ha reportado en 10% a 37% de los casos con tuberculosis pulmonar parenquimatosa, siendo más frecuente en poblaciones asiáticas y africanas. El principal hallazgo en la estenosis post-infecciosa por tuberculosis es el estrechamiento de la tráquea o los bronquios. La calcificación no es frecuente. En la fase de actividad de la tuberculosis las paredes de las vías respiratorias están engrosadas e irregulares y en la fibrosis éstas son lisas y finas. El tratamiento de la tuberculosis, independiente de su localización traqueal o endobronquial, continúan siendo los farmacos bajo la estrategia DOTS según esquema de la Organización Mundial de la Salud (OMS). En los casos con estenosis traqueobronquial tuberculosa, la resección quirúrgica y la reconstrucción broncoplástica son la norma de tratamiento. Más recientemente, se han desarrollado técnicas de broncoscopia intervencionista dentro de las que se destacan el implante de stents, la foto-resección láser, la coagulación con argón plasma, la dilatación con balón y la crioterapia, apoyados con estrategias diagnósticas con ecografía endobronquial (EEB). Estas alternativas de manejo y el diagnóstico oportuno se convierten en estrategias fundamentales para limitar la morbi-mortalidad asociada a esta patología (4).

## Micóticas

### *Paracoccidioidomycosis*

Es una micosis sistémica producida por un hongo multigermante, *Paracoccidioides brasiliensis*, que se manifiesta mayormente en las regiones tropicales y subtropicales. Fue descrita por primera vez en Brasil en 1905. Es un hongo dimorfo, que a temperatura

ambiente crece como colonias blancas filamentosas y microscópicamente se evidencian sólo hifas, y a temperatura de 35-37°C, crece en forma de colonias cremosas cerebriformes. Se desarrolla en regiones húmedas y de temperaturas elevadas. Su reservorio es el suelo. Afecta principalmente al sexo masculino y se asocia con el contacto frecuente con la tierra. La principal vía de penetración es la inhalatoria (5). En la tomografía se muestra como un engrosamiento luminal irregular que en algunas ocasiones puede acompañarse de mediastinitis.

## Histoplasmosis

Patología de origen micótico que se adquiere por la inhalación de esporas del *Histoplasma capsulatum*, hongo dimórfico que crece como mohó en la naturaleza o en el Agar de Sabouraud a temperatura ambiente. Posee dos clases de esporas micro y macroconidias que permiten su identificación y crece por gemación como una pequeña levadura. Se ha encontrado en terrenos ricos en nitrógeno donde hay excretas de murciélagos y algunos tipos de aves. El compromiso pulmonar se presenta principalmente como histoplasmosis aguda primaria, pulmonar crónica y diseminada, aunque se pueden hallar nódulos residuales. La forma traqueal es infrecuente y hay pocos casos descritos. Su presentación en la vía aérea superior tiene hallazgos similares a los de la paracoccidioidomycosis con un engrosamiento luminal irregular traqueal que puede extenderse hasta los bronquios principales. Los medicamentos de elección son la anfotericina B, así como los azoles, tanto para las formas pulmonares primarias, como para las crónicas y diseminadas. Entre estos últimos, el itracozol ha demostrado mayor eficacia terapéutica (6).

## Inflamatorias no infecciosas

### **Policondritis recidivante**

Patología autoinmune, poco frecuente, que se caracteriza por episodios recurrentes de inflamación cartilaginosa, con posterior destrucción progresiva y pérdida estructural que lleva a fibrosis. Como presentación clínica es frecuente la condritis auricular, nasal y del tracto respiratorio, con compromiso de órganos como los ojos y el aparato audiovestibular; también se han documentado poliartritis y compromiso vascular. Se ha informado compromiso laringo-traqueal hasta en 10% de los casos, pero esta situación favorece un peor pronóstico. El diagnóstico se basa en la aparición de tres o más de las siguientes características: condritis auricular bilateral, poliartritis seronegativa no erosiva, compromiso ocular diferenciado por inflamación, daño audiovestibular y condritis del tracto respiratorio. Los hallazgos imaginológicos se caracterizan por un compromiso más frecuente de la laringe y la tráquea superior; en este caso se evidencia engrosamiento de la pared traqueal con destrucción de los anillos cartilagosos y las lesiones generalmente respetan la pared posterior de la tráquea. La base del tratamiento incluye modulación inmune con esteroides y se han evaluado medicamentos como dapsona y azatioprina; para lesiones con compromiso obstructivo significativo se incluyen técnicas invasivas como implante de stents o resección quirúrgica de las lesiones (7, 8).

### **Amiloidosis**

Patología de baja frecuencia, asociada con el depósito de material proteináceo de naturaleza amorfa (amiloidea) en los espacios extracelulares de diversos órganos y tejidos, que condiciona a alteraciones funcionales y estructurales, según su localización e intensidad. Puede ser de origen inflamatorio, hereditario o asociado a patologías neoplásicas o infecciosas. Según el componente proteico variable se clasifica en tres grupos: el primero se denomina AL y se presenta en la amiloidosis primaria (AL) y en aquella asociada a mieloma múltiple. El segundo tipo tiene una secuencia N-terminal específica de una proteína no inmunoglobulina denominada proteína AA y se presenta en pacientes con amiloidosis secundaria (AA). El tercer tipo se relaciona con polineuropatía amiloidea familiar, amiloide transtiretina (ATTR). Se ha documentado compromiso en los sistemas nervioso central (SNC), oftálmico, endocrinológico, cardiovascular, dermatológico, hematológico, renal y pulmonar. Las presentaciones pulmonares se clasifican en cuatro grupos principales: depósitos intersticiales difusos, que son poco frecuentes, nódulos pulmonares que pueden ser únicos o múltiples, compromiso pleural y depósitos traqueobronquiales submucosos.

Por su parte, la AL suele presentar compromiso pulmonar en 50% a 70% de los casos, y la AA en 20%. Se puede evidenciar colapso pulmonar o segmentario con depósitos endobronquiales que causan obstrucción. El tratamiento con melfalán más prednisona ha mostrado una respuesta favorable; en lesiones obstructivas las estrategias invasivas pueden ser una opción de manejo.

### **Traqueobroncopatía osteocondroplásica**

Es una enfermedad de baja frecuencia, que compromete el árbol traqueobronquial de causa no definida, donde la característica relevante es la presencia de múltiples nódulos submucosos osteocartilagosos, de localización en las paredes anterior y lateral de la tráquea, pues, en general, no comprometen la pared posterior. Se da acompañada de tos y disnea con hemoptisis ocasional. En las imágenes se identifican nódulos calcificados que se extienden por el árbol traqueobronquial. En la actualidad no hay un tratamiento específico para esta patología (9).

### **Sarcoidosis**

Es una enfermedad granulomatosa de causa desconocida, crónica y multisistémica, de curso variable, que en la mayoría de casos alcanza una remisión espontánea. Tiene mayor pico de incidencia entre los 20 y los 40 años de edad. Compromete principalmente pulmón, ganglios linfáticos, ojos, hígado, médula ósea y piel, y es menos frecuente el daño renal, cardíaco y del SNC.

La evidencia reciente orienta su origen hacia una reacción anómala excesiva de un antígeno fagocitado por una célula presentadora; se han identificado varios genes con mayor asociación hacia la presencia de sarcoidosis como HLA-DBQ1, HLADBR1. El granuloma de la sarcoidosis se caracteriza por un núcleo de histiocitos epitelioides derivados de monocitos que expresan linfocitos T CD4. De igual manera, hay gran expresión de citoquinas, primordialmente de factor de necrosis tumoral (TNF).

Como fenómeno causal de sarcoidosis se plantea la exposición a uno o más antígenos exógenos; sin embargo inicialmente los agentes infecciosos han sido sospechosos pero los estudios aun no son totalmente incuestionables al respecto, si bien hoy existe mayor evidencia acerca de la asociación con *Mycobacterias* o *Propionibacterium acnes*. En los granulomas también se han identificado depósitos de proteína amiloide A (10).

Las manifestaciones clínicas dependen del órgano afectado; por ejemplo, el compromiso respiratorio se caracteriza por la presencia de disnea progresiva, tos seca, hemoptisis intermitentes y cuadros febriles crónicos, que a su vez pueden ir acompañados de adenomegalias parahiliares, peritraqueales, mediastinales y subcarinales (11).

Para diagnosticar sarcoidosis es importantísimo descartar otras causas de enfermedad granulomatosa; en general los síntomas aparecen más de tres meses antes del diagnóstico y se cuenta con apoyo imaginológico, hallazgos clínicos y presencia de granulomas típicos en el reporte de patología. Dentro de los hallazgos hematológicos de laboratorio pueden observarse anemia, linfopenia y trombocitopenia, con hipergammaglobulinemia e hipercalcemia. De igual manera, se ha detectado hasta 50% de aumento en la producción de enzima convertidora de angiotensina (ECA) secretada por fagocitos del granuloma, aunque la sensibilidad de esta prueba es baja para la confirmación diagnóstica (12). Los pulmones se afectan en más de 90% de los casos con sarcoidosis, y pese a que las pruebas de función pulmonar pueden estar alteradas, no son diagnósticas de esta patología. Los hallazgos radiográficos más frecuentes son el patrón intersticial retículo-nodular y/o las adenopatías hiliares bilaterales. Entre 1% a 3% de los pacientes puede tener compromiso traqueal, de predominio en la parte superior. Además, el estrechamiento de las vías respiratorias puede ser secundario a una compresión extrínseca por crecimiento ganglionar o puede ser resultado de formación de granulomas en la mucosa de la vía aérea. Aproximadamente dos tercios de los pacientes tienen resolución espontánea de los síntomas. Según el patrón radiográfico se divide en cuatro grupos (Tabla 2).

Los corticoides orales son la primera línea del tratamiento y se ha demostrado que reducen la sintomatología mejorando los cambios evidenciados en radiología y en las pruebas de función pulmonar. Por su parte, la afectación ocular suele responder a esteroides tópicos. En general, se deben tratar estadios 2 y 3 a través de la evaluación de la sintomatología del paciente. Como segunda línea de tratamiento, para sarcoidosis refractaria se incluyen inmunomoduladores, dentro de los cuales la mejor evidencia recae en infliximab debido a su capacidad de inhibir el FNT, molécula implicada en la fisiopatología de la enfermedad (13).

**Tabla 2.**

Estadio	Hallazgos radiográficos	Pronóstico
0	Normal	Resolución espontánea > 50%
1	Adenopatías hiliares bilaterales, sin lesión del parénquima	Resolución de 40% a 70%
2	Adenopatías hiliares bilaterales con infiltración parenquimatosa	Resolución de 10% a 20%
3	Infiltración parenquimatosa difusa sin compromiso hilar	Resolución de 0% a 5%
4	Fibrosis pulmonar; pueden presentarse bulas y retracción hilar	Cambios generalmente irreversibles

*Adaptada de: A concise review of pulmonary sarcoidosis. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine 2011; 183 (Clasificación de Sarcoidosis de acuerdo a cambios radiográficos).*

## CONCLUSIONES

Las manifestaciones relacionadas con el compromiso de la vía aérea, incluyen una extensa gama de patologías que implican la evaluación integral de las lesiones partiendo de la adecuada anamnesis y la consideración de patologías sistémicas responsables. Adicionalmente, la apreciación detallada de las imágenes diagnósticas y la realización de técnicas invasivas o no invasivas de valoración morfológica de la vía aérea en casos como el expuesto, debe complementarse con la toma de biopsias, a fin de establecer diagnósticos sustentados en histopatología o microbiología.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Marchiori, Pozes, Souza. Diffuse abnormalities of the trachea: computed tomography findings. *J Bras Pneumol* 2008; 34 (1): 47-54.
2. Marom EM, Goodman PC, McAdams HP. Diffuse abnormalities of the trachea and main bronchi. *AJR Am J Roentgenol* 2001; 176 (3): 713-7.
3. Fanning A. Tuberculosis: 6. Extrapulmonary disease. *CMAJ* 1999; 161.
4. Caminero JA, Rodríguez de Castro F, González A, Fernández J M, Julia G, Cabrera P. Afección endobronquial de la tuberculosis. Una forma frecuente de presentación. *Arch Bronconeumol* 1990; 26: 23-27.
5. Albornoz M. Paracoccidioidomicosis. *Temas de Micología Médica*. Caracas; Editorial: El ARCA, SRL. 1996. p. 172-200.
6. Caballero H, Torres V, Pérez C, Ojeda P. Histoplasmosis traqueal. *Rev Colomb Neumol* 2005; 19 (4): 210-213.
7. Letko E, Zafiraskis P, BaltaTzis S, Voudouri A, Livir Rallatos C, Foster CS. Relapsing polychondritis: a clinical review. *Semin Arthritis Rheum* 2002; 31 (6): 384-95.
8. Gonzáles, Martínez, Valdés. Policondritis recidivante. *Rev Cub Med* 1999; 38 (4): 288-91.
9. Prince JS, Duhamel DR. Nonneoplastic lesions of the tracheo-bronchial wall: radiologic findings with bronchoscopic correlation. *Radiographics* 2002; 22: S215-S230.
10. Herrera. Amiloidosis. *Revista de la Facultad de Medicina* 2005; 6 (1): 3-7.
11. Prince, Duhamel, Levin. Nonneoplastic lesions of the tracheo-bronchial wall: radiologic findings with bronchoscopic correlation. *Radio Graphics* 2002; 22: S215-S230.
12. Balado López. Sarcoidosis. *Guías clínicas* 2006; 6 (5): 1-12.
13. Baughman RP, Culver DA, Judson MA. A concise review of pulmonary sarcoidosis. *Am J Respiratory Crit Care Med* 2011; 183.

---

# Dolor torácico relacionado a hipertensión pulmonar: Presentación de dos casos y revisión de la literatura

## *Chest pain associated with pulmonary hypertension: Presentation of two cases and review of the literature*

John Jaime Sprockel Díaz, MD.<sup>(1)</sup>; Edna Carolina Araque Parra, MD.<sup>(2)</sup>

---

### RESUMEN

El dolor torácico relacionado con hipertensión pulmonar es una entidad a la que se enfrentan los clínicos de diversos ámbitos de la práctica médica de manera no del todo infrecuente. A través de la exposición de dos casos clínicos, diferentes en su naturaleza, se hace una introducción a los aspectos históricos, epidemiológicos, fisiopatológicos y clínicos, así como a diversos abordajes para su tratamiento. Y, a pesar de no haberse demostrado en ninguno de los dos casos, se hace énfasis especial en la compresión de la coronaria izquierda principal por el tronco de la pulmonar, al ser reconocida en la actualidad como una entidad que parece presentarse en 27% de los casos y que brindaría una oportunidad de manejo con el implante de un stent, hecho que podría proporcionar un cambio potencial de la evolución clínica, en una condición con un pronóstico pobre.

**Palabras clave:** dolor torácico, hipertensión pulmonar, estenosis del tronco coronario izquierdo.

### SUMMARY

Chest pain associated with pulmonary hypertension is not quite uncommon, and is a condition faced by clinicians in many fields of medical practice. On the basis of two clinical cases, different in their nature, an introduction is done to the historic, epidemiologic, pathophysiologic, and clinical aspects of the condition, as well as to various approaches to treatment. Even though it was not demonstrated in either of the cases, special emphasis is laid on compression of the main left coronary artery by the pulmonary artery trunk, since this condition appears to be present in 27% of the cases, and would enable management by implantation of a stent, which could alter the clinical evolution of a condition whose prognosis is poor.

**Keywords:** chest pain, pulmonary hypertension, left main coronary artery stenosis

*Rev Colomb Neumol 2012; 23 (4):136-141.*

---

Uno de los motivos de consulta y hospitalización más importantes, es el dolor torácico. Se estima que entre 4% y 20% obedecen a causas pulmonares (1, 2), y dentro de éstas se hace énfasis especial en las neumonías, pleuresía y embolismo pulmonar, olvidando así que en un número nada carente de significación, existe la angina asociada a hipertensión pulmonar. En esta oportunidad se hace una revisión de dos casos clínicos en los que se puede vislumbrar este hecho y a se reflexiona acerca de la mejor manera de realizar el abordaje y manejo de esta entidad.

### CASO 1

Paciente de género femenino, de 42 años de edad, quien consultó a urgencias del Hospital San José de Bogotá por dolor torácico retro-esternal, opresivo, propagado al dorso y al miembro superior izquierdo, de tres días de evolución, y adicionalmente, tos con expectoración hemoptoica. Tenía historia de síndrome de anticuerpos anti-fosfolípidos por lo cual tuvo ocho episodios de trombo-embolismo pulmonar, el último de ellos dos meses antes. Recibía tratamiento anticoa-

---

<sup>(1)</sup> Instructor de Medicina Interna, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud – Hospital San José de Bogotá.

<sup>(2)</sup> Residente de primer año de Medicina Interna, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud – Hospital San José de Bogotá.

**Correspondencia:** jjsprockel@fucsalud.edu.co

**Recibido:** 15 de marzo de 2012. **Aceptado:** 26 de marzo de 2012.

gulante con rivaroxaban tras haberse hecho múltiples cambios, desde warfarina, pasando por heparinas de bajo peso molecular, fondaparinux y dabigatran al considerarse falla terapéutica, además tenía implante de filtro de vena cava. Así mismo, hipertensión pulmonar secundaria (PSAP en ecocardiograma de dicha hospitalización en 110 mm Hg) tratada con sildenafil 20 mg TID, iloprost inhalado cada 12 horas, y oxígeno permanente. Al ingreso se halló en aceptables condiciones generales, con disnea discreta en reposo, tensión de 124/70, pulso 92 por minuto, frecuencia respiratoria en 18 por minuto, tráquea central, ruidos cardiacos sin soplo, reforzamiento del segundo ruido en foco pulmonar, latido paraesternal izquierdo, sin agregados a la auscultación pulmonar, y resto del examen normal.

El electrocardiograma mostró eje a la derecha, signos de crecimiento de cavidades derechas, sin signos isquémicos. En los laboratorios de ingreso se encontraron leucocitos de 10.000 por campo, neutrofilia discreta, hemoglobina en 15 g/dL y plaquetas normales.

Los tiempos de coagulación y azoados fueron normales. De otra parte, la radiografía mostró signos de crecimiento de las cavidades derechas, sin derrame pleural o anormalidades del parénquima.

Este hecho se considero como un nuevo tromboembolismo pulmonar y se solicitó tomografía de tórax contrastado con protocolo para dicha entidad. En ésta se demostró un defecto de llenado en el tronco de la arteria pulmonar derecha, que al ser comparado con las imágenes anteriores ya estaba presente en ese entonces. Con ello se descartó un nuevo embolismo.

Se ordenó un nuevo ecocardiograma en el cual se observaron signos de cor pulmonale crónico, hipertensión pulmonar con PSAP de 83 mm Hg y disfunción diastólica ventricular izquierda con una adecuada función sistólica (FEVI de 55%).

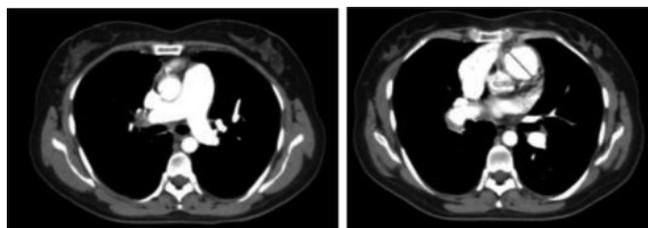
Ante estos hallazgos se interpretó que la causa del dolor torácico y la hemoptisis era la hipertensión pulmonar. Su evolución adecuada y la desaparición espontánea de la hemoptisis y del dolor torácico, permitieron darle de alta.

## CASO 2

Paciente de género masculino, de 61 años de edad, quien asistió a consulta externa del Hospital San José de Bogotá para control luego de hospitalización por dolor torácico de características opresivas, localización precordial, propagado a la región maxilar inferior, asociado a disnea intermitente durante los últimos cinco años, evaluado en varias oportunidades con resultados



**Figura 1.** Radiografía de tórax en la que se evidencian signos de crecimiento de las cavidades derechas.



**Figura 2.** Tomografías de tórax en las que se demuestra defecto de llenado del tronco de la arteria pulmonar derecha y dilatación severa del tronco de la arteria pulmonar, que sobrepasa al diámetro de la aorta.

negativos. Manifestó disminución de la clase funcional hasta III/IV de la NYHA en los últimos meses. Tenía historia de hipertensión arterial de ocho años de evolución en tratamiento con losartán y Aspirina. Ex-fumador con cerca de 11 paquetes/año. El padre falleció por infarto a los 72 años y un hermano a los 61 años. Al examen físico no se determinaron hallazgos remarcables. El electrocardiograma fue normal.

Durante la hospitalización realizaron ecocardiograma estrés con dobutamina el cual se reportó como negativo para isquemia. En el ecocardiograma basal se documentó hipertensión pulmonar con PSAP de 52 mm Hg con dilatación de la aurícula derecha.

Trae el resultado de una polisomnografía en la que se demostró un síndrome de apnea obstructiva del sueño severa con un IHA de 14/min, asociado a desaturación, se interpretó que los episodios de dolor torácico eran secundarios a hipertensión pulmonar originada

por síndrome de apnea obstructiva del sueño severa. Se formuló oxígeno domiciliario y se solicitó un nuevo polisomnograma con titulación de CPAP.

## DISCUSIÓN

En un artículo clásico de 1952, publicado por Viar y Harrison en *Circulation* (3), se describieron varios casos en los que se esgrimían las características de lo que hasta ese momento se denominaba “angina hipercianótica” (término infortunado según sus propias palabras, dado que no todos los pacientes presentaban cianosis) como un tipo de dolor torácico, no del todo infrecuente, difícil de diferenciar de la enfermedad coronaria. Estos autores realizan una excelente revisión de sus antecedentes principalmente enfocada al dolor de la estenosis mitral y la enfermedad tromboembólica, e indican que quizá la primera descripción de dolor torácico que semejaba una angina asociado con una enfermedad que producía hipertensión pulmonar, fuera reportada en 1891 por Nothnagel en un paciente con estenosis mitral. Finalmente, tratan de establecer aquellas características clínicas que podrían constituir guías para diferenciar este dolor relacionado con la hipertensión pulmonar; enumeran la presencia de tos, cianosis, asociación del dolor con la disnea, la relación del dolor con la respiración, la variabilidad en la duración del dolor, la evidencia clínica de hipertrofia del ventrículo derecho, los cambios electrocardiográficos, la evidencia de destrucción tisular y el efecto del oxígeno y de algunos medicamentos.

Un estudio poblacional organizado por el Instituto Nacional de Corazón, Pulmón y Sangre (NHLBI) del NIH (U.S. National Institutes of Health—patient registry) de 187 pacientes entre 1981 y 1985 (4), describió que dentro de los síntomas de presentación inicial de la hipertensión pulmonar de cualquier origen, el dolor torácico da cuenta de cerca de 7%, y que hasta e 47% de los pacientes lo desarrollan en algún momento de su evolución. A partir de otro registro en el que se hizo el análisis de 194 pacientes (5) se concluyó que la mortalidad en la hipertensión pulmonar primaria se correlaciona con los índices de función hemodinámica del ventrículo derecho además de la clase funcional. A partir de este punto no se vuelve a poner en consideración la presencia de dolor torácico como un posible marcador de pronóstico, ni en otros registros (6-9) ni en estudios para estratificación de riesgo (10, 11) ni para su manejo (12-16), y sólo se describe tangencialmente en las guías que han sido publicadas para su manejo (17-19). Aunque no ha sido cuantificado, se considera que la aparición y la gravedad de la angina de pecho, puede ser un signo de deterioro de la función del ventrículo derecho (20).

Al efectuar la búsqueda del comportamiento de la hipertensión pulmonar en Colombia, se halla la descripción de Villaquirán (21), en 2010, cuando reportó una serie de 30 pacientes de Bogotá, de los cuales 80% fueron mujeres con edad de 43 ( $\pm 14$ ) años. La distribución según la clasificación de Dana Point – OMS fue la siguiente: grupo 1: idiopática (13%), colágeno-vascular (30%), cortocircuitos (27%), tóxicos (3%), hereditaria (3%) y portopulmonar (7%). Grupo 4: por embolismo crónico (17%). Al diagnóstico, 80% estaba en clase funcional III y IV (NYHA). La DLCO estuvo normal o ligeramente disminuida. La distancia en la caminata de 6 minutos estuvo disminuida en cerca de 64% con respecto a lo predicho y la presión arterial media en la arteria pulmonar permaneció severamente aumentada ( $54 \pm 16$  mm Hg); no se describió la sintomatología asociada.

En cuanto a los mecanismos fisiopatológicos, se ha propuesto que uno de los mecanismos para el dolor torácico es la isquemia del ventrículo derecho, que refleja una sobrecarga sistólica del ventrículo asociada con una disminución de la presión de las arterias coronarias del ventrículo derecho (22, 23), o con la dilatación dolorosa de la arteria pulmonar durante los aumentos transitorios en la presión arterial pulmonar (24). Además, se considera que la enfermedad aterosclerótica coronaria no es la causa del dolor en estos casos y no es rutinario que se efectúen coronariografías. De igual forma, se ha documentado que la compresión de la arteria coronaria izquierda principal por un tronco pulmonar dilatado, es una causa tratable dentro de diferentes entornos clínicos como en la comunicación ínter-auricular el ducto arterioso persistente (24-31).

A continuación se expone la evidencia acerca de la compresión del tronco de la arteria coronaria izquierda, una entidad que parece brindar una oportunidad para intervenir a aquellos pacientes con hipertensión pulmonar al tener presente el pésimo pronóstico que les depara y las pocas intervenciones para su manejo que tengan algún impacto en su supervivencia.

En un estudio de 38 pacientes japoneses, Mitsudo y colaboradores (32) reportaron que 44% de los pacientes con comunicación ínter-auricular e hipertensión pulmonar presentaba dilatación de la arteria pulmonar con la consiguiente compresión de la coronaria principal izquierda.

En una serie de 36 pacientes en Sao Paulo, Brasil, publicada por Mesquita y colaboradores (22), veintiséis (72%) tenían angina típica o atípica, y de éstos en siete (27%) se comprobó compresión de la coronaria izquierda principal mediante angiografía. Un dato pro-

minente fue que la mayoría de aquellos que tenían angina además desarrollaron episodios atípicos caracterizados por malestar prolongado de carácter leve a moderado. Se encontró una correlación de la anotada compresión con el diámetro del tronco de la pulmonar superior a 40 mm y una relación entre el tronco de la pulmonar con el diámetro aórtico superior a 1,21; no se demostró relación alguna con las presiones de la arteria pulmonar. Dicha dilatación fue más frecuente en pacientes con comunicación interauricular y proponen que aquellos con origen izquierdo en el seno de Valsalva de la arteria coronaria estaban protegidos para dicha compresión. La gammagrafía no pudo demostrar defectos reversibles de la perfusión en los cinco pacientes en quienes fue realizada.

Un editorial de Barst al estudio descrito previamente (33), propone la evaluación rutinaria de todo paciente con angina e hipertensión pulmonar en búsqueda de compresión de la coronaria izquierda principal por el tronco de la pulmonar teniendo en cuenta el pobre pronóstico para esta entidad. Anota que la angina de pecho es un síntoma grave en los pacientes con hipertensión pulmonar por lo que se requiere una evaluación y un tratamiento agresivo antes de llegar a una disfunción ventricular izquierda que haga imposible la opción de un trasplante pulmonar.

Puede ocurrir dilatación de la arteria pulmonar de forma aislada o en asociación con otras anomalías: cardiopatías congénitas con cortocircuito importante de izquierda a derecha (comunicación interauricular, comunicación interventricular, ductus arterioso persistente), otros defectos congénitos (tetralogía de Fallot, estenosis de la válvula pulmonar), trastornos del tejido conectivo (síndrome de Marfan) y vasculitis (síndrome de Behçet) (34). Los síntomas asociados pueden ser inespecíficos (disnea, dolor en el pecho, tos) y, a veces muy graves (hemoptisis masiva en caso de disección). Adicionalmente, los pacientes con dilatación de la arteria pulmonar pueden sufrir angina de pecho típica.

Lee y colaboradores (35) realizaron una descripción bien documentada de esta entidad, en la que indican que no acaece en todos los casos, haciéndose necesarios para su desarrollo, tanto la remodelación y la dilatación de la arteria pulmonar, como el desplazamiento inferior del tronco. El diagnóstico puede hacerse mediante tomografía o resonancia magnética, y confirmarse con arteriografía.

Las posibles intervenciones para su tratamiento son:

- Implante de stent coronario en el sitio de la compresión (36-40): debe realizarse en un centro con experiencia dada la complejidad global de estos pacientes y la alta comorbilidad de tales procedimientos.

- Septostomía auricular: con frecuencia es efectiva en la eliminación de la angina de pecho por la reducción de la presión de fin de diástole del ventrículo derecho, lo que aumenta la perfusión coronaria de este último (41).

- Trombo-endarterectomía: se reserva para el caso de un origen trombo-embólico.

- Cirugía de bypass coronario.

- Trasplante pulmonar o de corazón pulmón (42).

- Reducción quirúrgica del diámetro de la arteria pulmonar con circulación extracorpórea (43).

Las recomendaciones de los expertos se inclinan por los procedimientos con stent coronario como la estrategia preferida de intervención en estos pacientes (35), en algunas ocasiones bajo guía por ultrasonografía endovascular (40).

En primer caso que se expone, se contó con hecho afortunado que la sintomatología se hubiese autolimitado, con una rápida mejoría desde el punto de vista clínico, teniendo en cuenta que hubiese sido difícil poder llevar a cabo la trombo-endarterectomía (posibilidad que aún no se descarta) por la carencia de un grupo con el nivel de experiencia que se sugiere para este tipo de procedimientos dada su alta morbi-mortalidad. En el segundo caso surge la duda, tras la revisión efectuada, acerca de si estaba indicada la realización de coronariografía y del potencial beneficio de una estrategia para resolver una eventual compresión del tronco coronario izquierdo, teniendo en cuenta la presencia de una enfermedad obstructiva crónica de base.

## CONCLUSIÓN

A través de los casos propuestos se percibe la dificultad de diferenciar entre el dolor torácico de origen coronario y aquel relacionado con la hipertensión pulmonar. Se hizo un recorrido por la historia, los pocos datos del comportamiento de esta entidad en Colombia y la posible fisiopatología del dolor bajo estas condiciones, y se exploró la necesidad de una evaluación y un manejo agresivos ante el pobre pronóstico que acompaña a esta entidad, en especial cuando se asocia a disfunción ventricular izquierda cuando ya no es posible el trasplante pulmonar.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Erhardt L, Herlitz J, Bossaert L, Halinen M, Keltai M, Koster R, et al. European Society of Cardiology: Task force on the management of chest pain. *European Heart Journal* 2002; 23: 1153-1176.
2. Spalding L, Reay E, Kelly C. Cause and outcome of atypical chest pain in patients admitted to hospital. *J R Soc Med* 2003; 96: 122-125.

3. Viar W, Harrison TR. Chest pain in association with pulmonary hypertension: its similarity to the pain of coronary disease. *Circulation* 1952; 5: 1-11.
4. Rich S, Dantzker DR, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, et al. Primary pulmonary hypertension: a national prospective study. *Ann Intern Med* 1987; 107: 216-223.
5. D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension: results from a national prospective registry. *Ann Intern Med* 1991; 115: 343-349.
6. Rajasekhar D, Balakrishnan KG, Venkitachalam CG, Tharakan JA, Titus T, Subramanian R, et al. Primary pulmonary hypertension: natural history and prognostic factors. *Indian Heart J* 1994; 46: 165-170.
7. Okada O, Tanabe N, Yasuda Y, Kato K, Yanamoto T, Kuriyama T. Prediction of life expectancy in patients with primary pulmonary hypertension: a retrospective nationwide survey from 1980-1990. *Intern Med* 1999; 38: 12-16.
8. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, Bertocchi M, Habib G, Gressin V, et al. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173 (9): 1023-1030.
9. Zhang R, Dai LZ, Xie WP, Yu ZX, Wu BX, Pan L, et al. Survival of chinese patients with pulmonary arterial hypertension in the modern treatment era. *Chest*; 2011; 140 (2): 301-309.
10. Miyamoto S, Nagaya N, Satoh T, Kyotani S, Sakamaki F, Fujita M, et al. Clinical correlates and prognostic significance of six-minute walk test in patients with primary pulmonary hypertension: comparison with cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 487-492.
11. Kane GC, Maradit-Kremers H, Slusser JP, Scott CG, Frantz RP, McGoon MD. Integration of clinical and hemodynamic parameters in the prediction of long-term survival in patients with pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2011; 139 (6): 1285-1293.
12. McLaughlin VV, Shillington A, Rich S. Survival in primary pulmonary hypertension: the impact of epoprostenol therapy. *Circulation* 2002; 106: 1477-1482.
13. Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, Galie N, Black CM, Keogh A, et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2002; 346: 896-903.
14. Galie N, Ghofrani HA, Torbicki A, Barts RJ, Rubin LJ, Badesch DB, et al. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2005; 353: 2148-2157.
15. Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, McGoon MD, Rich S, Badesch DB, et al. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1996; 334: 296-302.
16. Oudiz RJ, Galie N, Olschewski H, Torres F, Frost A, Ghofrani HA, et al. Long-term ambrisentan therapy for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54 (21): 1971-1981.
17. McGoon M, Gutterman D, Steen V, Barst RJ, McCrory DC, Fortin TA, Loyd JE. Screening, early detection, and diagnosis of pulmonary arterial hypertension. ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2004; 126: 14S-34S.
18. Galie N, Hoeper MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery JL, Barbera JA, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J* 2009; 30 (20): 2493-253 (también publicado en *Eur. Respir. J* 2009; 34 (6): 1219-1263).
19. McLaughlin VV, Archer SL, Badesch DB, Barst RJ, Farber HW, Lindner JR, et al. ACCF/AHA 2009 Expert Consensus Document on Pulmonary Hypertension: A Report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association: Developed in Collaboration With the American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, Inc., and the Pulmonary Hypertension Association. *Circulation* 2009; 119 (16): 2250-2294.
20. Howard LS. Prognostic factors in pulmonary arterial hypertension: assessing the course of the disease. *Eur Respir Rev* 2011; 20: 236-242.
21. Villaquirán C. Hipertensión arterial pulmonar en Bogotá: descripción de un grupo de pacientes pertenecientes al Programa Institucional de la Fundación Neumológica Colombiana. *Rev Colomb Neumol* 2010; 22 (1): 3-10.
22. Mesquita SM, Castro CRP, Ikari NM, Oliveira SA, Lopes AA. Likelihood of left main coronary artery compression based on pulmonary trunk diameter in patients with pulmonary hypertension. *Am J Med* 2004; 116: 369-374.
23. van Wolferen SA, Marcus JT, Westerhof N, Spreeuwenberg MD, Marques KM, Bronzwaer JG, et al. Right coronary artery flow impairment in patients with pulmonary hypertension. *Eur Heart J* 2008; 29:120.
24. Rich S, McLaughlin VV, O'Neill W. Stenting to reverse left ventricular ischemia due to left main coronary artery compression in primary pulmonary hypertension. *Chest* 2001; 120: 1412-1415.
25. Corday E, Gold H, Kaplan L. Coronary artery compression: an explanation for the cause of coronary insufficiency in pulmonary hypertension. *Trans Am Coll Cardiol* 1957; 7: 93-103.
26. Fujiwara K, Naito Y, Higashine S, Takagaki Y, Goto Y, Okamoto M, et al. Left main coronary trunk compression by dilated main pulmonary artery in atrial septal defect. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992; 104: 449-52.
27. Higgins J, O'Brien J, Battle R, et al. Left main coronary artery compression in patent ductus arteriosus. *Am Heart J* 1993; 125: 236-39.
28. Bijl M, Bronzwaer J, Van Rossum A, Verheugt FW. Angina pectoris due to left main coronary compression in Eisenmenger ductus arteriosus. *Am Heart J* 1993; 125: 1767-71.
29. Patrat JF, Jondeau G, Dubourg O, Lacombe P, Rigaud M, Bourdarias JP, et al. Left main coronary artery compression during primary pulmonary hypertension. *Chest* 1997; 112: 842-843.
30. Kawut SM, Silvestry FE, Ferrari VA, DeNofrio D, Axel L, Loh E, et al. Extrinsic compression of the left main coronary artery by the pulmonary artery in patients with long-standing pulmonary hypertension. *Am J Cardiol* 1999; 83: 984-986.
31. Bonderman D, Fleischmann D, Prokop M, Klepetko W, Lang IM. Left main coronary artery compression by the pulmonary trunk in pulmonary hypertension. *Circulation* 2002; 105: 265.
32. Mitsudo K, Fujino T, Matsunaga K, Doi O, Nishihara Y, Awa J, et al. Coronary arteriographic findings in the patients with atrial septal defect and pulmonary hypertension-compression of the left main coronary artery by the pulmonary trunk. *Kokyu To Junkan* 1989; 37: 649-655.
33. Barst RJ. Evaluation and treatment for angina in pulmonary arterial hypertension. *Am J Med* 2004; 116: 427-428.

34. Decuyper V, Delcroix M, Budts W. Left main coronary artery and right pulmonary vein compression by a large pulmonary artery aneurysm. *Heart* 2004; 90: e21.
35. Lee MS, Oyama J, Bhatia R, Kim YH, Park SJ. Left main coronary artery compression from pulmonary artery enlargement due to pulmonary hypertension: a contemporary review and argument for percutaneous revascularization. *Catheter Cardiovasc Interv* 2010; 76: 543-550.
36. Park SJ, Park SW, Hong MK, Cheong SS, Lee CW, Kim JJ, et al. Stenting of unprotected left main coronary artery stenoses: immediate and late outcomes. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 37-42.
37. Kosuga K, Tamai H, Ueda K, et al. Initial and long-term results of angioplasty in unprotected left main coronary artery. *Am J Cardiol* 1999; 83: 32-37.
38. Rich S, McLaughlin VV, O'Neill W. Stenting to reverse left ventricular ischemia due to left main coronary artery compression in primary pulmonary hypertension. *Chest* 2001; 120: 1412-1415.
39. Gómez S, Montes PM, Alcibar J, Egurbide MV, Sáinz I, Barrenetxea JI. Stenting in primary pulmonary hypertension with compression of the left main coronary artery. *Rev Esp Cardiol* 2004; 57: 695-698.
40. Caldera AE, Cruz-González I, Bezerra HG, Cury RC, Palacios IF, Cockrill BA, et al. Endovascular therapy for left main compression syndrome. *Chest* 2009; 135: 1648-1650.
41. Sandoval J, Gaspar J, Pulido T, Bautista E, Martínez-Guerra ML, Zeballos M, et al. Graded balloon dilatation septostomy in severe primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 297-304.
42. Caplan-Shaw CE, Kawut SM, Sonett JR, Pearson GD, Rozenshtein A, Apfelbaum MA, et al. Left main coronary artery compression by an enlarged pulmonary artery in pulmonary hypertension due to diffuse parenchymal lung disease and successful treatment by lung transplantation. *Chest* 2005; 128: 435S.
43. Amaral FTV, Alves L Jr, Granzotti JA, Manso PH, Lima Filho MO, Jurca MC, et al. Extrinsic compression of left main coronary artery from aneurismal dilatation of pulmonary trunk in an adolescent. Involution after surgery occlusion of sinus venosus atrial septal defect and pulmonary trunk plasty for reduction. *Arq Bras Cardiol* 2007; 88: e39-e41.

# Neumonía cavitada causada por *Escherichia coli*

## *Pneumonia with pulmonary cavities caused by Escherichia coli*

Alirio R. Bastidas, MD.<sup>(1)</sup>, Érika Ibarra Bernal, MD.<sup>(2)</sup>; Luis F. Giraldo, MD.<sup>(3)</sup>

### RESUMEN

La neumonía cavitada por *Escherichia coli* es poco frecuente. La cavitación en este tipo de infecciones se produce por la necrosis del parénquima pulmonar secundaria tanto a la invasión bacteriana como a la respuesta inmunológica del huésped frente a las estructuras de la pared del microorganismo.

**Palabras clave:** cavitación, neumonía, necrosis, infección, *Escherichia coli*.

### SUMMARY

Pneumonia with pulmonary cavities caused by *Escherichia coli* is an uncommon condition. Cavity formation in this type of infection is caused by necrosis of lung parenchyma secondary to bacterial invasion, as well as to the host's immunological response to structures of the bacterial cell wall.

**Keywords:** pulmonary cavities, pneumonia, necrosis, infection, *Escherichia coli*.

*Rev Colomb Neumol 2012; 23 (4): 142-144*

### INTRODUCCIÓN

Las cavitaciones en el pulmón se generan por necrosis tisular, la mayoría de veces por agentes infecciosos y en menor frecuencia por compromiso inmunológico (1). El proceso inflamatorio de etiología infecciosa que lleva a la cavitación del tejido pulmonar, puede ser secundario a necrosis de caseificación, como en el caso de la tuberculosis, o por la combinación de necrosis de licuefacción y de coagulación. Como en la neumonía necrotizante por *Staphylococcus aureus*, la necrosis de licuefacción se debe a la acción de enzimas bacterianas que causan muerte celular directa, y la necrosis de coagulación a la formación de microtrombos vasculares que llevan a isquemia (2). En vista de que las cavitaciones pulmonares causadas por gramnegativos como la *Escherichia coli* son poco frecuentes en adultos (3), se presenta el caso de una mujer con infección urinaria y cavitaciones pulmonares con aislamiento microbiológico

de *E. coli*, con el objetivo de que se tenga en cuenta a este microorganismo en la etiología de este tipo de lesiones.

### REPORTE DE CASO

Paciente de género femenino, de 80 años de edad, quien consultó por cuadro clínico de diez días de evolución, conformado por deterioro progresivo de su estado mental, astenia, escalofríos, orina con olor fétido, tos productiva y diaforesis. Negó fiebre y otros síntomas relacionados. Al examen físico se halló en malas condiciones generales, estuporosa, con mucosa oral seca y disminución de los ruidos respiratorios en ambas bases pulmonares.

Los resultados de los exámenes mostraron uroanálisis con piuria, hematuria, proteinuria y bacteriuria (++++); el gram de orina indicó bacilos gramnegativos

<sup>(1)</sup> Internista Neumólogo, Epidemiólogo Clínico. Clínica Universidad de La Sabana y Hospital Militar Central.

<sup>(2)</sup> Médico Universidad de La Sabana.

<sup>(3)</sup> Internista Neumólogo FCCP, Clínica Universidad de La Sabana.

**Correspondencia:** aliriorodrigo@yahoo.com

**Recibido:** 30 de Marzo de 2012. **Aceptado:** 17 de Abril de 2012.

6-8 x campo; y el hemograma leucocitosis de 22.910/mm<sup>3</sup>, con neutrofilia de 80,6%.

En la radiografía de tórax se observó lesión cavitada en el pulmón derecho e infiltrados alveolares adyacentes (Figura 1). La tomografía de tórax confirmó la cavitación pulmonar (Figura 2); se tomó muestra de secreción por medio de aspiración traqueal, cuyo resultado fue un cultivo positivo para el crecimiento de *Escherichia coli* con más de 100.000 unidades formadoras de colonias. Se inició manejo empírico con piperacilina/tazobactam y el antibiograma confirmó la sensibilidad al microorganismo; sin embargo, falleció once días después del ingreso hospitalario.



**Figura 1.** Radiografía de tórax anteroposterior, en la que se observa lesión cavitada en el lóbulo inferior del pulmón derecho con área de broncograma aéreo subyacente.

**Figura 2.** Tomografía axial computarizada de tórax, en donde se



evidencia cavitación pulmonar en el lóbulo inferior pulmonar derecho, derrame pleural bilateral y área de broncograma aéreo contralateral.

## DISCUSIÓN

La formación de cavitaciones pulmonares por microorganismos gramnegativos es poco frecuente; se cree que ésta es secundaria al daño y la destrucción tisular por el propio microorganismo, pero en gran medida por la activación del sistema inmune inicialmente como respuesta a la unión de las fimbrias bacterianas al epitelio respiratorio y posteriormente a la presencia de lipopolisacáridos de membrana que desencadena un proceso de vasculitis y necrosis local (2). Adicionalmente, hay oclusión vascular dada por inflamación y trombosis de los capilares alveolares, procesos que atraen gran número de leucocitos, los cuales liberan enzimas proteolíticas que degradan el tejido subyacente, que traen como consecuencia áreas de isquemia, muerte celular, necrosis y formación de cavitaciones (2).

El diagnóstico diferencial de este tipo de lesiones mediante imágenes, incluye cáncer y abscesos, así como alteraciones vasculares, inmunológicas y traumáticas, principalmente. No existe una característica radiológica particular para discriminar las diferentes etiologías en los pacientes con cavitación pulmonar; sin embargo, es pertinente saber que el hallazgo de cavitaciones con paredes mayores a 5 mm de grosor, sugiere procesos infecciosos o inmunológicos como primera posibilidad (1). En el caso que se expone, el cuadro clínico en el cual se asocian síntomas urinarios y respiratorios de curso agudo y el aislamiento microbiológico del cultivo del aspirado traqueal, orientan a la infección por *Escherichia coli* como agente etiológico causal.

El tratamiento se basa en cuidados de soporte y antibiótico-terapia (4); la cirugía se reserva en casos donde la condición del paciente lo permita y cuando la persistencia de signos de respuesta inflamatoria sistémica y otro tipo de complicaciones se mantienen a pesar del manejo adecuado (5). La mortalidad por lo general es elevada y depende, especialmente en los adultos, de las comorbilidades y condiciones de inmunosupresión (4). En este caso, se consideró que la condición general de la paciente y la severidad de la infección fueron los principales factores que contribuyeron al desenlace fatal a pesar de haber iniciado de manera temprana el manejo antibiótico apropiado.

Finalmente, es primordial comprender que las manifestaciones clínicas y radiológicas de las infecciones pulmonares son variables y por lo tanto siempre se debe procurar el aislamiento etiológico de las mismas para definir un manejo oportuno y adecuado.

**BIBLIOGRAFÍA**

1. Gadkowski B, Stout J. Cavitary pulmonary disease. *Clinical Microbiology Reviews* 2008; 21: 305-333.
2. Hsieh Y, Hsiao C, Tsao P. Necrotizing pneumococcal pneumonia in children: The role of pulmonary gangrene. *Pediatric Pulmonology* 2006; 41: 623-629.
3. Koulenti D, Rello J. Gram-negative bacterial pneumonia: aetiology and management. *Curr Opin Pulm Med* 2006; 12: 198-204.
4. Murray J, Burke C. Bacteremic *Escherichia coli* pneumonia. *Arch Intern Med* 1982; 142: 2157-2159.
5. Reimel B, Krishnadasen B, Klein M. Surgical management of acute necrotizing. *Can Respir J* 2006; 13: 369-373.
6. Ruiz L, Gómez A, Jaca C. Bacteraemic community-acquired pneumonia due to gram-negative bacteria: incidence, clinical presentation and factors associated with severity during hospital stay. *Infection* 2010; 38: 453-458.

# Granulomatosis de Wegener como causa de masa pulmonar de difícil diagnóstico. Reporte de un caso

## *Wegener's granulomatosis as cause of a difficult-to-diagnose pulmonary mass*

Isabel Palacios Ortega, MD.<sup>(1)</sup>; Juan Carlos Rojas, MD.<sup>(2)</sup>

### RESUMEN

La granulomatosis de Wegener es un desorden autoinmune raro, de origen desconocido, que se caracteriza por inflamación granulomatosa de predominio en el tracto respiratorio; sin embargo, también es reconocida por su compromiso multisistémico que incluye daño renal del tracto respiratorio superior e inferior. Hace parte de un grupo de vasculitis de pequeño vaso que se identifican por la presencia de anticuerpos contra proteínas del citoplasma de neutrófilos denominados ANCA. El compromiso pulmonar es frecuente hasta en 70% de los pacientes. En este reporte, se presenta el caso de una paciente cuya enfermedad se manifestó con masa pulmonar que requirió múltiples biopsias hasta lograr el diagnóstico, ahora en tratamiento y con adecuada evolución.

**Palabras clave:** granulomatosis de Wegener, vasculitis ANCA.

### ABSTRACT

Wegener's granulomatosis is a rare autoimmune disorder of unknown origin, characterized by granulomatous inflammation predominantly affecting the respiratory tract. However, it is also known for its multisystem involvement, including kidney injury and damage of the upper and lower respiratory tract. It belongs to a group of small-vessel vasculitides identified by the presence of antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA). Pulmonary involvement is common, present in up to 70% of patients. We report the case of a female patient whose disease was manifested by a pulmonary mass that required multiple biopsies before conclusive diagnosis was achieved. She is now under treatment and evolving adequately.

**Keywords:** Wegener's granulomatosis, vasculitis, ANCA.

*Rev Colomb Neumol 2012; 23 (4): 145-148*

### DESCRIPCIÓN DEL CASO

Paciente de género femenino, de 43 años de edad, sin historia previa de enfermedad, quien consultó por cuadro clínico de tres meses de evolución con diaforesis nocturna, astenia, adinamia, hiporexia y pérdida de 6 kilogramos de peso, asociado a fiebre de hasta 39 grados, mialgias, artralgias, tos seca, disnea y dolor pleurítico de predominio en el hemitórax izquierdo. Al examen físico se encontró febril, adelgazada, sin compromiso de oxigenación y escasos estertores en ápices. Se le realizó radiografía de tórax que mostró masa en ápice en el hemitórax izquierdo (81 por 67 mm) y en el tercio

medio de hemitórax derecho otra masa de 42 por 35 mm, imágenes igualmente encontradas en escanografía de tórax (Figuras 1 a 3). El hemograma fue normal, sin anemia, con leucocitos, neutrófilos y linfocitos normales, azoados normales y uroanálisis que no mostraba proteinuria ni hematuria ni cilindros. En institución diferente le fue tomada una biopsia guiada por tomografía axial computarizada (TAC) de una de las lesiones pulmonares, en la que se reportó "Inflamación granulomatosa crónica, con coloración de Ziel Nielsen negativa, pero sin descartar tuberculosis". Con el anterior reporte ingresó al Hospital Universitario San Ignacio, en donde se decidió iniciar manejo empírico para tuberculosis

<sup>(1)</sup> Médico Internista, Fellow Neumología, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá; Hospital Universitario San Ignacio.

<sup>(2)</sup> Médico Internista, Neumólogo. Docente Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá; Hospital Universitario San Ignacio.

**Correspondencia:** [rojaspuentes@gmail.com](mailto:rojaspuentes@gmail.com)

**Recibido:** 23 de marzo de 2012. **Aceptado:** 30 de marzo de 2012.

pulmonar, y se le practicó nueva biopsia guiada por TAC para envío de la muestra a patología pero además a cultivo para micobacterias y hongos. Esta última biopsia reportó “parénquima pulmonar con extensa necrosis y presencia de células gigantes multinucleadas y granulomas pobremente formados, con coloración de Ziel Nielsen negativa”. Ante la persistencia de la sintomatología y deterioro respiratorio con aumento en el tamaño de las lesiones, se decidió llevar a biopsia quirúrgica; en cirugía se observó “Gran masa dependiente de lóbulo superior izquierdo adherido a pared torácica posterior, pétérea, adherida a cayado de la aorta, y en borde superior a arteria subclavia izquierda” (Figura 4). Se realizó resección de la lesión y se envió a patología y cultivo. La patología de esta última biopsia mostró: “Parénquima pulmonar con extensas áreas de necrosis geográfica, formación de microabscesos y presencia de cambios vasculíticos con abundantes células gigantes multinucleadas. En las áreas mejor preservadas hay ocupación de luces bronquiales y alveolares por tejido fibroconectivo laxo; las coloraciones especiales evidencian la ruptura focal de las paredes elásticas de las estructuras vasculares comprometidas”(Figuras 5 y 6). Los hallazgos histológicos, en especial el compromiso vasculítico, eran compatibles con granulomatosis de Wegener, por lo que se le practicaron ANCA: c-ANCA negativo, p-ANCA positivo 1:20.

Con base en estos últimos reportes se inició manejo con prednisona a 1 mg/kg y ciclofosfamida mensual, con lo cual mostró mejoría significativa de los síntomas así como restablecimiento radiológico importante en la lesión no resecada en cirugía (Figura 7). En la actualidad permanece asintomática desde el punto de vista respiratorio, sin fiebre y sin compromiso articular ni renal.

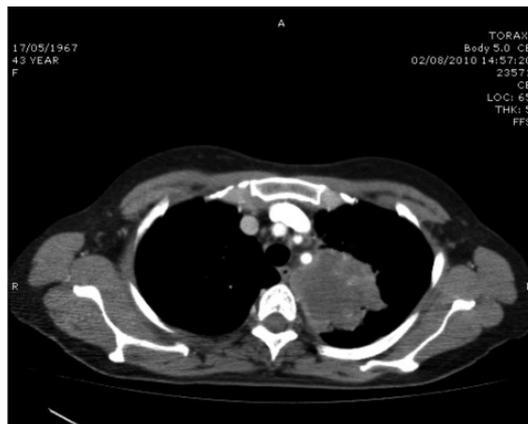


Figura 2. Escanografía de tórax con medio de contraste que muestra gran masa en el lóbulo superior izquierdo.



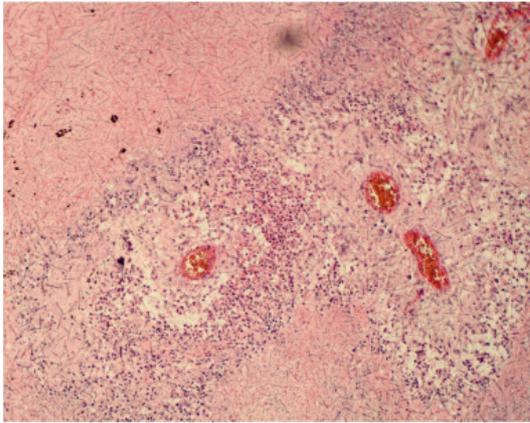
Figura 3. Escanografía de tórax con medio de contraste que muestra masa en el lóbulo medio.



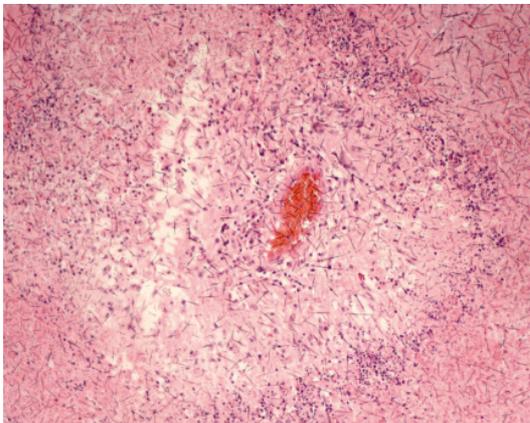
Figura 1. Radiografía de tórax de ingreso que muestra una masa en el ápice del hemitórax izquierdo y en el tercio medio del hemitórax derecho.



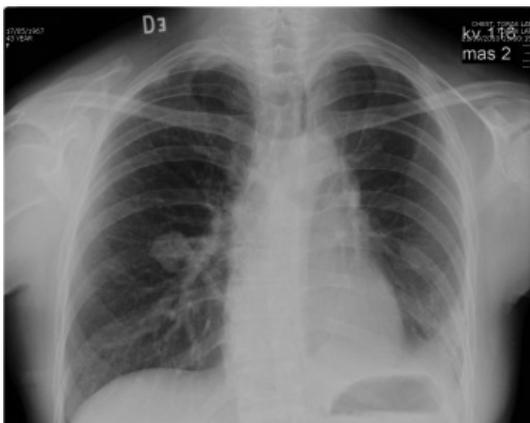
Figura 4. Pieza quirúrgica; resección de masa del lóbulo superior izquierdo.



**Figura 5.** Tinción de hematoxilina & eosina, en la cual se muestra una zona de necrosis (arriba) geográfica, además de cambios vasculíticos focalizados.



**Figura 6.** Tinción de hematoxilina & eosina; a mayor aumento de la imagen anterior, se pueden ver aún mejor cambios vasculíticos focalizados y células gigantes multinucleadas.



**Figura 7.** Radiografía de tórax de control, dos meses después del tratamiento. Se aprecia masa del lóbulo medio con disminución de su tamaño respecto a la radiografía inicial.

## DISCUSIÓN

La granulomatosis de Wegener es una enfermedad caracterizada por su compromiso multisistémico y el hallazgo histológico de inflamación granulomatosa. Hace parte del grupo de vasculitis de pequeño vaso, y así mismo de un grupo de vasculitis denominadas vasculitis asociadas a los ANCA, entre las que además se incluye la poliangeítis microscópica y el síndrome de Churg-Strauss. A pesar de hacer parte de las vasculitis asociadas a los ANCA, es importante dejar claro que no todas estas enfermedades resultan positivas al realizar estudio de ANCA por inmunofluorescencia, como es el caso de esta paciente, y ello no descarta el diagnóstico. En la granulomatosis de Wegener son positivos para PR3 ANCA entre 40% a 90% de los casos y para MPO-ANCA entre 5% a 60% (1).

La patogénesis de la granulomatosis de Wegener aún no es clara; sin embargo se conoce como una enfermedad de trasfondo autoinmune donde los principales blancos son proteínas de los neutrófilos como la proteinasa-3 (PR3) y mieloperoxidasa (MPO), reconocidas por el patrón de inmunofluorescencia que generan y ANCA citoplasmático (c-ANCA) y perinuclear (p-ANCA) respectivamente (2).

Se caracteriza por compromiso multisistémico que puede comprometer el tracto respiratorio superior e inferior así como el riñón; en este último caso se consideraría como una manifestación severa, documentándose glomerulonefritis necrotizante segmentaria en 38% a 70% de pacientes (2, 3). Otras manifestaciones que son causa frecuente de consulta, como lo fue en el caso descrito, son fiebre, osteomiasias y pérdida de peso.

La incidencia de compromiso pulmonar está alrededor de 60% a 85%, y se caracteriza por la presencia de masas nódulos, los cuales pueden verse cavitados, y alveolitis, que en algunas imágenes se evidencia como opacidades en vidrio esmerilado (6). Como se observó en el caso ilustrativo, la productividad diagnóstica de la biopsia transbronquial y de la biopsia guiada por TAC es muy baja, encontrándose vasculitis en muy pocos casos, -hallazgo fundamental para el diagnóstico- a diferencia de la biopsia quirúrgica que cuenta con 90% de productividad diagnóstica (7). En el caso del compromiso pulmonar, otras ayudas diagnósticas como el lavado broncoalveolar pueden mostrar hallazgos inespecíficos como hemorragia alveolar e incremento en neutrófilos. Puede presentarse hemorragia alveolar franca hasta en 7% de los casos, y la mortalidad puede llegar hasta 60%. La biopsia de lesiones pulmonares se caracteriza por vasculitis focal, necrosis geográfica parenquimatosa, micro abscesos y células gigantes, a diferencia de la granulomatosis por tuberculosis que muestra áreas de necrosis de contornos regulares (4, 5).

Tratándose de enfermedad autoinmune, el manejo se basa en el uso de esteroides para todos los pacientes, y en combinación con otro tipo de medicamentos según la severidad de la enfermedad; así, por ejemplo, si se trata de enfermedad sistémica temprana, se asocia con metotrexate; si es enfermedad generalizada se asocia ciclofosfamida, pero si el compromiso renal es severo se aconseja el inicio de plasmaféresis (8, 9). Otras opciones terapéuticas en estudio con algunos reportes de caso exitosos, son micofenolato mofetil y rituximab, habitualmente recomendadas en caso de recaídas o refractariedad (9). Una vez termina la fase de remisión, se continúa con terapia de mantenimiento a base de esteroides a menor dosis (10 mg/día) asociado a metotrexate o azatioprina. Las posibilidades de remisión son tan altas como 94% de los pacientes, pero con recaída entre 18% a 40% de los casos.

Este reporte muestra el caso de una paciente a quien se le realizaron tres biopsias pulmonares que mostraron inflamación granulomatosa; sin embargo sólo la muestra recolectada por cirugía abierta mostró vasculitis focalizada y necrosis geográfica característica de la granulomatosis de Wegener. Se inició manejo con prednisona y ciclofosfamida con lo que se obtuvo mejoría clínica y radiológica significativas. En la radiografía de control a dos meses de manejo se observó disminución del tamaño de la lesión en más del 50% (Figura 7). Con lo anterior se resalta la importancia del diagnóstico etiológico, en especial histopatológico y

microbiológico, este último si se sospecha patología infecciosa, así como del diagnóstico y manejo tempranos a fin de mejorar la morbimortalidad que acarrear este tipo de enfermedades.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Ball. The history of ANCA associated vasculitis. *Rheum Dis Clin N Am* 2010; 36: 439-446.
2. Holle, Laudien, Gross. Clinical manifestations and treatment of Wegener's granulomatosis. *Rheum Dis Clin N Am* 2010; 36: 507-526.
3. Lynch JP 3rd, Tazelaar H. Wegener granulomatosis (granulomatosis with polyangiitis): evolving concepts in treatment. *Semin Respir Crit Care Med*. 2011 Jun; 32 (3): 274-97.
4. Zammar El-, Katzenstein A. Pathological diagnosis of granulomatous lung disease: a review. *Histopathology* 2007; 50: 289-310.
5. Mukhopadhyay G. Granulomatous lung disease. An approach to the differential diagnosis. *Arch Pathol Lab Med* 2010; 134: 667-690.
6. Sheehan, Flint, Muller. Computed tomography features of the thoracic manifestations of Wegener granulomatosis. *Journal of Thoracic Imaging* 2003; 18: 34-41.
7. McCallister, Bowling, Chin, Conforti, Haponik. Bronchoscopy in the diagnosis of Wegener granulomatosis. *Clin Pulm Med* 2007; 14: 179-182.
8. Bosch X, Guilabert A, Espinosa G, Mirapeix E. Treatment of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *JAMA* 2007; 298 (6): 655-669.
9. Holle JU, Gross WL. ANCA-associated vasculitides: pathogenetic aspects and current evidence-based therapy. *J Autoimmun*. 2009; 32(3-4): 163-71.

# Ablación térmica por radiofrecuencia como manejo terapéutico en pacientes con cáncer de pulmón. Reporte de caso

## *Radiofrequency thermal ablation as therapeutic management in patients with lung cancer. Report of a case*

Diana C. Flórez C., MD.<sup>(1)</sup>; Karen Cifuentes, MD.<sup>(2)</sup>; Javier Romero, MD.<sup>(3)</sup>; Luis García Herreros, MD.<sup>(4)</sup>

---

### RESUMEN

La ablación térmica por radiofrecuencia se usó originalmente para el tratamiento de tumores hepáticos, a inicios de 1990, pero fue hasta el 2000 cuando se reportó el primer caso de ablación térmica por radiofrecuencia percutánea guiada por Tomografía Computarizada en tumores pulmonares (1).

Existen muchas indicaciones de esta técnica en carcinoma pulmonar de célula no pequeña, en general pacientes con alto riesgo quirúrgico, enfermedad no resecable y tumores recurrentes después de radioterapia, cirugía o quimioterapia.

Los tumores menores de 3 cm en su diámetro mayor, localizados lejos de los vasos y vías respiratorias, rodeados completamente por pulmón ventilado, son los mejores candidatos para ablación. No se encontró diferencia significativa en la respuesta al tratamiento a tres años al comparar ablación térmica por radiofrecuencia, crioablación o resección sublobar (1).

**Palabras clave:** cáncer de pulmón, ablación por radiofrecuencia, tomografía por emisión de positrones, imagen de resonancia magnética.

### SUMMARY

Radiofrequency thermal ablation was originally used for treating liver tumors in the early 1990s, but it was not until 2000 when the first case of CT-guided percutaneous radiofrequency thermal ablation in lung tumors was reported (1). There are many indications for this technique in non-small cell lung carcinoma, especially in patients with high surgical risk, inoperable disease, and tumors that recur after radiotherapy, surgery, or chemotherapy. Tumors whose diameter is less than 3 cm, located far from blood vessels and airways, completely surrounded by ventilated lung, are the best candidates for ablation. No significant difference was found with regard to response to treatment at three years when comparing radiofrequency thermal ablation, cryoablation, and sublobar resection (1).

**Keywords:** lung cancer, radiofrequency ablation, positron emission tomography, magnetic resonance imaging.

*Rev Colomb Neumol 2012; 23 (4): 149-153*

---

<sup>(1)</sup> Médica Residente de radiología tercer año, Fundación Santa Fe de Bogotá, Bogotá, Colombia.

<sup>(2)</sup> Médica General.

<sup>(3)</sup> Médico Radiólogo y Epidemiólogo. Profesor de Imágenes de la mujer, Fundación Santa Fe de Bogotá.

<sup>(4)</sup> Médico Cirujano de Tórax, Jefe Departamento de Cirugía, Fundación Santa Fe de Bogotá.

**Correspondencia:** diana03.florez@gmail.com

Recibido: 16 de Febrero de 2012. Aceptado: 22 de Febrero de 2012.

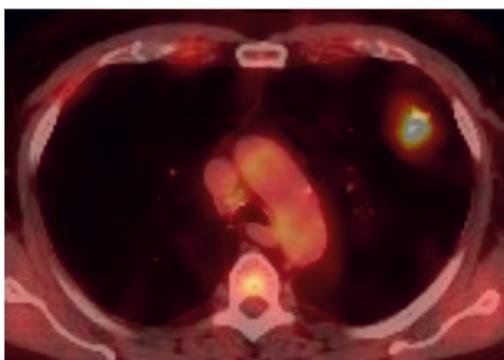
## INTRODUCCIÓN

El cáncer de pulmón es la causa más común de mortalidad relacionada con cáncer (1). En tal sentido, la resección quirúrgica se considera el tratamiento de elección para estadios tempranos de carcinoma pulmonar de célula no pequeña; sin embargo algunos pacientes no son candidatos por sus comorbilidades. Es así como, en la actualidad la ablación térmica, técnica que se basa en la aplicación de energía térmica a un tejido para producir su necrosis y destrucción, se considera como una de las opciones para el manejo del cáncer de pulmón en pacientes no candidatos a cirugía.

## PRESENTACIÓN DEL CASO

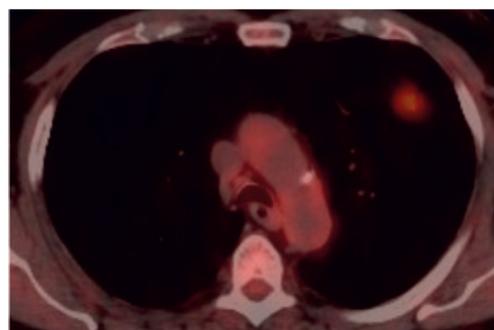
Paciente de género masculino, de 74 años de edad, con diagnóstico de carcinoma pulmonar de célula no pequeña en junio de 2008, ubicado en el segmento anterior del lóbulo superior izquierdo, a quien se le realizó estadificación con PET-CT sin evidencia de metástasis (T1 NO MO) (Figura 1). Tenía antecedentes de enfermedad diverticular, hiperplasia prostática benigna y enfermedad pulmonar obstructiva crónica severa con estudio de gammagrafía ventilación/perfusión, con función de 19,71% en dicho lóbulo y reserva funcional insuficiente para ser candidato a resección quirúrgica por lo que se decidió dar tratamiento con quimioterapia monoagente (vinorelbina 45 mg/semanal x 4 semanas). Se obtuvo una respuesta parcial, y en control de PET-CT (diciembre de 2008) se observó disminución pero persistencia de lesión hipercaptante en el lóbulo superior izquierdo (Figura 2), al completar cinco ciclos, luego de los cuales se complicó con neutropenia febril

de alto riesgo. En febrero de 2009 se decidió practicar radioablación guiada por TAC, con progresión de la enfermedad, e iniciar tratamiento de quimioterapia con carboplatina/paclitaxel semanal. En octubre del mismo año se realizó una segunda radioablación (Figura 3) sin complicaciones y en la TAC de tórax (Figura 4) control a los dos meses, se evidenció aumento del tamaño de la lesión y zonas de cavitación por cambios esperados postablación. Se continuó el manejo con quimioterapia con el mismo esquema semanal secuencial a partir de diciembre. No se encontró progresión ni actividad tumoral de la lesión del lóbulo superior izquierdo, la cual no captó FDG en PET-CT de abril de 2011 (Figura 5).



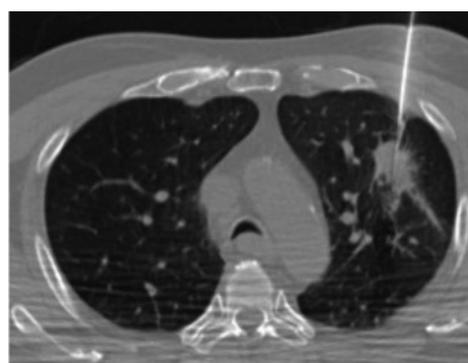
**Figura 1.** PET-CT con FDG (julio 31 de 2008): en cortes axiales de imágenes fusionadas de PET-CT, se observa lesión hipercaptante en el segmento anterior del lóbulo superior izquierdo.

**Figura 2.** PET-CT con FDG (diciembre 11 de 2008): se observa disminución del tamaño y la captación de FDG en la lesión del segmento



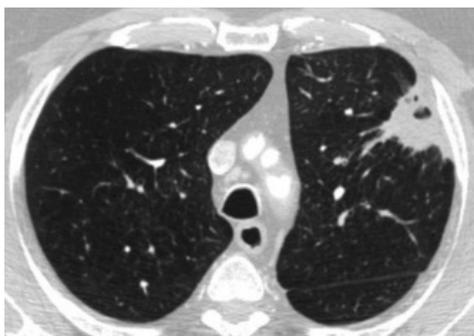
anterior del lóbulo superior izquierdo.

**Figura 3.** Tomografía computarizada de tórax en ablación térmica por radiofrecuencia (octubre 20 de 2010): en imágenes axiales en ventana para pulmón se observa electrodo de radiofrecuencia que



atraviesa masa en el segmento anterior del lóbulo superior izquierdo.

**Figura 4.** Tomografía computarizada de tórax con contraste (noviembre 19 de 2010): imágenes axiales en ventana para pulmón, en las que se observa en el segmento anterior del lóbulo superior izquierdo una masa pulmonar, irregular, espiculada, con densidad de



tejidos blandos, de 33 x 24 mm (aumento de tamaño con respecto al 9 de septiembre de 2010), con área de cavitación y contacto con la superficie pleural, por ablación térmica por radiofrecuencia reciente (octubre 20 de 2010).

**Figura 5.** PET-CT con FDG (abril 28 de 2011): se identifica lesión en el segmento anterior del lóbulo superior izquierdo, la cual no capta FDG (sin actividad tumoral).



## DISCUSIÓN

La ablación térmica hace referencia a un grupo de modalidades utilizadas para el tratamiento de un amplio rango de lesiones tumorales; esta técnica se basa en la aplicación de energía térmica a un tejido para producir su necrosis y destrucción. Según sus modalidades basadas en calor, se divide en: ablación por radiofrecuencia, por ultrasonido enfocado de alta intensidad, láser, por microondas y por crioablación (1, 2). Dentro de las lesiones tumorales que se pueden tratar por medio de ablación térmica, se incluyen los tumores encontrados en pulmón. En consecuencia, al evaluar un tumor para definir la técnica de ablación se tienen en cuenta las características del mismo y del paciente,

así como las ventajas y desventajas de cada una de las modalidades (1). De tal manera, en cuanto al manejo del cáncer de pulmón, las mejor estudiadas y más utilizadas son las ablaciones térmicas por radiofrecuencia, por microondas y por crioablación, las cuales han demostrado seguridad en la destrucción y, en ocasiones, erradicación total de las lesiones tumorales (3).

Su técnica consta de la colocación de un electrodo de radiofrecuencia en el tumor mediante la orientación por imágenes. El electrodo está acoplado a un generador de radiofrecuencia y conectado con almohadillas localizadas al lado opuesto de la pared del pecho o el muslo; se genera energía electromagnética con frecuencias entre 375–500 kHz y 10-200 W, aunque la alta energía depositada puede incrementar la zona de ablación en tumores sólidos. La conductividad térmica limitada en pulmones ventilados requiere la aplicación de baja energía (10-40 W). Este campo eléctrico oscilante causa colisiones de electrones con las moléculas adyacentes más próximos al aplicador, lo que lleva a agitación iónica y fricción molecular, calienta los tejidos a temperaturas superiores a 60°C, causa muerte celular inmediata, y crea una zona de necrosis de los tejidos que abarca todo el tumor y un margen del parénquima normal. Por otra parte, las temperaturas mayores a 105°C causan carbonización del tejido, lo cual conlleva alta impedancia eléctrica que resiste el flujo de corriente y limita la expansión de la zona de necrosis (1, 4).

La ablación térmica por radiofrecuencia se indica en dos grupos de pacientes; el primer grupo pretende lograr una terapia definitiva y se realiza en quienes se ubican en estadios tempranos y no son candidatos a cirugía, ya sea por su baja función cardiopulmonar, avanzada edad u otras comorbilidades médicas. Igualmente, se ha utilizado para el manejo en cáncer primario de pulmón, cáncer primario de pulmón recurrente y en enfermedad metastásica con lesiones (menores de cinco o seis) biológicamente favorables como en carcinoma renal, colorrectal o de seno. El segundo grupo de pacientes incluye a quienes se hallan en manejo por cuidado paliativo con lesiones sintomáticas ya sea en tórax o por compromiso del plexo braquial (4).

Aún no se ha establecido una tasa específica de recurrencia del cáncer de pulmón en pacientes tratados con radioablación dependiendo del estadio de la enfermedad; es decir, si el cáncer es primario o metastásico. Algunos estudios demuestran que la recurrencia local de los tumores en el sitio de la ablación térmica por radiofrecuencia oscila entre 3% a 38,1% y las tasas de supervivencia global entre 63-85%, 55-65% y 15-46%, para el primero, segundo y tercer año, respectivamente (5) llegando a ser hasta de 80% a los dos años (4).

## **CARACTERÍSTICAS IMAGINOLÓGICAS POSTERIORES A LA ABLACIÓN POR RADIOFRECUENCIA**

El rol de las imágenes en el periodo post-ablación es la identificación de tumor residual y progresión tumoral. Para ello se realiza Tomografía Computarizada de tórax con o sin contraste 4 a 8 semanas post-ablación, con control cada tres meses por al menos un año (1, 6). El PET-CT con 18-FDG, tiene la mayor sensibilidad entre las modalidades de imágenes para evaluar la respuesta al tratamiento.

En las imágenes tomográficas realizadas inmediatamente después de la ablación térmica por radiofrecuencia, es usual evidenciar una sombra o halo de vidrio esmerilado la cual sobrestima la zona de muerte celular por 2 a 4 mm (6). En las 24 a 72 horas posteriores a la ablación térmica por radiofrecuencia, aparecen los primeros cambios en el aspecto de la lesión que generalmente demuestran vaporización y formación de un borde que tiene realce con el medio de contraste. Puede haber un “fenómeno de escarapela” “cockade phenomenon”, el cual consiste en una imagen con anillos concéntricos con características densitométricas variables. Adicionalmente, pueden ocurrir cavitaciones en 25% de las lesiones (3).

En la primera semana y hasta el primer mes después de la ablación térmica por radiofrecuencia las zonas que requirieron ablación se vuelven más nítidas, mejor definidas, con un halo en la periferia de la lesión, lo cual se correlaciona con una zona de tejido de granulación y de células inflamatorias en la histopatología (6). Progresivamente comienza a aparecer una imagen como zona de consolidación o nódulo, cuyo diámetro ha de ser mayor al previo de la ablación térmica por radiofrecuencia debido a que la ablación debe abarcar todo el tumor con un margen de parénquima pulmonar aparentemente normal. Se debe tener en cuenta que el tamaño de la lesión en general debe ser mayor que el tumor de base durante los primeros meses después de realizada, lo cual no debe interpretarse como evidencia de tumor activo (6).

Entre los meses primero y tercero, la zona de ablación se hace cada más densa llegando a formar una imagen de características sólidas más homogénea, la cual va disminuyendo su tamaño paulatinamente; después de tres meses el borde de la lesión debe tener ausencia total de realce (6). La medición de las densidades de los nódulos por tomografía computarizada y la de su realce posterior a la administración de contraste, ha permitido un acercamiento a la diferenciación de lesiones benignas y malignas, ayudando a definir si la ablación fue completa o parcial. Se ha demostrado que lesiones

completamente tratadas tienen disminución del realce respecto al que tenían previo a la ablación térmica por radiofrecuencia; sin embargo este único parámetro no evidencia la actividad tumoral, lo que demuestra que el tamaño de la lesión y el nivel de realce pueden utilizarse para realizar el seguimiento de lesiones post-ablación térmica por radiofrecuencia (3). Las imágenes que sugieren una posible recurrencia son el desarrollo de un realce focal y nodular con un incremento en el tamaño de la zona de ablación que puede tener alteración en la forma o con un agrandamiento irregular de la misma (6).

Estudios realizados han demostrado que lesiones con completa ablación serían más grandes luego de la ablación térmica por radiofrecuencia pero disminuirían su tamaño en 5,7%, 11,4%, 14,3%, 40% y 40% a los 3, 6, 9, 12 y 15 meses, respectivamente, sin embargo las lesiones parcialmente tratadas aumentarían su diámetro en 18% a 20% a los 9 y 12 meses, en su orden (3). Pueden existir cavitaciones e imágenes como “burbujas radiolúcidas” “bubble lucencies” asociadas, las cuales pueden presentarse hasta en 24% a 31%, más frecuentemente cuando la ablación se llevó cabo cerca de un bronquio segmentario (6).

Los cambios inmediatos post-ablación térmica por radiofrecuencia en resonancia magnética, incluyen una imagen isoíntensa en secuencias con información T1, cuya zona central es hipointensa y su borde hiperintenso en T2, realzando en la periferia posterior a la administración de medio de contraste (6). Durante su seguimiento la parte central va teniendo un aumento de su señal en T1.

En las imágenes con PET-CT con Fluorodeoxiglucosa se pueden observar cambios post-ablación con un anillo de captación de Fluorodeoxiglucosa alrededor de la zona de ablación, semanas o incluso meses luego del procedimiento. El tumor residual puede aparecer como una lesión focal hipercaptante de Fluorodeoxiglucosa e incremento persistente en las Standardized uptake value (SUV) o con configuración irregular o nodular en la zona de ablación (1). La regeneración tisular y la inflamación en la periferia del área necrótica se ve a los 2 a 3 días ulteriores a la ablación térmica por radiofrecuencia, cambios que están asociados a un incremento en la captación de FDG, la cual es uniforme, periférica y de baja a moderada intensidad, siendo una imagen que podría enmascarar algún foco de enfermedad residual. De igual forma, complicaciones asociadas a la ablación térmica por radiofrecuencia como infecciones y abscesos, pueden concentrar glucosa, lo cual sería una fuente de hallazgos falsos positivos en el PET (7). La ausencia de captación de Fluorodeoxiglucosa es un buen indicador de respuesta, en especial cuando existe un estudio de base que demostró actividad metabólica.

Evaluar la respuesta terapéutica post-ablación térmica por radiofrecuencia de las lesiones tumorales es difícil ya que las imágenes observadas pueden corresponder a tejido cicatricial, hiperemia reactiva, tejido de granulación o recurrencia del tumor (5). Se han diseñado parámetros que pueden indicar recurrencia de la enfermedad; así por ejemplo, se considera que un aumento total del tamaño de los tejidos blandos en la zona de ablación que sea 1,25 veces mayor que el diámetro de referencia en la Tomografía computarizada inicial, representa una progresión local, así como lo es la presencia de cualquier foco de tejido blando de más de 9 mm en su diámetro mayor que muestre un realce significativo (15 HU mayor que el precontraste) con un borde de realce de los tejidos blandos que rodean la zona de ablación (3).

### COMPLICACIONES

Se ha demostrado que la principal complicación post-procedimiento es el neumotórax, con una incidencia de 36%, de los cuales 3,3% a 16% requerirá colocación de tubo de tórax; otras son tos, hemoptisis y fiebre, frecuentemente autolimitadas (4, 5). Entre las 48 a 72 horas post-ablación pueden presentarse pequeños derrames pleurales que ocasionalmente requerirán drenaje (3).

Una complicación más a tener en cuenta es el riesgo de falla ventilatoria, la mayoría de veces dado por exacerbaciones de enfermedades de base como ocurre en pacientes con fibrosis pulmonar idiopática, quienes por sí mismos serían pobres candidatos a ablación térmica por radiofrecuencia (3), por lo que se recomienda llevar a quienes tienen un volumen espiratorio forzado 1 segundo por encima de 400 mL.

Complicaciones adicionales incluyen el síndrome post-ablación que se presenta en la primera semana y corresponde a una respuesta sistémica debida a factores circulantes como el factor de necrosis tumoral

que puede ser causante de fiebre, anorexia y malestar general (3). Y otras, aunque menos frecuentes, como la embolización por microburbujas de gas, hemorragia pulmonar masiva, falla cardiaca, tromboembolismo pulmonar y muerte (3).

Para disminuir la tasa de complicaciones como broncoaspiración, los pacientes deben estar en ayuno, en aquellos pacientes insulino-requirientes se debe administrar la mitad de su dosis de insulina usual y no se recomienda el uso de antibiótico profiláctico de rutina. Su uso debe evitarse en el mediastino y en el ápex pulmonar por el riesgo de causar lesiones mecánicas de los vasos sanguíneos, las vías respiratorias centrales y los nervios (3).

### CONCLUSIÓN

La ablación por radiofrecuencia es una importante herramienta utilizada para el tratamiento de lesiones tumorales pulmonares ya sean primarias o metastásicas. Se ha observado un creciente aumento en su utilización ya que ofrece un manejo efectivo, de bajo costo y seguro para el paciente.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Sofocleous CT, et al. Ablation for the management of pulmonary malignancies. *AJR* 2011; 197: W581-W589.
2. Webb H, Lubner M, Hinshaw L. Thermal ablation. *Seminars in Roentgenology* 2011; 46: 133-141.
3. McTaggart R, Dupuy D. Thermal ablation of lung tumors. *Techniques in Vascular and Interventional Radiology* 2007; 10: 102-113.
4. Dupuy D. Image-guided thermal ablation of lung malignancies. *Radiology* 2011; 260 (3).
5. Zhu J, Yan T, Morris D. A systematic review of radiofrequency ablation for lung tumors. *Annals of Surgical Oncology* 2008; 15 (6): 1765-1774.
6. Gillams A. Imaging appearances following thermal ablation. *Clinical Radiology* 2008; 63: 1-11.
7. Purandare N, Rangarajan V, Shah S, et al. Therapeutic response to radiofrequency ablation of neoplastic lesions: FDG PET/CT Findings. *RadioGraphics* 2011; 31: 201-213.