

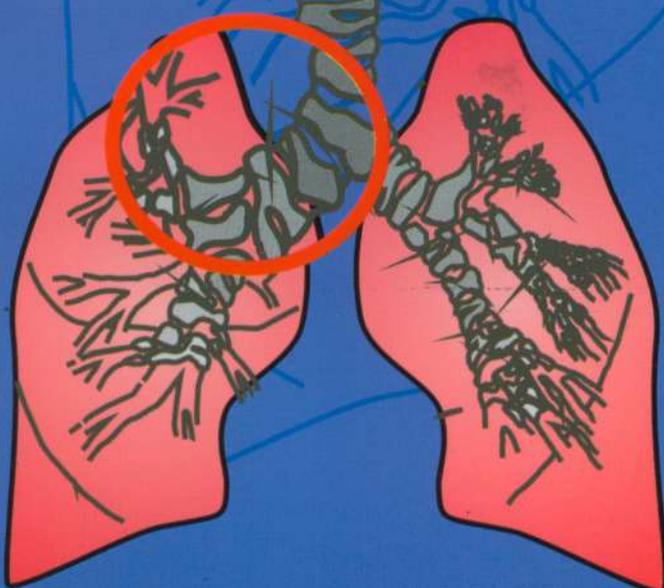
revista colombiana de neumología

ISSN - 0121 - 5426

TARIFA POSTAL REDUCIDA N° 962

VOLUMEN 16 N° 2, JUNIO DE 2004

EDITORIAL	87
ARTÍCULOS ORIGINALES	
· Rendimiento de la broncoscopia flexible en pacientes pediátricos en el Hospital Santa Clara.....	88
· Histopatología inducida por inhalación de pegantes tipo boxer en animales de experimentación.....	95
REPORTE DE CASOS	
· Absesos pulmonares apicales	102
· Histoplasmosis pulmonar crónica	105
· Neumonía intersticial aguda.....	108
PERSPECTIVA PULMONAR	
· Efectos benéficos de los beta 2 en EPOC (Diferentes a una pobre broncodilatación)	115
ARTÍCULO DE REVISIÓN	
· Hemorragia alveolar difusa	119
GLOSARIO RADIOLÓGICO	
· Infiltrados parahiliares simétricos, tos y disnea	130
ÉTICA	
· Reflexiones sobre el valor de la ética	136
MANIFESTACIONES NO PULMONARES DE LA ENFERMEDAD PULMONAR	
· Compromiso neurológico y síndrome de dificultad respiratoria aguda en el adulto	138
CLUB DE REVISTAS	145



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

revista colombiana de

neumología

VOLUMEN 16 Nº 2, JUNIO DE 2004

Cra 22 No. 85 - 94 Oficina 604 Bogotá, D.C. - Colombia
Teléfax: (571) 616 8574 - 616 4902 E-mail: ortiz_guillermo@hotmail.com
www.neumocito.org.co E-mail Editor:

Incluida en el **Índex Medicus Latinoamericano** y su base de datos **LILACS**.

Incluida en **SIBRA** y el programa **SCIELO**

Regida por las normas del **Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas**

ASOCIACIÓN COLOMBIANA DE NEUMOLOGÍA Y CIRUGÍA DE TÓRAX
JUNTA DIRECTIVA NACIONAL 2003 - 2005

PRESIDENTE
Carmelo Dueñas C.

SECRETARIO
Oscar Sáenz M.

VOCALES

Amulfo Rodríguez C.
Fernando Sanabria A.
Eldelman González M.
Jorge E. Ortega J.
Horacio Giraldo E.

VICEPRESIDENTE
Alejandro Londoño V.

TESORERO
Natalia Londoño P.

FISCAL
Darío Londoño T.

EDITOR

Guillermo Ortiz Ruiz

ASISTENTE EDITOR

Mónica Patricia Sossa

EDITORES ASOCIADOS

Carmelo Dueñas C.

Gustavo Hincapié

Natalia Londoño

Oscar Sáenz

Carlos Rodríguez

COMITÉ EDITORIAL

Mónica Sossa

Antonio Visbal

Ricardo Durán

Ricardo Aristizábal

María Claudia Guzmán

Jorge Carrillo

Iván Solarte

Paulina Ojeda

Jorge Restrepo

Sergio Salcedo

María Elena Herrera.

María Angélica Bazurto

Mauricio Durán

Eduardo Reyes

Fabio Varón

Julio Forero

Francisco Cuervo

Carlos Awad

Alfonso Valencia

Pedro Chaparro

Ricardo Buitrago

IMPRESIÓN

**COMITÉ CIENTÍFICO
CONSULTOR**

Gustavo Aristizábal D.

Juvenal Baena P.

José Gabriel Bustillo

Andrés Caballero A.

Hugo Caballero D.

Fidel Camacho D.

Agustín Castillo B.

Gustavo Fernández F.

Gustavo Gómez H.

Pablo Latorre T.

Fernando Londoño P.

Darío Maldonado G.

Paulina Ojeda L.

Pedro M. Pacheco A.

Gilberto Rueda P.

Carlos Salgado T.

Carlos Torres D.

Humberto Varón A.

**COORDINACIÓN EDITORIAL,
COMERCIAL Y DE PRODUCCIÓN**



Trans 29 No. 101 - 86

Teléfax: 622 4906 - 2564461

E-mail: publidrugs@hotmail.com

Diagramación

Ana María Urdaneta S.

Los contenidos emitidos son responsabilidad de los autores: no comprometen el criterio del comité editorial o el de la Sociedad Colombiana de Neumología y Cirugía del Tórax.

TARIFA POSTAL REDUCIDA Nº 962
de la Administración Postal Nacional

revista colombiana de

neumología

VOLUMEN 16 Nº 2, JUNIO DE 2004

CONTENIDO

EDITORIAL	87
ARTÍCULOS ORIGINALES	
• Rendimiento de la broncoscopia flexible en pacientes pediátricos en el Hospital Santa Clara.....	88
• Histopatología inducida por inhalación de pegantes tipo boxer en animales de experimentación.....	95
REPORTE DE CASOS	
• Absesos pulmonares apicales	102
• Histoplasmosis pulmonar crónica	105
• Neumonía intersticial aguda.....	108
PERSPECTIVA PULMONAR	
• Efectos benéficos de los beta 2 en EPOC (Diferentes a una pobre broncodilatación)	115
ARTÍCULO DE REVISIÓN	
• Hemorragia alveolar difusa	119
GLOSARIO RADIOLÓGICO	
• Infiltrados parahiliares simétricos, tos y disnea	130
ÉTICA	
• Reflexiones sobre el valor de la ética	136
MANIFESTACIONES NO PULMONARES DE LA ENFERMEDAD PULMONAR	
• Compromiso neurológico y síndrome de dificultad respiratoria aguda en el adulto	138
CLUB DE REVISTAS	145

revista colombiana de

neumología

VOLUMEN 16 Nº 2, JUNIO DE 2004

CONTENTS

EDITORIAL	87
ORIGINAL ARTICLES	
• Performance of the flexible bronchoscopy in pediatric patients in Hospital Santa Clara	88
• Histopatology induced by inhalation of 'boxer'-type adhesives in experimental animals.....	95
CASE REPORTS	
• Apical pulmonary abscesses	102
• Chronic pulmonary histoplasmosis.....	105
• Acute interstitial neumony.....	108
PULMONAR PERSPECTIVE	
• Beneficial effects of beta 2 in COPD (Different to a poor bronchodilation).....	115
REVIEW ARTICLE	
• Diffuse alveolar hemorrhage	119
RADIOGRAPHIC GLOSSARY	
• Symmetric parahilar infiltrates, coughing and dyspnea	130
ETHIC	
• Reflections on the ethical value	136
NON PULMONARY SIGNS OF PULMONARY DESEASE	
• Neurological compromise and the adult respiratory distress syndrome.....	138
LITERATURE REVIEW CLUB	145

CRISIS Y OPORTUNIDADES

Terminado el X Congreso Colombiano de Neumología y Cirugía de Tórax, con un éxito científico sin precedentes, fue claro que la Asociación Colombiana de Neumología y Cirugía de Tórax se encontraba en una gravísima situación económica.

El camino recorrido desde entonces fue largo y difícil trayecto en el cual se establecieron diagnósticos, se hicieron juicios de responsabilidades, se asumieron las mismas y se plantearon claramente posiciones al respecto.

La Junta Directiva Nacional, luego de conocida la real situación, busco el apoyo y consejo de nuestros más importantes líderes, responsables directos del crecimiento y posición alcanzados por nuestra Asociación en 50 años de existencia legal. En ellos, los Expresidentes, se encontró la dura crítica ante los errores cometidos, el señalamiento de los responsables directos, al tiempo que dieron recomendaciones para resolver el problema y el apoyo fundamental ante la Crisis.

La palabra Crisis se describe en Japonés con un ideograma que significa al mismo tiempo oportunidad y peligro. Ante esta palabra el pensamiento se dirige, casi automáticamente, hacia lo peor, el desastre, cuando en realidad la palabra hace referencia directa a momento de decisión. Por tanto la crisis no se debe medir por su dimensión en si, a veces ni siquiera por la causa ni la magnitud del problema inicial, sino por la respuesta que se le dé al mismo o por la reacción que esta sea capaz de generar en un individuo o una colectividad.

La reacción generada ante esta crisis la podemos resumir en:

1. Las críticas constructivas de miembros a lo largo de todo el país y su permanente preocupación ante los problemas económicos de la Asociación, demostrando que también eran problemas de cada uno de ellos y que la sana controversia es posible en nuestra asociación..
2. La participación decidida de los expresidentes, con su severidad, seriedad y experiencia.
3. Los sacrificios individuales de los miembros de la Junta Directiva y su permanente trabajo en equipo.
4. Una reducción de costos dura y dolorosa, pero

que permitió mantener la sede aún en los peores momentos. Esto haciendo parte de una política de austeridad diseñada por la tesorería de la asociación y respaldada por la Junta Directiva.

5. El apoyo de una gran cantidad de miembros quienes, en forma solidaria y ejemplar, cancelaron por anticipado la cuota anual correspondiente, más aún, el apoyo de un importante número de miembros que decidieron, voluntariamente, pagar una cuota extraordinaria adicional.

6. El trabajo de capítulos y comités correspondientes.

7. La febril, callada y juiciosa actividad del comité organizador del próximo Congreso.

8. La solidaridad de las empresas y laboratorios que han estado prestos a apoyar las actividades científicas de la Asociación.

Pero las Crisis son dos momentos: Empezar y Continuar. Hemos comenzado con una excelente respuesta, que ha demostrado el sentido de pertenencia de cada uno y de todos en general. Mejor aún, hemos materializado lo intangible, la Asociación; esta ya no es letra muerta, no es un nombre vacío, No, ahora existe, existe en y por las respuestas arriba anotadas, por que fue capaz de congregar, de unir fuerzas en un momento de riesgo.

Por ello debemos pasar al segundo momento: Continuar. Dar aplicación a cada uno de los objetivos de nuestra asociación velando por el crecimiento, desarrollo y difusión de la Neumología y la Cirugía de Tórax en Colombia: Para ello requerimos nuevamente de todos. Los miembros de los capítulos y de los comités científicos para que sigan desarrollando sus actividades y participando en el crecimiento de nuestra Revista, nuestro órgano de difusión oficial que cuenta con más de 15 años de ininterrumpida actividad y que con renovado entusiasmo va incrementando su contenido, variando y ampliando su temática y garantizando su continuidad.

El continuar también es una actividad que demostrará si la Crisis fue un peligro o una oportunidad.

Carmelo Dueñas Castell
Presidente Asociación Colombiana de
Neumología y Cirugía de Tórax

Rendimiento de la broncoscopia flexible en pacientes pediátricos en el Hospital Santa Clara

Carlos Rodríguez Martínez, MD*, Sandra Castañeda Arboleda **, Mónica Patricia Sossa ***.

RESUMEN

Introducción. En la actualidad la broncoscopia flexible es ampliamente utilizada en nuestro medio para el diagnóstico y tratamiento de una gran variedad de patologías respiratorias pediátricas. Sin embargo, a pesar de su amplia utilización, no existen estudios acerca de su rendimiento en nuestro medio.

Objetivo. El objetivo del presente estudio fue determinar el rendimiento de la broncoscopia flexible en pacientes pediátricos a los que se realiza el procedimiento en el Hospital Santa Clara.

Diseño. Estudio analítico de corte transversal.

Materiales y métodos. Se analizaron los datos de 36 fibrobronoscopias consecutivas realizadas en pacientes menores de 18 años en el Hospital Santa Clara entre agosto y diciembre de 2003. Se registró la indicación para la realización del procedimiento, los hallazgos de la inspección de la vía aérea, los resultados de la citología del LBA y del análisis microbiológico del mismo, determinándose mediante criterios preestablecidos si estos tres últimos contribuyeron al manejo clínico de la causa que originó la realización de la fibrobronoscopia.

Resultados. Al realizar la fibrobronoscopia, la inspección contribuyó en forma significativa en 23 pacientes (63.9%). Cuando además de la inspección se tuvo en cuenta el recuento celular diferencial del LBA, se obtuvieron hallazgos significativos en 35 pacientes (97.2%). Este rendimiento (97.2%) no se alteró al adicionar además los hallazgos del análisis microbiológico del LBA.

Conclusiones. La realización de la broncoscopia flexible contribuyó en forma significativa al manejo clínico de la causa que originó su realización en el 97.2% de las investigaciones, por lo que consideramos que se justifica realizar el procedimiento para el estudio de una gran variedad de patologías respiratorias pediátricas. Al comparar el rendimiento de la fibrobronoscopia con el de otros centros es necesario tener en cuenta la edad y la patología de los pacientes a los que se les realiza el procedimiento.

Palabras clave: broncoscopia, niños, lavado broncoalveolar.

SUMMARY

Background. Currently, the flexible bronchoscopy is widely used in our environment for the diagnosis and treatment of a great variety of pediatric respiratory pathologies. Nevertheless, in spite of its broad use, there are no studies about its performance in our setting.

Objective. The objective of this study was to determine the performance of the flexible bronchoscopy in pediatric patients to whom this procedure is executed in Santa Clara Hospital.

Design. A cross sectional analytical study.

Patients and methods. We examined the data of 36 consecutive flexible bronchoscopies performed in patients younger than 18 years in Hospital Santa Clara between August 2003 and December 2003. The indication for the procedure, findings of the airway inspection, results of the bronchoalveolar lavage (BAL) cytology and its microbiological analysis were recorded, determining through the preestablished criteria if the three ultimately contributed to the clinical management of the cause originating the execution of the fiber-bronchoscopy.

Results. By performing the fiber-bronchoscopy, the inspection contributed significantly in 23 patients (63.9%). On those cases in which additionally to the inspection the differential cellular count of BAL was taken into account, significant findings were obtained in 35 patients (97.2%). This performance (97.2%) was not altered by the addition of the BAL microbiological analysis findings.

Conclusions. The conduction of the flexible bronchoscopy significantly contributed to the clinical management of the cause originating its indication in 97.2% of the investigations, for which we consider that the execution of this procedure for the study of a great variety of pediatric respiratory pathologies is justified. When comparing the performance of the fiber-bronchoscopy with that of other centers it is necessary to consider the patients' age and pathology to who this procedure is performed.

Key words: Bronchoscopy, children, bronchoalveolar lavage

* Neumólogo Pediatra Hospital Santa Clara - Organización Sanitas Internacional.

** Residente de Neumología Pediátrica Hospital Santa Clara - Universidad El Bosque.

*** Residente de primer año de Medicina Interna Hospital Santa Clara - Universidad El Bosque.

Correspondencia a:

Dr. Carlos E. Rodríguez Martínez. Hospital Santa Clara. Carrera 15 No. 1-59 sur.

Fax 3373286. E-mail carlos2571@007mundo.com

INTRODUCCIÓN

El broncoscopio flexible fue introducido por Shigeto Ikeda en 1968 (1). Su uso en pediatría, popularizado por Wood y Fink (2), ha aumentado de manera constante posterior a la introducción del broncoscopio flexible pediátrico con canal de succión en 1978. En la actualidad la broncoscopia flexible es considerada como una importante herramienta diagnóstica y terapéutica en pacientes pediátricos (2,3). Aunque con la realización de fibrobronoscopias pueden presentarse complicaciones (4), al igual que lo descrito en la literatura (4,5), en nuestro medio la mayoría de las veces estas complicaciones son leves y transitorias (6,7). Por este motivo, en la actualidad la broncoscopia flexible es ampliamente utilizada en nuestro medio para el diagnóstico y tratamiento de una gran variedad de patologías respiratorias pediátricas.

Siempre que se toma alguna conducta clínica o se realiza algún procedimiento, es importante considerar qué tanto beneficio puede obtener el paciente con la toma de la conducta o la realización del procedimiento (8). Varios estudios han reportado el rendimiento de la broncoscopia flexible en pacientes pediátricos. Se ha reportado que la frecuencia de hallazgos anormales relevantes al visualizar directamente la vía aérea varía entre el 67 y el 86% de los procedimientos realizados (9 -11). Cuando además de la inspección de la vía aérea, se tiene en cuenta la citología del lavado broncoalveolar (LBA) y el análisis microbiológico del mismo, se ha reportado que la fibrobroncoscopia contribuye al manejo de hasta el 90.5% de los pacientes pediátricos a los que se les realiza el procedimiento (9), lo que indica su utilidad para el estudio y manejo de una gran variedad de patologías respiratorias pediátricas. Sin embargo, a pesar de la amplia utilización de fibrobronoscopias en pacientes pediátricos en nuestro medio, hasta donde conocemos, no existen estudios acerca de su rendimiento. Esto es importante considerarlo en un medio donde los recursos para la salud son limitados, para determinar si se justifica continuar realizando el procedimiento, o si por el contrario se deberían utilizar los recursos en otros métodos diagnósticos y/o terapéuticos con mayor rendimiento.

Con esta investigación se pretende determinar el rendimiento de la broncoscopia flexible en pacientes pediátricos a los que se realiza el procedimiento en el Hospital Santa Clara.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio analítico de corte transversal, el cual fue llevado a cabo en el Hospital Santa

Clara, centro de tercer nivel de remisión de patología respiratoria pediátrica a nivel nacional.

Se analizaron los datos de 36 fibrobronoscopias consecutivas realizadas en pacientes menores de 18 años en el Hospital Santa Clara entre agosto y diciembre de 2003, registrándose en una base de datos destinada para tal fin la indicación para la realización del procedimiento, los hallazgos de la inspección de la vía aérea, y los resultados de la citología del LBA y del análisis microbiológico del mismo en los casos en que se realizó. Además se registró la presencia o no de complicaciones derivadas del procedimiento.

En nuestra institución generalmente los procedimientos broncoscópicos en pacientes pediátricos se realizan bajo anestesia general en salas de cirugía debido al mejor control de la vía aérea y la facilidad para realizar el monitoreo y cuidado del paciente, aunque en ocasiones, cuando el paciente está intubado, el procedimiento se realiza en la Unidad de Cuidados Intensivos. El personal médico encargado de realizar las bronoscopias comprende varios neumólogos pediátricos debidamente certificados, con varios años de experiencia en la realización de bronoscopias pediátricas. Cada procedimiento es realizado además con la presencia de un médico especialista en anestesiología con experiencia en el manejo de la vía aérea de pacientes pediátricos y una enfermera encargada del monitoreo del paciente y la administración de los medicamentos.

Antes de la realización de cada broncoscopia se obtiene un consentimiento informado escrito. El procedimiento se realiza de acuerdo a las recomendaciones de la Academia Americana de Pediatría (AAP) y la Sociedad Americana de Tórax (ATS) para el monitoreo y realización de bronoscopias en pacientes pediátricos (12). A los pacientes se les suspende la vía oral al menos seis horas antes del procedimiento y se les canaliza una vena periférica. La selección y dosis del agente anestésico es determinada por el médico anestesiólogo de acuerdo a la edad del paciente, a su enfermedad de base, a su estado fisiológico y a su experiencia. Cuando se considera necesario se administra una dosis de atropina para disminuir las secreciones a nivel bronquial.

El procedimiento se realiza con un broncoscopio pediátrico Pentax de diámetro externo de 3.5 mm, o con un Olympus de diámetro externo de 3.0mm. Al realizar el procedimiento se realiza una inspección de la vía aérea en busca de alteraciones anatómicas, granulomas, estenosis, edema, eritema, alteraciones en la dinámica traqueobronquial, presencia de cuerpo

extraño u otra anomalía en el árbol traqueobronquial. El LBA se realiza sólo en los pacientes en los que está clínicamente indicado, con la instilación y posterior aspiración de alícuotas de solución salina al 0.9% de 1 ml/Kg cuando el broncoscopio se encuentra acunado en el bronquio segmentario más relevante. La cantidad total de solución salina para el LBA no excede la cantidad total de 4 ml/Kg. La primera parte del líquido extraído se considera lavado bronquial y se envía al laboratorio de microbiología en envase de vidrio estéril para estudio de gram, cultivo de gérmenes comunes con recuento de unidades formadoras de colonias, y para el análisis directo y cultivos de BK y hongos. La segunda parte del líquido extraído se envía al laboratorio de patología en un recipiente plástico para evitar alteraciones en el conteo celular, ya que los macrófagos se adhieren al vidrio. La muestra enviada al laboratorio de patología se coloca en hielo para su transporte y se analiza antes de 90 minutos para evitar la degeneración celular. La muestra de LBA se considera de buena calidad para el análisis si presenta menos del 1% de células epiteliales. El recuento celular total se realiza en una cámara de Neubauer con tinción de azul de tripán y se expresa en número de células por mililitro; el diferencial se hace en extendidos fijados en metanol y coloreados con Diff-Quik o Giemsa, y el porcentaje se realiza sobre un número mínimo de 300 a 500 células. Además se busca la presencia de macrófagos cargados de grasa con la tinción de sudán. De acuerdo a los hallazgos, y según el criterio del médico patólogo del hospital, se realizan otras tinciones adicionales.

El procedimiento se finaliza de manera temprana si, a juicio del neumólogo pediatra y el médico anestesiólogo, el paciente presenta una desaturación importante que no mejora con la remoción del broncoscopio, con la manipulación de la vía aérea, o con el aumento de la fracción inspirada de oxígeno. De la misma manera, en caso de deterioro del estado clínico del paciente, de presentarse alguna complicación, o de considerar que el paciente requiere un monitoreo más estricto, el neumólogo pediatra y el médico anestesiólogo deciden si el paciente requiere traslado a la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI). Si este no es el caso, posterior a la realización del procedimiento, el paciente es llevado a una sala de recuperación, donde permanece hasta que se despierta completamente, y sea capaz de ingerir líquidos sin que exista el riesgo de aspirarlos a la vía aérea.

Se registró además la presencia de complicaciones durante el procedimiento y/o hasta 24 horas posterior a la realización del mismo.

El análisis de los resultados se realizó dividiendo a los pacientes en siete grupos de acuerdo con la indicación clínica de la fibrobroncoscopia, tal y como se registraron antes de conocer los resultados del procedimiento. Los grupos fueron los siguientes:

Estridor: pacientes con sospecha de alteración de la vía aérea superior como laringomalacia, traqueomalacia, estenosis subglótica, etc.

Neumonía recurrente: pacientes con infiltrados pulmonares alveolares recurrentes o persistentes compatibles con el diagnóstico de neumonía, que no presentaron resolución radiológica posterior a un adecuado tratamiento antibiótico.

Paciente inmunocomprometido: paciente con inmunosupresión de base dada por enfermedad por VIH, tratamiento inmunosupresor, cáncer, etc. que presentaron síntomas respiratorios, presencia de ruidos anormales a la auscultación pulmonar, requerimientos de oxígeno, y/o presencia de infiltrados inexplicados en la radiografía de tórax.

Atelectasia: pacientes con hallazgos radiológicos compatibles con atelectasia lobar o segmentaria persistente.

Posible aspiración de cuerpo extraño: pacientes con sospecha o evidencia de aspiración de cuerpo extraño. Cuando se documentó la presencia de cuerpo extraño en la vía aérea se realizó broncoscopia rígida además de la broncoscopia flexible.

Síndrome Broncoobstructivo (SBO) de difícil manejo: pacientes con diagnóstico de síndrome broncoobstructivo persistente de etiología no clara, y que no habían presentado una respuesta adecuada al tratamiento administrado.

Otras causas: pacientes que no puedan ser clasificados en ninguno de los grupos anteriores, como hemoptisis, sospecha de TBC, etc.

Para determinar si la broncoscopia contribuyó en forma significativa al manejo clínico de la causa que originó la realización de la misma, se establecieron los siguientes criterios antes de conocerse los resultados de la fibrobroncoscopia y/o del LBA, de acuerdo al grupo al cual pertenecía el paciente, así:

Estridor: inspección: significativa si se localizaba la causa del estridor; LBA: no contribuye al diagnósti-

co de la causa del estridor; microbiología: no contribuye al diagnóstico de la causa del estridor.

Neumonía recurrente: inspección: significativa si se localizaba un bronquio obstruido o el origen de secreción purulenta como causa de infección; LBA: significativo si se encontraba un aumento en el porcentaje de neutrófilos que sugiriera infección; microbiología: significativa si el cultivo del LBA era positivo y servía como guía para el tratamiento antibiótico.

Paciente inmunocomprometido: Inspección: no contribuye al diagnóstico de un paciente con inmunodeficiencia; LBA: significativo si se encontraba un aumento en el porcentaje de neutrófilos que sugiriera infección; microbiología: significativa si el cultivo del LBA era positivo y servía como guía para el tratamiento antibiótico, o si se aislaba organismos oportunistas tales como *Pneumocystis carinii* u hongos.

Atelectasia: inspección: significativa si se identificaba un bronquio obstruido o se resolvía la atelectasia; LBA: significativo si se encontraba un aumento en el porcentaje de neutrófilos que sugiriera infección; microbiología: significativa si el cultivo del LBA era positivo y servía como guía para el tratamiento antibiótico.

Posible aspiración de un cuerpo extraño: inspección: significativa si se confirmaba o se descartaba la presencia de cuerpo extraño en la vía aérea; LBA: significativo si se encontraba un aumento en el porcentaje de neutrófilos que sugiriera infección en lugar de cuerpo extraño como la causa del problema; microbiología: significativa si el cultivo del LBA era positivo y servía como guía para el tratamiento antibiótico, sugiriendo infección en lugar de cuerpo extraño como causa del problema.

Síndrome broncoobstructivo de difícil manejo: inspección: significativa si se encontraba la causa del problema; LBA: significativo si se encontraba un aumento en el porcentaje de neutrófilos que sugiriera infección, o un aumento en el porcentaje de eosinófilos que sugiriera atopia; microbiología: significativa si el cultivo del LBA era positivo y servía como guía para el tratamiento antibiótico, sugiriendo infección como causa del SBO de difícil manejo.

Otras causas: inspección: significativa si se encontraba la causa del problema; LBA: significativo si se encontraba un aumento en el porcentaje de neutrófilos que sugiriera infección; microbiología: significativa si el cultivo del LBA era positivo y servía como

guía para el tratamiento antibiótico, sugiriendo infección como causa del problema.

Basados en nuestras observaciones y en valores publicados en la literatura (13), al analizar el recuento celular diferencial del LBA, se consideró anormal un porcentaje mayor del 6% de neutrófilos, de 20% de linfocitos y de 1% de eosinófilos.

El análisis estadístico se realizó con el paquete estadístico SPSS versión 12.0 (Chicago, Illinois, USA). La descripción de las variables se realizó mediante proporciones. Para determinar en qué tipo de patología tuvo mayor rendimiento la fibrobroncoscopia, se analizaron las asociaciones entre cada uno de los grupos al cual pertenecía el paciente y la contribución o no en forma significativa de la fibrobroncoscopia al manejo clínico de la causa que originó la realización de la misma, mediante las pruebas de chi cuadrado o el test exacto de Fisher, según fuera oportuno. De la misma manera se analizaron las asociaciones entre cada uno de estos grupos a los cuales pertenecía el paciente y la contribución o no en forma significativa de la fibrobroncoscopia junto con el LBA, y de la fibrobroncoscopia junto con el LBA y la microbiología, con las pruebas de chi cuadrado o el test exacto de Fisher, según fuera oportuno. La magnitud del efecto de las asociaciones fue medido utilizando los ORs y sus intervalos de confianza del 95% (IC 95%). Todos los test estadísticos fueron de 2 colas y llevados a un nivel de significancia de 0.05.

RESULTADOS

Durante el período del estudio se realizaron un total de 36 fibrobroncoscopias, de las cuales 22 (61.1%) fueron en pacientes de sexo masculino y 14 (38.9%) en pacientes de sexo femenino. La mediana (rango intercuartílico) de la edad fue de 22.5 meses (rango, 12,25-42.0), y del total de 36 procedimientos, 9 (25%) fueron realizados en pacientes menores de un año, 18 (50%) en pacientes entre 1 a 3 años, y los 9 restantes (25%) en pacientes mayores de 3 años. Las indicaciones clínicas más frecuentes por las que se les realizó la fibrobroncoscopia a los pacientes fueron estridor en 10 pacientes (27.78%), SBO de difícil manejo en nueve pacientes (25%), y posible aspiración de cuerpo extraño en seis pacientes (16.7%) (Tabla 1).

Los hallazgos encontrados a la inspección al realizar la fibrobroncoscopia fueron endobronquitis generalizada en 16 pacientes (44.4%), estenosis subglótica

Tabla 1. Indicaciones clínicas para la realización de fibrobronoscopias

Indicación	No. Bronoscopias	Porcentaje (%)
Estridor	10	27.8
SBO de difícil manejo *	9	25.0
Posible aspiración de cuerpo extraño	6	16.7
Neumonía recurrente	2	5.6
Paciente inmunocomprometido	1	2.8
Atelectasia persistente	1	2.8
Otras causas †	7	19.5

* SBO: Síndrome broncoobstructivo.

† Incluye hemoptisis, sospecha malacia de la vía aérea y revisión de traqueostomía

en 7 (19.44%), malacia de la vía aérea en 6 (16.67%), cuerpo extraño en 4 (11.11%), papilomatosis laríngea en 2 (5.56%), y localización del sitio de sangrado en un paciente (2.78%).

Se realizaron 19 lavados broncoalveolares; en 2 de estos no se pudo determinar el recuento celular diferencial debido a una cantidad de muestra insuficiente. Los 17 LBA restantes fueron anormales, encontrándose neutrofilia en 12 (70.6%), linfocitosis en 4 (23.5%), y eosinofilia en uno de ellos (5.9%).

De los 19 LBA realizados, 17 (89.5%) fueron negativos para el estudio de BK directo, y en 2 (10.5%) no se realizó. De la misma manera, el cultivo para BK fue negativo en 13 (68.4%), mientras que en los 6 restantes (31.6%) no se realizó. En lo referente al estudio para hongos, el KOH fue negativo en 12 LBA (63.2%), y en 7 (36.8%) no se realizó. El cultivo para hongos fue negativo en 7 LBA (36.8%) y no se realizó en 12 (63.2%). El gram fue positivo para algún germen en 6 (31.6%) de las muestras analizadas, negativo en 12 (63.2%), y no se realizó en una de estas (5.3%). El cultivo para gérmenes comunes fue positivo para algún germen en 6 (31.6%) de las muestras examinadas, negativo en 11 (57.9%), y no se realizó en 2 de estas (10.5%). Se realizó búsqueda de *Pneumocystis carinii* en 15 muestras de LBA (79%), sin evidencia del germen en ninguno de estos. Se realizó búsqueda de hemosiderófagos en 4 muestras de LBA (21%), resultando todas negativas. Además se realizó búsqueda de lipófagos o macrófagos cargados de grasa en 16

muestras de LBA (84.2%), encontrándose positivos en sólo una de estas muestras (5.3%).

En 18 pacientes (50%) se presentó algún tipo de complicación, todas las cuales fueron leves y transitorias, sin comprometer la vida de ninguno de ellos. Las complicaciones más frecuentes fueron la desaturación en 15 pacientes (41.6%), fiebre en las primeras 24 horas posteriores al procedimiento en 3 (8.3%), y laringoespasma en 2 pacientes (5.6%). Un solo paciente requirió traslado a la Unidad de Cuidados Intensivos luego del procedimiento para monitoreo de dificultad respiratoria; el paciente evolucionó adecuadamente por lo que se trasladó al piso al día siguiente.

Al determinar si la broncoscopia contribuyó en forma significativa al manejo clínico de la causa que originó la realización de la misma con los criterios determinados previamente a la realización del procedimiento, se determinó que la inspección contribuyó en forma significativa en 23 pacientes (63.9%). Cuando además de la inspección se tuvo en cuenta el recuento celular diferencial del LBA, se obtuvieron hallazgos significativos en 35 pacientes (97.2%). Este rendimiento (97.2%) no se alteró al adicionar además los hallazgos del análisis microbiológico del LBA.

El hecho de haber encontrado hallazgos significativos a la inspección al momento de realizar la fibrobroncoscopia se asoció significativamente con la posible aspiración de cuerpo extraño (OR,10.0; IC

95%, 1.02-97.50; $p=0.05$), con el estridor (OR, 9.0; IC 95%, 1.12-81.58; $p=0.05$), y con el SBO de difícil manejo (OR, 0.08; IC 95%, 0.01-0.50; $p=0.005$) como indicaciones clínicas para realizar el procedimiento.

No se encontraron asociaciones estadísticamente significativas entre los hallazgos significativos de la inspección y del recuento celular diferencial del LBA con alguna de las indicaciones clínicas por las que se realizó el procedimiento en los pacientes. De la misma manera no se encontraron asociaciones estadísticamente significativas entre los hallazgos significativos de la inspección, del recuento celular diferencial y del estudio microbiológico del LBA con alguna de las indicaciones clínicas por las que se realizó el procedimiento en los pacientes.

DISCUSIÓN

El presente estudio se realizó con el fin de determinar el rendimiento de la broncoscopia flexible en pacientes pediátricos atendidos en el Hospital Santa Clara de Bogotá. Aunque en general nuestros hallazgos son similares a los de otros centros que reportan el rendimiento del procedimiento (9,10), hay que tener en cuenta varios aspectos. En primer lugar, al analizar el rendimiento de la broncoscopia flexible en pacientes pediátricos en un determinado centro, especialmente si se van a realizar comparaciones con el rendimiento de otros centros, hay que tener en cuenta la edad y la patología de los pacientes que son atendidos con mayor frecuencia en dicho centro. Por ejemplo, el estridor y la sospecha de aspiración de cuerpo extraño como indicaciones clínicas para realizar fibrobroncoscopias son más frecuentes en pacientes menores, especialmente en menores de tres años (14). Por otra parte, la realización de la fibrobroncoscopia como estudio de complicaciones pulmonares en pacientes inmunosuprimidos, generalmente se indica en pacientes de mayor edad que el grupo anterior (15). De la misma manera, dependiendo del tipo de pacientes que se atiendan, la revisión de traqueostomía como indicación del procedimiento no ocurre en todos los centros. Específicamente, el Hospital Santa Clara es un centro de remisión en el ámbito nacional especializado en el estudio y tratamiento de patologías respiratorias que cuenta con broncoscopia flexible y rígido, pero es un centro que no cuenta con un servicio de Oncología Pediátrica y en el que no se realiza trasplante de órganos. Por este motivo, la población de pacientes pediátricos a los que se le realizó fibrobroncoscopias, corresponde principalmente a pacientes menores, no pocas veces con sospecha de aspiración de cuerpo extraño, siendo menos frecuente el estudio de complicaciones

pulmonares en pacientes inmunosuprimidos. Esto lo podemos corroborar con el hecho de que el 75% de la población de nuestro estudio correspondió a pacientes menores de tres años, y con el hecho de que sólo a un paciente de 36 se le realizó el procedimiento como estudio de complicación pulmonar en paciente inmunosuprimido.

A pesar de lo difícil que puede ser comparar el rendimiento de la broncoscopia flexible en pacientes pediátricos entre diferentes centros por las limitaciones anteriormente mencionadas, nuestros hallazgos son similares a los de otros centros. El rendimiento que hallamos con la sola inspección de la vía aérea (63.9%) es un poco más bajo al reportado en la literatura, el cual varía entre el 67 y el 76% (9,10,15). La anomalía que se encontró más frecuentemente a la inspección de la vía aérea fue la endobronquitis generalizada. La frecuencia de endobronquitis reportada en la literatura varía entre el 21.5% (9) y el 60% (16) de los procedimientos realizados. Aunque casi la mitad de los hallazgos anormales encontrados a la inspección de la vía aérea en nuestro estudio correspondieron a endobronquitis generalizada, se consideró que su presencia aislada no contribuyó de forma significativa al diagnóstico y/o manejo clínico de la causa que originó la realización del procedimiento. Esto, y el hecho de que la cuarta parte de los pacientes hayan tenido SBO de difícil manejo como indicación para la realización del procedimiento (en el SBO de difícil manejo el rendimiento de la sola inspección es muy bajo) pueden haber contribuido a que el rendimiento de la sola inspección haya sido un poco más bajo al reportado en la literatura.

El recuento celular diferencial fue anormal en todas las muestras analizadas de LBA. Al igual que lo reportado por otros autores (9), las anomalías predominantes fueron la neutrofilia y la linfocitosis, siendo menos frecuente la eosinofilia. De la misma manera, similar a lo reportado por otros autores (9,16,17) el gram y el cultivo para gérmenes comunes fueron positivos en cerca de la tercera parte de las muestras de LBA analizadas. Diferente a lo reportado por otros autores (9), en las muestras de LBA analizadas no se encontró evidencia de infección tuberculosa, o por hongos. Esto podría deberse a la ya mencionada diferencia en el tipo de pacientes incluidos en nuestro estudio y los estudios comparativos, ya que este tipo de infecciones son más frecuentes en pacientes inmunocomprometidos (18). En nuestro estudio, por las razones ya mencionadas, y diferente de otros estudios (9,10,15), incluimos un menor número de pacientes inmunosuprimidos, lo que puede explicar la menor frecuencia de aislamiento de estos gérmenes.

Al igual que lo reportado en otros estudios (9-11),

el rendimiento de la fibrobroncoscopia aumentó cuando además de los hallazgos a la inspección, se tuvieron en cuenta los hallazgos del LBA. Sin embargo, diferente a lo reportado por Godfrey y cols (9), el análisis microbiológico del LBA no aumentó el rendimiento del procedimiento que ya se había obtenido con la inspección de la vía aérea y el recuento celular diferencial del LBA. Esto podría deberse a la ya mencionada menor inclusión de pacientes inmunocomprometidos, en los cuales es más probable que el análisis microbiológico del LBA aumente el rendimiento de la fibrobroncoscopia.

Al determinar en qué tipo de patología tuvo la fibrobroncoscopia un mayor rendimiento, se encontró que similar a lo reportado por otros autores (9,10,15,16) el rendimiento de la inspección de la vía aérea se asoció significativamente con el estridor, con la posible aspiración de cuerpo extraño y con el SBO de difícil manejo como indicaciones clínicas para la realización del procedimiento. Con las dos primeras indicaciones se asoció de manera positiva, sugiriendo que la sola inspección de la vía aérea es suficiente para orientar el manejo de estas dos indicaciones clínicas, sin requerirse estudios adicionales. Por el contrario, la asociación negativa con el SBO de difícil manejo sugiere que la sola inspección de la vía aérea es insuficiente para ayudar en el manejo clínico de esta entidad, e indica la necesidad de analizar el recuento celular diferencial y el estudio microbiológico del LBA.

En conclusión, en el Hospital Santa Clara, la realización de la broncoscopia flexible contribuyó en forma significativa al manejo clínico de la causa que originó su realización en el 97.2% de las investigaciones, por lo que consideramos que se justifica realizar el procedimiento para el estudio de una gran variedad de patologías respiratorias pediátricas. Al comparar el rendimiento de la fibrobroncoscopia con el de otros centros es necesario tener en cuenta la edad y la patología de los pacientes a los que se les realiza el procedimiento.

BIBLIOGRAFÍA

- Ikeda S, Yanai N, Ishikawa S. Flexible bronchoscope. *Keio J Med* 1968; 17: 1
- Wood RE, Fink RJ. Applications of flexible fiberoptic bronchoscopes in infants and children. *Chest* 1978; 73: 737.
- Wood RE. Pitfalls in the use of the flexible bronchoscope in pediatric patients. *Chest* 1990; 97:199-203.
- Credle WF, Smiddy JF, Elliot RL. Complications of fiberoptic bronchoscopy. *Am Rev Respir Dis* 1974; 109: 67-72.
- Barbato A, Magarotto M, Crivellaro M, et al. Use of the paediatric bronchoscope, flexible and rigid in 51 European centers. *Eur Respir J* 1997; 10:1761-66.
- Rodríguez CE, Sossa MP. Factores asociados a complicaciones debidas a la realización de broncoscopia en pacientes pediátricos. *Arch Bronconeumol* 2003; 39:501-6.
- Rodríguez CE, Delgado GI, Sossa MP. Factores relacionados a complicaciones debidas a la realización de broncoscopias en pacientes pediátricos en el Hospital Santa Clara. *Rev Colomb Neumol* 2003; 15: 110-20.
- Sackett DL, Haynes RB, Guyatt GH, Tugwell P. *Epidemiología Clínica. Ciencia básica para la medicina clínica*. Bogotá: Editorial Médica Panamericana, Segunda Edición, 1994.
- Godfrey S, Avital A, Maayan C, Rotschild M, Springer C. Yield from flexible bronchoscopy in children. *Pediatr Pulmonol* 1997; 23: 261-9.
- Wood RE. The diagnostic effectiveness of the flexible bronchoscope in children. *Pediatr Pulmonol* 1985; 1:188-192.
- Raine J, Warner JO. Fiberoptic bronchoscopy without general anaesthetic. *Arch Dis Child* 1991; 66: 481-84.
- Davis GM, Coates AL. *Pulmonary mechanics*. Hilman BC. *Pediatric respiratory disease: diagnosis and treatment*. Philadelphia, Saunders Co., 1993.
- Riedler J, Grigg J, Stone C, Tauro G, Robertson CF. Bronchoalveolar lavage cellularity in healthy children. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 163-8.
- Banerjee A, Rao KS, Khanna SK, Narayanan PS, Gupta BK, Sekar JC, Retnam CR, Nachiappan M. Laryngo-tracheo-bronchial foreign bodies in children. *J Laryngol Otol* 1988; 102:1029-32.
- Eber E, Zach M. Flexible fiberoptic bronchoscopy in pediatrics - an analysis of 420 examinations. *Wien Klin Wochenschr* 1995; 107:246-51.
- Nussbaum E. Pediatric fiberoptic bronchoscopy. Clinical experience with 2836 bronchoscopies. *Pediatr Crit Care Med* 2002; 3: 171-6.
- Schellhase DE, Fawcett DD, Schutze GE, et al. Clinical utility of flexible bronchoscopy and bronchoalveolar lavage in young children with recurrent wheezing. *J Pediatr* 1998; 132: 312-8.
- Stokes DC, Shener JL, Parham D, Bozeman PM, Marienchek W, Mackert PW. Role of flexible bronchoscopy in pediatric patients with cancer. *J Pediatr* 1989; 115: 561-7.

Histopatología inducida por inhalación de pegantes tipo boxer en animales de experimentación

De Vivero Camacho Andres*, Combariza Vallejo Juan Felipe**, Ojeda León Paulina***

RESUMEN

El objetivo principal es identificar y describir los cambios histopatológicos en el pulmón, tras la inhalación de pegantes tipo Boxer.

Materiales y métodos: se utilizaron 100 ratones de experimentación, distribuidos en cuatro grupos así: Grupo A: 10 ratones usados como control, Grupo B: 30 ratones expuestos a humo de cigarrillo durante una hora al día, Grupo C: 30 animales expuestos a 10 cc de Boxer durante una hora diaria, Grupo D: 30 ratones expuestos a la inhalación de 10 cc de Boxer permanentemente; todos los animales se fueron sacrificando a lo largo de ocho meses. Se realizó estudio macro y microscópico de los pulmones de cada animal y adicionalmente lavado broncoalveolar.

Análisis estadístico: se determinó la asociación entre las variables mediante la prueba de chi cuadrado, con un nivel de significancia estadística del 5%.

Resultados: se encontró hiperplasia del epitelio de la pared bronquiolar en el 88% de los animales, bronquiolitis linfocítica en 71% e infiltrado linfocítico perivascular en el 36.1%. Todos estos datos fueron estadísticamente significativos. Se encontró relación entre la severidad de los cambios y el tiempo y dosis de exposición.

Palabras clave: boxer, bronquiolitis, hiperplasia, Lavado Broncoalveolar (BAL).

SUMMARY

The principal objective is to identify and describe histopathological changes in the lung, after the inhalation of Boxer-type adhesive substances.

Materials and methods: One hundred experimental mice were used and distributed in four groups as follows: Group A: 10 mice used as control group. Group B: 30 mice exposed to cigarette smoke during one hour daily. Group C: 30 animals exposed to 10 cc of Boxer one hour daily, and Group D: 30 mice exposed to inhalation of 10 cc of Boxer permanently; all animals were periodically killed throughout the 8 months of exposition. Lungs macro and microscopic changes were studied; additionally, BAL was used.

Statistical analysis: Associations between variables were determined using chi-square method, with a 5% statistic significance level.

Results: Hyperplasia of the bronchiolar wall epithelium was found in 88% of the animals, lymphocytic bronchiolitis in 71% and perivascular lymphocytic inflammation in 36.1%. All were statistically significant. A relation between severity of changes, time and dose of exposition was found.

Keywords: boxer, bronchiolitis, Bronchoalveolar lavage (BAL), hyperplasia.

INTRODUCCIÓN

El boxer es un pegante sintético hecho a base de caucho que utiliza como solvente el tolueno, un hidrocarburo aromático ampliamente utilizado en el sector industrial.

En Colombia miles de personas inhalan esta sustancia por sus efectos estimulantes y anorexiantes. Aunque sus efectos sistémicos se han estudiado, es poca la literatura que se encuentra acerca de los efectos pulmonares derivados de su uso crónico. Por este motivo nos interesamos en hacer un estudio experimental cuyo objetivo principal es identificar y describir los cambios histopatológicos en el pulmón y Lavado

Broncoalveolar (BAL) tras la inhalación de pegantes tipo Boxer, teniendo en cuenta la influencia del tiempo y la dosis de exposición en los mismos.

Se espera que las conclusiones obtenidas sirvan como punto de partida para estudiar, prevenir y/o manejar la patología respiratoria derivada del uso crónico de Boxer en seres humanos.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio experimental utilizando animales de laboratorio, comparando los datos obtenidos de animales expuestos con aquellos obtenidos de un grupo control.

* Internista. Residente 2 año de Neumología, Hospital Santa Clara-Universidad El Bosque. Bogotá.

** Internista Clínica El Bosque. Bogotá.

***Jefe Departamento de Patología del Hospital Santa Clara de Bogotá.

Se utilizaron 100 ratones exocriados (no emparentados genéticamente) de raza ICR blancos de seis semanas de edad, 50 hembras y 50 machos. Las hembras con un peso entre 27 y 28 gr y los machos con un peso entre 28 y 29 gr, que fueron seleccionados aleatoriamente en cuatro grupos distribuidos de la siguiente manera:

Grupo A: control. Conformado por 10 ratones que no fueron expuestos a ningún tóxico.

Grupo B: exposición a cigarrillo. Conformado por 30 ratones que fueron expuestos a la inhalación de humo de cigarrillo durante una hora al día, todos los días, por un período de ocho meses.

Grupo C: exposición al pegante tipo Boxer 1. Conformado por 30 ratones que fueron expuestos a la inhalación de 10 cc de pegante tipo Boxer durante una hora diaria, todos los días por un período de ocho meses.

Grupo D: exposición al pegante tipo Boxer 2. Conformado por 30 ratones que fueron expuestos a la inhalación de 10 cc del pegante tipo Boxer durante 24 horas al día, todos los días por un período de ocho meses.

Los cuatro grupos de ratones fueron mantenidos en cámaras de vidrio de 60 cm de largo, 30 cm de ancho, y 40 cm de alto con tapa removible asegurando su hermetismo durante las exposiciones. El tipo de inhalante fue el pegante tipo Boxer comercial (para el grupo C y D) y para el grupo B cigarrillo comercial con filtro. Las jaulas se mantuvieron en un salón de aproximadamente 10 por 15 mts, a temperatura ambiente, aislados de contaminantes ambientales y ruido.

Fueron excluidos 17 ratones que murieron antes de haber sido expuestos a alguna de las sustancias descritas, o cuyo estudio *post-mortem* reveló algún tipo de patología diferente de aquella producida por las sustancias que se utilizaron en el estudio, tales como lo fue la hipoxia aguda severa y neumonía infecciosa.

Durante el estudio se fueron sacrificando los ratones paulatinamente, a los 7, a los 15 días y posteriormente cada 6 semanas hasta completar 7 sacrificios, los cuales se realizaban mediante la instilación intraperitoneal de 1 cc de lidocaína. Luego del sacrificio se realizó Lavado Broncoalveolar y extracción de

los pulmones de cada animal, para su procesamiento histológico. Los lavados fueron procesados y coloreados con tinción de Diff-Quick, y los cortes pulmonares con tinción de Hematoxilina-Eosina. Además se utilizó tinción para hierro en los animales del grupo B (cigarrillo).

Se realizó un análisis descriptivo de medidas repetidas a través de distribución porcentual y frecuencia de las principales variables referenciadas y evaluando la influencia del tiempo, sustancia y dosis en la información recolectada. Inicialmente se buscó la frecuencia simple de los hallazgos encontrados. Posteriormente se hizo un cruce de variable entre los principales hallazgos, el grupo de exposición y la fecha del sacrificio. Posteriormente, se determinó la asociación entre variables utilizando la prueba de chi cuadrado.

RESULTADOS

De los 100 animales iniciales únicamente se incluyeron en el estudio 83 ratones, conformando 4 grupos. Ver Tabla 1.

Tabla 1. Número y porcentaje de ratones distribuidos por grupo.

GRUPO	Nº DE RATONES	PORCENTAJE	ACUMULADO
A	8	9.6%	9.6%
B	26	31.3%	41.0%
C	22	26.5%	67.5%
D	27	32.5%	100%
TOTAL	83	100.0%	100%

La distribución de ratones por grupos en cada sacrificio se expone en la Tabla 2.

Tabla 2. Distribución de animales por grupo en cada sacrificio.

Sacrificio	Grupo A	Grupo B	Grupo C	Grupo D	Grupo E
1	1	3	3	2	9
2	1	2	3	2	8
3	1	3	3	3	10
4	1	3	2	4	10
5	1	3	3	5	15
7	2	7	4	6	19
Total	8	26	22	27	83

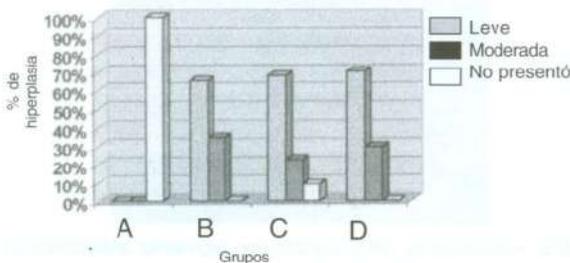
Se encontró hiperplasia del epitelio de la pared bronquiolar en 73 ratones (88%) de los cuales 51 ratones (69.8%) presentaron hiperplasia leve y otros 22 (30.2%) hiperplasia moderada (Foto 1). Los 10 ratones restantes (12%) no presentaron hiperplasia de la pared bronquiolar. De los 51 con hiperplasia leve, el 33.3% pertenecían al grupo B, el 29.4% al grupo C, y el 37.3% al grupo D. De los 22 con hiperplasia moderada, el 40.9% pertenecían al grupo B, el 22.7% al grupo C y el 36.4% al D.



Foto 1. Bronquiolos con hiperplasia del Epitelio. H-E. 10x.

Todos los animales que conformaron el grupo B presentaron hiperplasia epitelial, de los cuales el 65.4% fue leve, y el restante 34.6% moderada. Del grupo C, el 91 % presentó algún grado de hiperplasia, el 68.2% presentó hiperplasia leve, y el 22.7% moderada.

Todos los animales del grupo D presentaron algún grado de hiperplasia. Estos hallazgos son estadísticamente significativos, con un valor de $p < 0,01$ (Ver Gráfica 1).



Gráfica 1. Distribución del hallazgo hiperplasia en los grupos de exposición.

Se encontró bronquiolitis linfocítica en 59 de los 83 animales (71%). 47 animales (79,6%) lo presentaron de forma leve, otros 11 (18.6%) de forma moderada, y uno (1.8%) de manera severa.

Ningún animal del grupo control mostró bronquiolitis linfocítica. La distribución de dicho hallazgo en los otros grupos se aprecia en la Tabla 3.

Del total de los animales con bronquiolitis leve, el 42.6% correspondió al grupo B, el 23.4% al grupo C y el 34% al grupo D. De los que presentaron bronquiolitis moderada el 9.1% correspondió al grupo B, el 18.2% al grupo C y el 54.5% al grupo D.

Del grupo B, el 36.4 al grupo C, y el 54.5% al grupo D (Foto 2). El único ratón que presentó bronquiolitis severa pertenecía al grupo D (boxer 24/horas). Estos datos son estadísticamente significativos, con un valor de $p < 0,01$. Se evidenció infiltrado linfocítico perivascular en 30 ratones (36.1%), en todos de manera leve. Ninguno perteneció al grupo A. Del grupo B, el 30.8% lo presentó, del grupo C el 31.8% y del grupo D 55.6%. (Foto 3).



Foto 2. Bronquiolos con infiltrado linfocitario en la pared.

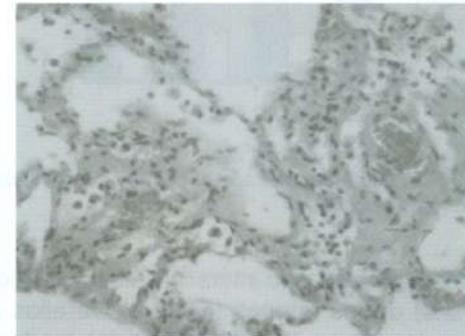
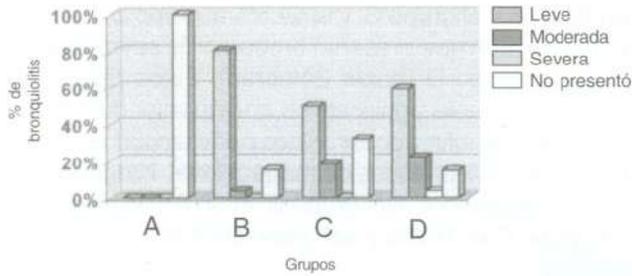


Foto 3. Capillaritis. H-E 40x.

Tabla 3. Distribución del hallazgo de infiltrado linfocítico de la pared bronquiolar según los diferentes grupos de exposición.

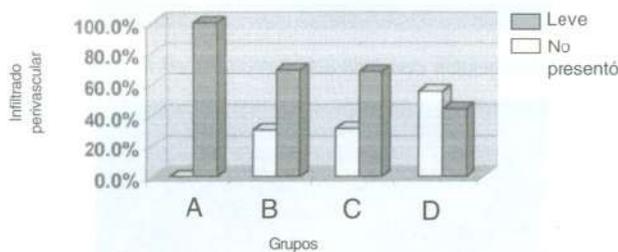
GRUPO	INFILTRADO LEVE	INFILTRADO MODERADO	INFILTRADO SEVERO	NO PRESENTÓ	TOTAL
A	0 * 0% ** 0%	0 * 0% ** 0%	0 * 0% ** 0%	8 * 100% ** 33.3%	8 *** 9.6%
B	21 80.7% 42.6%	1 3.8% 9.1%	0 0% 0%	4 15.3% 20.8%	26 31.3%
C	11 50% 23.4%	4 18.2% 36.4%	0 0% 0%	1 31.8% 29.2%	22 26.5%
D	16 59.3% 34%	6 22.2% 54.5%	1 3.7% 100%	4 14.8% 16.1%	27 32.5%

* Porcentaje sobre el total del grupo.
 ** Porcentaje del total del hallazgo.
 *** Porcentaje sobre el total de los animales.



Gráfica 2. Porcentaje de bronquiolititis en los diferentes grupos de exposición.

De otra forma, del total de los animales con este hallazgo positivo el 26.7% correspondió al grupo B, el 23.3% al grupo C y el 50% al grupo D. ($p=0.02$). **Las diferencias entre los grupos se aprecian en la Gráfica 3.**



Gráfica 3. Porcentaje de infiltrado perivascular según los grupos de exposición.

Se evidenció infiltrado intersticial de tipo linfocítico en 8 (9,6%) de los ratones (Foto 4). De ellos en 6 (75%) fue leve y en los otros 2 (25%) moderado. Macrófagos pardos en la luz alveolar, fueron encontrados en 18 animales, todos ellos pertenecientes al grupo B para un total de 69.2% del mismo (Foto 5). El 88.9% presentó conteo entre 50 y 100 por 10 campos grandes, por lo que fueron clasificados como moderados. Los restantes presentaron un conteo menor de 50 células por 10 campos grandes (leve). Estos datos son estadísticamente significativos ($p < 0,01$). Se evidenció, aunque en menor proporción, presencia leve de macrófagos con pigmento antracótico en la luz alveolar en 7 de los animales expuestos (8.4%); hemorragia alveolar en 3 (3.6%)(Foto 6), una leve y las otras dos moderadas; y edema alveolar (Fotos 7 y 8) en un espécimen.

Lavado broncoalveolar

Se incluyeron en el estudio 70 lavados broncoalveolares debido a que algunas muestras tomadas no pudieron ser procesadas por diversas razones. Entre ellas se encuentran: contaminación de la muestra y muestra insuficiente. Se realizó conteo

microscópico de 100 células anotando la distribución porcentual de macrófagos, linfocitos y neutrófilos, aceptando como valores normales: macrófagos entre 85 y 95%, linfocitos entre 5 y 15% y neutrófilos del 0 al 1%. La distribución de los BAL incluidos en el estudio según los grupos de exposición se muestran en la Tabla 4.



Foto 4. Infiltrado intersticial x células mononucleares. H-E 10x.

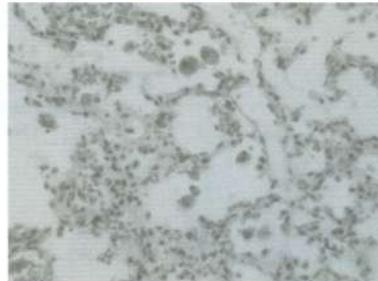


Foto 5. Presencia de MFG pardos con pigmento antracótico en la luz alveolar. H-E 10x.



Foto 6. Pulmón con llenamiento alveolar. H-E 10x.



Foto 7. Pulmones de aspecto edematoso y congestivo.

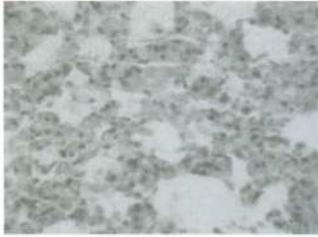


Foto 8. Edema intraalveolar e intersticial. H-E 10x.

Tabla 4. Distribución de lavados broncoalveolares según el grupo.

GRUPO	ANIMALES	PORCENTAJE	% ACUMULADO
A	8	11.4%	11.4%
B	24	34.3%	45.1%
C	19	27.1%	72.8%
D	19	27.1%	100%

Se encontró un conteo de células anormal en el 47.1% de los animales.

La distribución encontrada de lavados anormales según los grupos de exposición fue la siguiente: Todos los lavados del grupo control se encontraban dentro de límites normales, del grupo B un 54.2% de los lavados eran anormales, así mismo fueron anormales el 52.6% de los grupos C y D. Por otro lado de los lavados anormales el 39.4% pertenecían al grupo B, mientras que el 30.3% pertenecía tanto al grupo C, como al grupo D; siendo estos hallazgos estadísticamente significativos con un valor de $p = 0.04$.

El número de animales y la distribución porcentual se aprecian más claramente en la Tabla 5.

De los lavados anormales se encontró que un 82.6% tenía un conteo de macrófagos entre 75 y 84%, mientras que el restante 17.4% lo tuvo menor de 75%. El 67.1% de los lavados tuvo un conteo de macrófagos normal.

En cuanto al conteo de linfocitos, se encontró que fue normal en el 64.3% de los lavados. De los anormales, el 72% tuvo conteo linfocítico entre 15 y 20% y el restante 28% tuvo conteos con linfocitos mayores del 20% (Foto 9).

Así mismo se encontró un conteo normal de neutrófilos en el 78.6% de los lavados, del restante 22.4% de lavados anormales, el 86.6% tuvo conteos entre 2 y 4% de neutrófilos, mientras que el 14.4% tuvo un conteo mayor o igual al 15%.

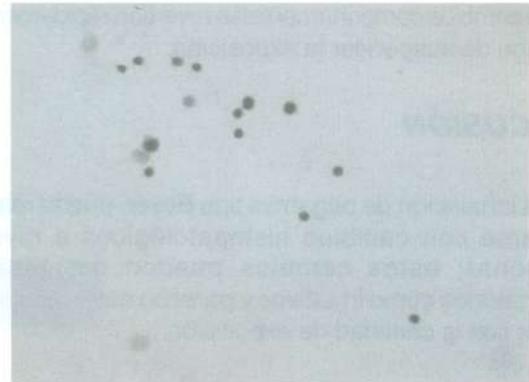


Foto 9. Bal con linfocitosis. Dic Quick. 40x.

Tabla 5. Normalidad de los lavados según los diferentes grupos de exposición.

GRUPO	NORMAL	ANORMAL	TOTAL
A	8 *100% ** 21.6	0 0% 0%	8 ***11.4%
B	11 45.8% 29.7%	13 54.2% 39.4%	24 34.3%
C	9 47.4% 24.3%	10 52.6% 30.3%	19 27.1%
D	9 47.4% 24.3%	10 152.6% 30.3%	19 27.1%
TOTAL	37 52.9%	33 47.1%	70 100%

* Porcentaje del total del grupo.
 ** Porcentaje del total del hallazgo.
 ***Porcentaje del total de los animales.

No se apreciaron diferencias estadísticamente significativas con respecto a las anomalías del lavado y el tiempo de exposición.

Se encontraron cambios en el comportamiento de los animales sometidos a inhalación del pegante tipo Boxer. Aproximadamente a los 15 minutos de iniciada la exposición los animales presentaban agitación motora progresiva y algunos, al final de la exposición presentaban temblor, incoordinación y alteraciones en la marcha. Este hallazgo fue similar en los grupos C y D. Por el contrario los animales sometidos a inhalación de humo de cigarrillo, presentaban sedación y somnolencia, que se iniciaba aproximadamente a los 10 minutos y se mantenía durante toda la exposición.

Estos cambios comportamentales revertían rápidamente luego de suspender la exposición.

DISCUSIÓN

La inhalación de pegantes tipo Boxer, puede relacionarse con cambios histopatológicos a nivel pulmonar; estos cambios pueden ser tanto inflamatorios como irritativos y parecen estar relacionados con la cantidad de exposición.

La severidad de los cambios varió de acuerdo con el tiempo de exposición, de tal manera se evidencia que el 77.3% de los animales que presentaron hiperplasia moderada fueron sacrificados luego de seis meses de exposición a las diferentes sustancias. Todos los animales que presentaron bronquiolitis linfocítica moderada la presentaron después del quinto mes de exposición. El 56.7% de los animales que presentó infiltrado linfocítico perivascular, lo presentó luego de seis meses de exposición. Los hallazgos presentes en los animales que en este estudio pertenecen a los diferentes grupos de exposición contrastan de manera importante con el hecho de que ningún animal perteneciente al grupo no expuesto, usado como control, presentó algún cambio. Comparando los diferentes grupos de exposición, puede observarse como la inhalación de humo de cigarrillo induce la aparición más temprana aunque menos severa, de cambios inflamatorios que la inhalación de Boxer, ya que aquellos animales del grupo B, presentaron bronquiolitis a partir del primer sacrificio, mientras que los de los grupos C y D lo presentaron desde el tercero. Así mismo se evidencia un ligero aumento en la incidencia y severidad de hiperplasia del epitelio bronquial y bronquiolar, en el grupo D con respecto al grupo C. En el D hubo un 29.6% de hiperplasia moderada, mientras que en el C fue 22.7%. En cuanto a la bronquiolitis, en el grupo D fue donde se encontró mayor severidad, de acuerdo con los siguientes resultados: el 22.2% de los animales de este grupo presentó bronquiolitis moderada, mientras que en el grupo C el 18.2% la presentó y en el grupo B tan solo un 3.8%. Además el único animal con bronquiolitis severa perteneció al grupo D.

El 47.1% de los lavados broncoalveolares fueron anormales; sin embargo, no se encontraron diferencias significativas en cuanto a las alteraciones en los lavados broncoalveolares entre los diferentes grupos de exposición.

El tipo de cambios encontrados, no difiere según la sustancia inhalada, a excepción de la presencia de

macrófagos pardos, los cuales aparecieron únicamente en el grupo expuesto a humo de cigarrillo. Dichos cambios son similares también a los descritos por Ojeda y cols. en su trabajo en ratones sobre inhalación de Bazuco (1).

CONCLUSIÓN

Los pegantes tipo Boxer, inducen cambios irritativos e inflamatorios tanto de la vía aérea como del parénquima pulmonar; estos cambios no son específicos ya que se observa que otras sustancias pueden inducir cambios similares. Es esencial hacer estudios más largos, que permitan dilucidar si una exposición más prolongada induce algún cambio diferente a nivel pulmonar.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ojeda y Cols. Lesiones pulmonares y BAI en ratones expuestos a la inhalación de base de cocaína (bazuco). Tesis grado Hospital Santa Clara.
2. Wright. Intravenous eugenol causes hemorrhagic lung edema in rats: Proposed oxidants mechanisms. *J-lab-clin-med* 1995; 125 (2).
3. Eccles. Menthol and related cooling compounds. *J. Farmacol.* 1994; 46 (8).
4. Bronchial responsiveness antiinflammation in guinea pigs exposed to toluene diisocyanate: Study in single and repeated exposure. *Toxicology* 1996; 112 N. 2.
5. Human performance during exposure to Toluene. *Aviat space environment medicine.* 1996; 67 N. 7.
6. Toluene diisocyanate induced *in vitro* tracheal hiperreactivity in the mouse. *Am. J. Resp. critical care medicine.* 1996; Vol 154 N.4.
7. Rosenberg NI y cols. Toluene abuse causes diffuse central nervous system white matter changes. *Ann Neurol* 1988; 23:611-614.
8. Hormes JT y cols. Neurologic sequelae of chronic solvent vapor abuse. *Neurology* 1986; 36: 698-702.
9. Streicher HZ y cols. Syndroms of toluene sniffing in adults. *Ann Inter-Med* 1981; 94:758-762.
10. Goldfrank. *Toxicology 2- Ed.* 1992: 759-767.
11. Hersh JH y cols. Toluene embryopathy. *J-Pediatr* 1985; 106:922-927.

12. Blum A . Nicotine chewing gum and the medicalization of smoking. *Ann Intern Med* 1984; 101 :121-123.
13. Smolinske S, Spiller SK, Spoerke DG, et al. Pediatric nicotine overdose. *Vet Hum Toxicol* 1985; 28 :308.
14. Valle RL, Koelle GB. Ganglionic stimulating and blocking agents in Goodman LS, Gilman A: *The Pharmacological Basis of therapeutics*, 5th de. New York, Macmillan,1975: 585-600.
15. Fielding JE. Smoking: Health effects and control. *N Engl J Med* 1985; 313 :491-498.
16. Shiffman SM, Jarvik ME. Smoking withdrawal symptoms in two weeks of abstinence. *Psychopharmacology* 1993; 50:35-39.
17. Elgerot A. Psychological and psychological changes during tobacco abstinence in habitual smokers. *J Clin Psychol* 1994; 34 :759.
18. Greaves A. Observations on the pathogenesis of chronic airflow obstruction in smokers: implications for detection of early lung disease. *Thorax* 1986; 4:81-87.
19. Mitchel G. Alveolar fenestrae in smokers. *Arch pathol Lab* 1985; 1109.
20. Ojeda P. Lavado Broncoalveolar. S.I. Actualizaciones en neumología, 1991; 47-53.
21. Reynolds, H. Broncoalveolar lavage.S.I. *Am Rev Respir Dis*, 1987; 135: 250-63.
22. Castella, J. S.I. Lavado broncoalveolar en la clínica neumológica, 1986; 22: 48-59.
23. Golden, J. Bronchoalveolar lavage as diagnostic modality. S.I. *Chest*, 1986; 90: 18-22.
24. Saltini, C. Accurate cuantification of cells recoveries by bronchoalveolar lavage. S.I. *Am.Rev.Respir.dis*, 1984; 130: 650-658.
25. Lareo L. Apuntes sobre el uso de animales de experimentación y humanos como sujetos de experimentación. Colombia, 1989; 6: 4-13.

Abscesos pulmonares apicales

César A. Mercado Ferrer, MD*; Francisco O. Serrano Vásquez, MD**

RESUMEN

Presentamos el caso de un hombre de 54 años, con abscesos pulmonares bilaterales apicales quien consulta por fiebre y broncorrea aislándose *Moraxella catharralis*. Manejándose con ampicilina sulbactam con una adecuada evolución clínica y radiológica.

Palabras clave: abscesos pulmonares, moraxella catharralis.

SUMMARY

We presented the case of a 54 year – old man with bilateral apical pulmonary abscess who consults due to fever and bronchorrhea, isolating *Moraxella catharralis* that is managed with ampicilline-sulbactam with an adequate clinical and radiological evolution.

Key Words: pulmonary abscesses, moraxella catharralis.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente masculino de 54 años, natural y procedente de la ciudad de Bogotá quien consulta al servicio de urgencias por cuadro de un mes de evolución de disnea, dolor en hemitórax izquierdo, fiebre, tos con expectoración purulenta abundante y fétida, adenopatía submaxilar, edéntulo parcial, periodontitis, caries y múltiples abscesos dentarios. Pérdida de peso aproximadamente 15 Kg en el último mes. Se encontró estertores y roncus en ambos campos pulmonares, leucocitos de 10.800 /mm³, neutrófilos 91%, la radiografía de tórax (Figura 1), mostró imágenes radio lúcidas circulares con niveles hidroaéreos en ambos ápices pulmonares. Se hace diagnóstico de abscesos pulmonares apicales.



Figura 1.

* Residente de II año de Medicina Interna. Hospital Santa Clara. FUHM Barranquilla.

** Internista Neumólogo. Coordinador, Programa de Asma, Hospital Santa Clara. Instructor Asociado, Universidad El Bosque. Santafé de Bogotá.

Se inicia manejo con ampicilina-sulbactam 3 gr IV cada 6 horas y se solicita estudio del esputo, escanografía de alta resolución (TACAR) de tórax y fibrobroncoscopia. El esputo reporta cocos y diplococos Gram. Positivos ++, diplococos Gram negativos +, PMN +++. Se practicaron seis baciloscopias, todas reportaron negativo para BAAR. TACAR de tórax (Figura 2) lesiones cavitadas de pared gruesa, simétricas en los segmentos apicales de los lóbulos superiores con consolidación parenquimatosa asociada. Imágenes nodulares centrolobulillares e imágenes de árbol en gemación en el segmento posterior de lóbulo superior derecho y apical del lóbulo inferior izquierdo. Opacidad parenquimatosa en banda con bronquios dilatados en el segmento inferior de la lengua.

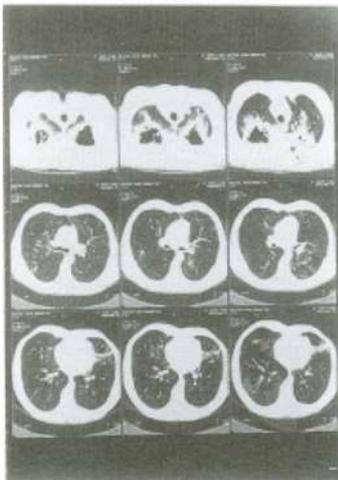


Figura 2.

Videobroncoscopia bronquio fuente izquierdo muestra compresión extrínseca, bronquio fuente derecho salida de material muco purulento del lóbulo superior derecho. BAL negativo para BAAR. KOH y grocot negativos. Germen aislado *Moraxella catharralis*

Se continuó manejo con antibioticoterapia por 21 días con notoria mejoría clínica y radiológica (Figura 3). Por lo que se da de alta.

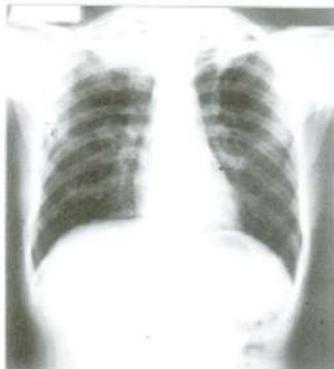


Figura 3.

DISCUSIÓN

Los abscesos pulmonares pueden definirse como un proceso supurativo y circunscrito del parénquima pulmonar causado por gérmenes piógenos resultando una cavidad necrótica contenida de pus (1). Suelen deberse a la aspiración de material infectado a partir de las vías respiratorias superiores.

Vale la pena anotar que los términos "cavidad" y "absceso" no son sinónimos. Un absceso pulmonar sin una comunicación con el árbol bronquial, aparece opaco radiológicamente. Sólo cuando hay comunicación con el árbol bronquial, permitiendo que el aire reemplace el material necrótico, se debería utilizar el término "cavidad" (4).

Entre los gérmenes más comprometidos están los anaerobios y los gram negativos. En la literatura se encuentran reportes que la *Moraxella catharralis* se ha aislado en neumonías crónicas.

Entre los factores de riesgo más frecuente se encuentran: alcoholismo, desórdenes cerebro vasculares con disfagia, abuso de drogas, desórdenes esofágicos (por ejemplo: esclerodermia, carcinoma de esófago, etc.) inadecuada higiene oral, enfermedades pulmonares obstructivas malignas y bronquiectasias (2).

Los abscesos se inician como un foco neumónico que ocupa el espacio alveolar destruyendo las paredes de éste, las cuales van confluyendo hasta formar la caverna contenida de pus que si llega a drenar al espacio aéreo forman niveles hidroaéreos y broncorrea. que de localizarse a nivel apical la broncorrea drena por gravedad.

Las manifestaciones clínicas más frecuentes son fiebre, dolor pleurítico, expectoración purulenta de color ceniciento abundante (3).

Radiológicamente se manifiesta como imágenes radiolúcidas circulares que se diferencia de otras lesiones similares por encontrarse infiltrado neumónico perilesional.

El diagnóstico diferencial se debe hacer con otras lesiones pulmonares de tipo infeccioso: bacteriana (anaerobio, aerobios, bulas infectadas, empiema, actinomicosis, tuberculosis). Fúngicas: (histoplasmosis, coccidioidomycosis, blastomicosis, aspergilosis, criptococosis). Parasitarias (amebiasis, equinococosis). Malignas (carcinoma primario de pul-

món, metástasis de enfermedad pulmonar, linfoma, enfermedad de Hodgkin). Otras (granulomatosis de Wegener, sarcoidosis, endocarditis y émbolos sépticos pulmonares).

La antibioticoterapia debe tener una duración de cuatro a seis semanas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Johnson CC, Finegold SM. Lung Abscess En: Murray JF, Nadel J.A. Text book of respiratory medicine. Philadelphia: WB Saunders Company 2001: 1030.
2. Cavitation. Lung diseases that increase roentgeno graphic density. En: Fraser RG, Paré J.A. Diagnosis of diseases of the chest. Philadelphia: WB Saunders Company 1988: 581
3. Finegold SM. Lung abscess. En: Mandell G.L, Bennett JE, Dolin R., Principles and practice of infections diseases, 5th ed. Curchill Livingstone. New York, 2000: 2259.
4. Ferri C. Lung abscess. En: Ferri C. Ferri's clinical advisor: Instant diagnosis and treatment. New York. Curchill Livingstone, 9 ed; 2004: 211.



Histoplasmosis pulmonar crónica

Elkin Llanos, MD*; Paulina Ojeda MD**.

RESUMEN

La histoplasmosis es una enfermedad micótica adquirida, frecuente en Colombia, producida por el *histoplasma capsulatum* y afecta principalmente el pulmón. La patogenia de la histoplasmosis es similar a la de la tuberculosis. Desde el punto de vista clínico presenta varias manifestaciones incluida, la forma pulmonar primaria aguda, pulmonar crónica, el histoplasmodoma, la histoplasmosis pulmonar diseminada, compromiso mediastínico dado por granulomatosis y fibrosis, así como también la histoplasmosis ocular (1).

Se presenta un caso de un paciente de 33 años de edad, que consultó por tos seca, de un año de evolución, sin otra sintomatología, con radiografía del tórax reportada como normal, luego de varios estudios, incluidos TAC de tórax, fibrobroncoscopia, por histopatología se determina que se trata de una histoplasmosis pulmonar.

SUMMARY

Histoplasmosis is an acquired mycotic disease produced by the *histoplasma capsulatum*, very frequent in Colombia, primarily affecting lungs. The pathogenesis of the histoplasmosis is similar to the one of Tuberculosis. From the clinical point of view, this disease has several manifestations including the primary acute and chronic pulmonary forms, Histoplasmodoma, pulmonary disseminated histoplasmosis, mediastinal compromise due to granulomatosis and fibrosis, as well as ocular histoplasmosis.

A clinical case of a 33-year old man is presented who consults for dry coughing, of one year of evolution, without any other symptomatology, with a normal chest X-ray, and after several studies, including chest CAT and fiber-bronchoscopy, a pulmonary histoplasmosis was determined by histopathology.

INTRODUCCIÓN

La histoplasmosis es la más común de las micosis sistémicas y una causa principal de morbilidad en pacientes que viven en áreas endémicas. Ha emergido como importante complicación de los pacientes con Infección por Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH). En Colombia se han registrado varios casos, el hábitat normal del hongo es el suelo y tiene procesos de adaptación que promueve el desarrollo de una morfología de micelio y de levadura (2).

Las opciones para el tratamiento se han ampliado desde la introducción de los azoles, con menor toxicidad que la anfotericina B, sin embargo, esta última se sigue utilizando como primera opción en los casos severos de la enfermedad (3).

RESUMEN CLÍNICO

Hombre de 33 años de ocupación sacerdote, procedente de Zipaquirá, quien consultó por tos seca de

un año de evolución, sin síntomas constitucionales, ni antecedentes de importancia motivo por el cual consulta en varias ocasiones y le realizan varios estudios que se comentarán a continuación. El examen físico estaba dentro de límites normales.

La radiografía de tórax es normal. Posteriormente el TAC de tórax registra opacidades nodulares con densidad de tejidos blandos de predominio subpleural con diámetros entre 3 y 12 mm. (Figuras 1 y 2).

Los exámenes de laboratorio mostraron cuadro hemático, parcial de orina, AST, ALT, BUN creatinina normales, test de Elisa para VIH negativo y serología para hongos negativa. Se le practica fibrobroncoscopia, visualmente normal, lavado broncoalveolar, reporta histiocitos 50% y linfocitos 50%. Se lleva al paciente a biopsia abierta por toracoscopia la cual, reporta tejido pulmonar con presencia de granulomas no necrotizante, constituido por células epiteloides, acompañado de infiltrado inflamatorio con predominio de linfocitos y eosinófilos, y cambios de neumonía de

* Residente neumología segundo año. Hospital Santa Clara,

** Jefe de servicio patología - Hospital Santa Clara.

organización. A la tinción de Grocott se evidencia la presencia de estructuras micóticas correspondientes con *Histoplasma capsulatum* (Figuras 3 y 4).

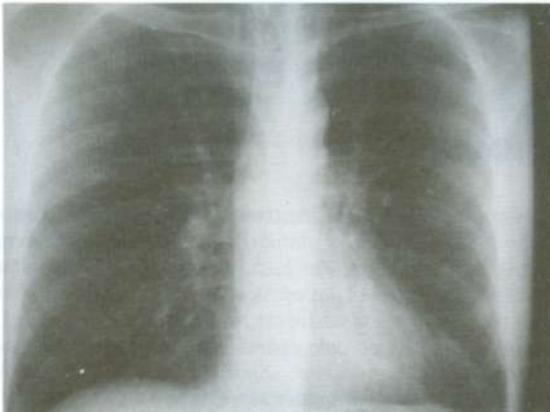


Figura 1.



Figura 2.

DISCUSIÓN

La histoplasmosis es una enfermedad granulomatosa relativamente común, con distribución mundial, causada por el hongo dimórfico *Histoplasma capsulatum*, siendo descrita por primera vez en 1905 por Samuel Darling y en Colombia en 1947 por el doctor Gast Galvis (4).

La histoplasmosis es una de las micosis endémicas más frecuentes en Colombia, así como en muchos países de América. Sin embargo, dado que no es una enfermedad de notificación obligatoria, su incidencia real y su verdadero impacto en la salud pública, no se conocen con precisión (5). El microorganismo habita en el suelo, madriguera de ratas, gallineros, cuevas de murciélagos, nidos y excrementos de aves.

La micosis es adquirida por inhalación de las conidias del hongo dimórfico *Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum* y, por consiguiente, la infección primaria ocurre en el pulmón. No obstante la entidad es polimorfa y difícil de reconocer y de diagnosticar (5). En Colombia, la reactividad a la histoplasmina informada en algunas áreas endémicas señala que hasta una tercera parte de los adultos jóvenes ha estado en contacto con el hongo (6).



Figura 3.



Figura 4.

Dentro de la infección benigna se agrupan: histoplasmosis endémica (subclínica, la sintomática y la cutánea), la histoplasmosis aguda o epidémica, la cual, ocurre por inhalación de un número importante de partículas infectantes; suele presentarse como epidemias, brotes o casos aislados (7, 8).

Hasta 1981, la histoplasmosis progresiva diseminada era una entidad poco frecuente que se asociaba con inmunosupresión iatrogénica, sin embargo, la pandemia del SIDA cambió radicalmente este patrón y la convirtió en una verdadera amenaza, para las personas infectadas por VIH (9).

La histoplasmosis pulmonar crónica es otra de las formas clínicas de la micosis, se presenta principalmente en adultos con historia de enfisema, EPOC o bronquitis crónica. Suele ser una entidad limitada al pulmón y a los linfáticos regionales. Esta micosis es difícil de diagnosticar y a veces, también, de diferenciar de la histoplasmosis progresiva diseminada de evolución crónica (1,5).

Los hallazgos radiológicos en todos estos tipos de compromiso primario son similares. Puede hallarse al inicio focos de actividad nodular discreta así como lesiones múltiples, dispersas, bilaterales, intersticiales y formas neumónicas. Casi siempre hay adenopatía hiliar con complejo parecido al de Ghon (10). El diagnóstico diferencial debe hacerse con: Tuberculosis pulmonar, neumonías infecciosas (bacterianas, virales), neumonía lipoidea, otras micosis (criptococosis, aspergilosis, mucormicosis) (11).

En el tejido pulmonar para histopatología se observa en las formas agudas que, en su gran mayoría hay granulomas; el principal hallazgo es un exudado alveolar, que contiene los microorganismos; en algunos casos puede encontrarse inflamación granulomatosa activa (Figura 3), aunque los granulomas pueden tener centro purulento. En la enfermedad infiltrativa el organismo se demuestra dentro de macrófagos. El histoplasma capsulatum puede demostrarse principalmente por tinciones argénticas. También se han encontrado nódulos fibrocáseos con calcificación distrófica.

El diagnóstico se establece por cultivo, tanto del esputo como de muestras del lavado broncoalveolar, punción-aspiración o demostración del agente causal en biopsias de órganos comprometidos (Figura 3 y 4). Se puede cultivar en agar-sangre, agar Sabouraud o agar-extracto de levadura con hidróxido de amonio.

La serología para hongos usando el método de fijación del complemento posee gran valor diagnóstico, dándosele importancia a títulos mayores de 1:8. La inmunodifusión ayuda al diagnóstico si se encuentra la banda H, la cual corresponde a la infección activa.

En los pacientes con histoplasmosis pulmonar crónica, que presentan anomalías radiológicas persistentes deben ser tratados, así como aquellos que están sintomáticos, o los que se presentan con cavidades de paredes gruesas. En estos casos la anfotericina B es eficaz cuando se le administra en una dosis total como mínimo de 35 mg/Kg.

En la actualidad la experiencia clínica con los azoles es adecuada para apoyar su uso como terapia

alternativa suficiente para el tratamiento de la histoplasmosis pulmonar crónica.

Se presenta el caso anterior por tratarse de una histoplasmosis pulmonar crónica, en un paciente inmunocompetente, y por que en la práctica clínica es difícil comprobar su etiología debido a que muchos de estos casos los vemos cicatrizados con calcificaciones pulmonares (1).

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen al doctor Jorge Carrillo, Radiólogo del Hospital Santa Clara y a la doctora Elizabeth Castañeda del Instituto Nacional de Salud de Bogotá por la colaboración prestada en el presente caso.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mandell, Douglas. Enfermedades infecciosas. Principios y práctica. Panamericana 1997: 2627-2642.
2. Vélez H. Rojas W. Fundamentos de Medicina. Neumología. CIB. 1998:192-197.
3. Niederman M. Respiratory Infectious. Philadelphia. Lippincott Williams & Wilkins. 2001: 501-513.
4. Gast Galvis A. Histoplasmosis en Colombia. Anales de la Sociedad de Biología de Bogotá 1947; 2: 203-207.
5. Tobón A, Franco L. Histoplasmosis en el adulto. Acta Med Col. 1997;22:277-84.
6. Restrepo A, Robledo M. Distribución of histoplasmina sensitivity in Colombia. Am J Trop Med Hyg 1968; 17: 25-37.
7. Restrepo A, Robledo M. Histoplasmosis. Ant Med 1964; 14: 335-351.
8. Castañeda E. Brote epidémico de histoplasma asociado con exposición a un árbol hueco. Acta Médica Colombiana 1983; 8: 17-22.
9. Wheat LJ. Disseminated histoplasmosis in the acquired immune deficiency syndrome: Clinical Findings, diagnoses and treatment, and review of the literature. Medicine 1990;69:361-74.
10. McAdams HP. Thoracic mycosis from endemic fungi: Radiologic-Pathologic correlation. Radiographics 1995; 15: 255-270.
11. Rippon JW. Histoplasmosis. En: Tratado de micología médica: Interamericana Mc Graw-Hill 1990: 441-455.

Neumonía intersticial aguda

Francisco Cuervo M. M.D.*; Jorge Carrillo Bayona, M.D.**; Paulina Ojeda, M.D.***

Paciente de 71 años, masculino, natural de Zipaquirá y procedente de Bogotá, D.C., quien ingresa a la institución remitido del CAMI de Prado Veraniego en donde permaneció hospitalizado por cuatro días, refiriendo cuadro de 20 días de evolución consistente en tos seca, emetizante, fiebre no cuantificada, malestar general, cefalea continua y disnea progresiva. Previamente había recibido Amoxicilina y Salbutamol sin mejoría del cuadro, en Prado Veraniego recibe tratamiento por cuatro días con Penicilina Cristalina 4'000.000 und c/4 horas y Amikacina 500 mg c/12 horas por tres días sin presentar mejoría por lo que deciden remitir a nuestra institución, al examen físico de ingreso a urgencias se anota: TA: 130/75, FC: 100x', FR: 40x', estertores finos basales bilaterales, tirajes intercostales bajos, sin otros signos patológicos.

Como antecedentes de importancia tanto el paciente como los familiares refieren Diabetes Mellitus tipo 2 diagnosticada hace dos años, fumador de siete cigarrillos día durante 20 años hasta hace 27 años (7 paq/año), bebedor ocasional de licor, venía recibiendo glibenclamida 5 mg VO día, además refiere que la madre murió hace 30 años de Tuberculosis Pulmonar. Posteriormente la familia refiere que hay otro familiar con el mismo cuadro pulmonar.

A la revisión por sistemas el paciente refiere cuadro de tres meses de tos, inicialmente productiva de expectoración verdosa, ocasionalmente hemoptóica y posteriormente seca, fiebre de predominio nocturno, pérdida de 5 kg de peso en los últimos tres meses, disnea de progresión lenta en los últimos tres meses.

Al examen físico de ingreso a piso se encuentra paciente en regulares condiciones generales, con signos de dificultad respiratoria dados por taquipnea y tirajes intercostales bajos, TA: 130/70, FC: 105x', FR: 32x', estertores crepitantes en dos tercios inferiores de ambos hemitórax, resto del examen físico descrito como normal.

Los hallazgos radiológicos son los que se muestran a continuación.

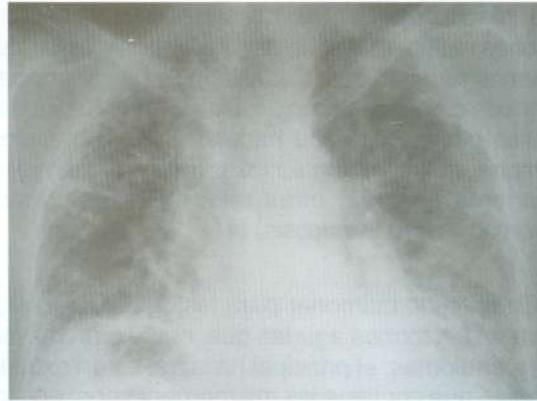


Foto 1. Radiografía PA: Opacidades intersticiales de patrón reticular grueso, de predominio periférico, con áreas que sugieren patrón de "panal de abejas".

Se realiza una impresión diagnóstica de ingreso de la siguiente manera:

1. Fibrosis pulmonar idiopática.
2. Neumonía adquirida en comunidad del grupo IIIa.
3. Diabetes Mellitus tipo 2 compensada.

El paciente ingresa a los pisos de Medicina Interna Neumología evolucionando de la siguiente forma:

1. 10/09/02: Cuadro de tres meses de clínica respiratoria que podría orientar sobre un proceso infeccioso en un cuadro de fibrosis pulmonar previo.

2. 11/09/02. Paciente con cuadro de sobreinfección pulmonar sobre cuadro pulmonar crónico (EPID), el cual es de etiología no clara, se inicia estudio de patología de base.

* Medicina Interna - Neumología. Hospital Santa Clara, E.S.E. Bogotá.

** Radiología. Hospital Santa Clara, E.S.E. Bogotá.

*** Patología pulmonar. Hospital Santa Clara, E.S.E. Bogotá.

3. 12/09/02: Paciente presenta deterioro importante de la oxigenación de un día de evolución, asociado a tos con expectoración hemoptóica y taquicardia, por lo que se considera cuadro compatible con TEP, por lo que se decide iniciar anticoagulación plena. En horas de la tarde es llevado a la realización de un TAC de Tórax de Alta Resolución.

4. 13/09/02: Paciente entra en falla respiratoria en horas de la madrugada y fallece.

Los resultados del TAC de Tórax fueron conocidos *postmortem* y algunas de las imágenes más representativas son las que siguen.



Foto 2. TACAR: Opacidades en "vidrio esmerilado". Opacidades intralobulillares y distorsión de la arquitectura pulmonar por fibrosis.

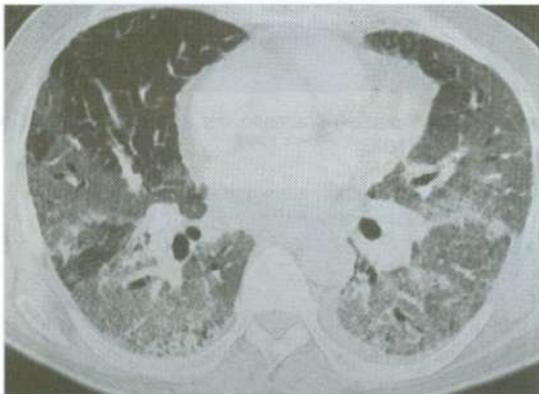


Foto 3. TACAR: Opacidades en "vidrio esmerilado" con bronquiectasias de tracción. Patrón de "panal de abejas".

A continuación se enumerarán los paraclínicos obtenidos del paciente durante el tiempo de hospitalización (Tabla 1), es llamativa la aparición de eosinofilia en el momento de el ingreso a nuestra institución, sin embargo, como dato aislado es de difícil interpretación.

Tabla 1. Cuadro de paraclínicos del paciente durante todo el tiempo de hospitalización.

	05/09/02	06/09/02	07/09/02	11/09/02
Hb	14.3		13.5	14.4
Hto	43		38	45
Leuc	10100		11900	10100
Neut	82		80	76
Linf	18		19	14
Eosin				10
Plaquetas			264000	258000
Glicemia	145	171	139	83
BUN				20
Creatinina		0.7		0.8
Na				136.1
K				4.6

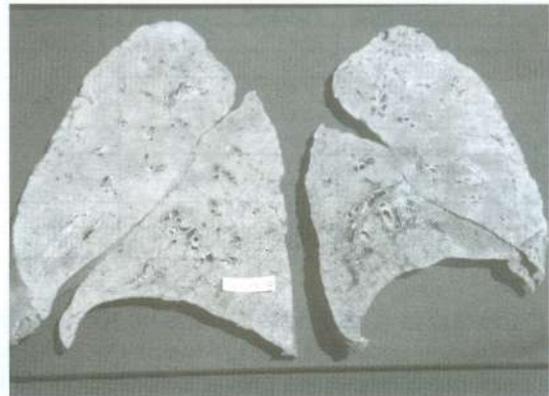


Imagen 1. Pulmones aumentados de volumen de aspecto de condensación con áreas de fibrosis.

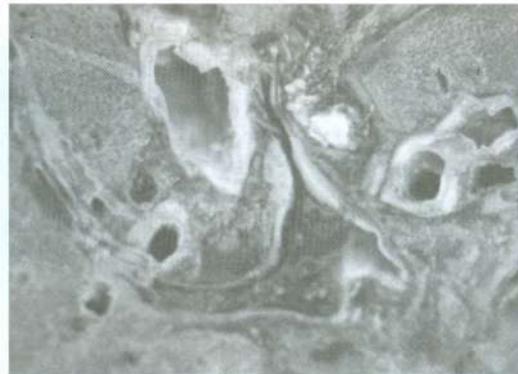


Imagen 2.

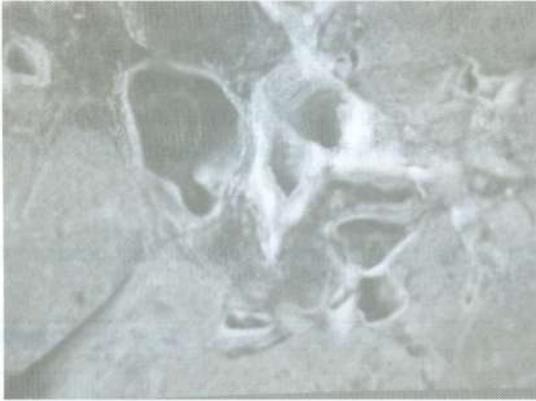


Imagen 2 y 3. Presencia de trombos en ramas principales de las arterias pulmonares.

Como fue mencionado anteriormente uno de los puntos que marcó el desenlace final del paciente fue el deterioro de la oxigenación que se observó en las últimas 36 horas de vida del paciente como podrá verse en la Tabla 2.

Tabla 2. Comparación de gases arteriales en las últimas 36 hrs de evolución del paciente.

	11/09/02	11/09/02	11/09/02	12/09/02
	01+01	21+19	23+34	22+58
FiO ₂	28	28	50	50
PH	7.44	7.43	7.45	7.42
PaO ₂	48	29	41	38
PaCO ₂	28	26	29	30
HCO ₃	19	17	20	19
SapO ₂	85%	55%	79%	75%
PaO ₂ /FiO ₂	171	103	82	76
D(A-a)O ₂	65	85	185	187

Dado que la causa de la muerte no fue aclarada por los paraclínicos ni las imágenes se decidió llevar a el paciente a necropsia previa autorización de los familiares, y los hallazgos patológicos fueron los siguientes.



Imagen 4. Trombo en arteria pulmonar. Coloración de TN 10X.



Imagen 5. Proliferación fibroblástica a nivel de luz alveolar. Coloración de HE 10X.



Imagen 6. Proliferación y descamación de neumocitos atípicos. Coloración de HE 10X.



Imagen 7. Metaplasia escamoso del epitelio alveolar. Coloración HE 10X.

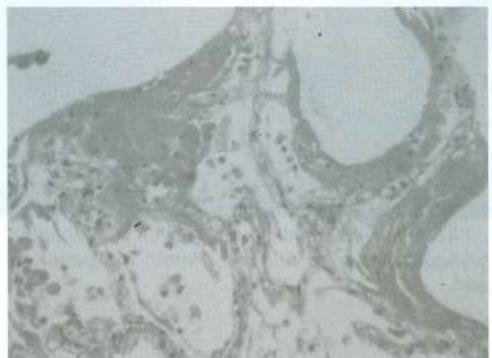


Imagen 8. Presencia de membrana hialina revistiendo los alvéolos y en el intersticio alveolar. Coloración HE 10X.

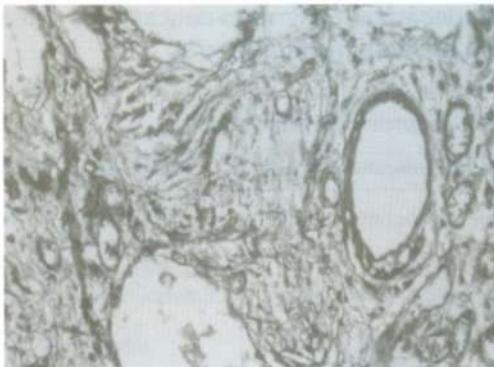


Imagen 9. Proliferación fibroblástica joven en el intersticio. Coloración de TN 10X.

De lo anterior podemos deducir que si bien la causa de la muerte fue la Enfermedad Tromboembólica Pulmonar, no era esta la enfermedad primaria, la cual una vez descartadas otras causas, hacen pensar en una Neumonía Intersticial Aguda o Síndrome de Hamman-Rich, patología de baja incidencia, y primera diagnosticada en nuestra institución en los últimos 20 años.

REVISIÓN DE TEMA

Es esta una patología claramente establecida en el Consenso de la American Thoracic Society del 2000 (1) en el que se clasifica como un subgrupo de la Enfermedad Parenquimatosa Difusa del Pulmón.

Fue descrita en 1935 por los Patólogos Hamman y Rich (2) como una forma rara de lesión pulmonar que se presenta de manera aguda en sujetos previamente sanos con evolución frecuentemente fulminante (1). Para poder hacer el diagnóstico definitivo se necesita demostrar la presencia de daño alveolar difuso en un espécimen de tejido obtenido por biopsia pulmonar, usualmente abierta (2).

Para poder hablar de las teorías de la patogénesis de esta enfermedad, tenemos que aclarar que los hallazgos patológicos iniciales, no son conocidos, sin embargo, el punto final de la lesión en Daño Alveolar Difuso (DAD), hace pensar que la injuria se inicie de manera similar a el SDRA. De esta forma la injuria a el endotelio de los capilares pulmonares resulte en la exudación de un material proteinaceo hacia la luz del alvéolo conocido como membrana hialina (2). La sobrerregulación de las moléculas de adhesión lleva a la migración de los neutrófilos hacia el septum y posteriormente a la luz alveolar, con su posterior acti-

vación y llevando a la activación de los macrófagos alveolares lo que lleva a la producción de citoquinas proinflamatorias y finalmente a la injuria pulmonar (2). De igual forma que el endotelio juega un papel importante en la injuria pulmonar, la lesión del epitelio alveolar en el que predomina la pérdida de los Neumocitos tipo I con proliferación de los Neumocitos tipo II, que son los responsables de producir necrosis, así como de llevar a la muerte celular programada (2). Así mismo, los Neumocitos Tipo II también poseen una gran capacidad regenerativa que ante una injuria pulmonar hace que proliferen para restaurar la superficie epitelial (2). De otro lado la transición del estado inflamatorio exudativo al estado fibrosante del DAD no ha sido aclarado totalmente (2). Al parecer tanto el Factor de Necrosis Tumoral Alfa ($TNF\alpha$) como la Interleuquina 1 Beta ($IL1\beta$) producidas por el Neumocito tipo II en los estadios tienen que ver en esta transición. En modelos animales se ha relacionado de manera directa el $TNF\alpha$ con la producción de fibrosis al parecer actuando como una sobrerregulación sobre los Factores de Crecimiento ($TGF\alpha$, $TGF\beta$ y PDGF) (2). Esta transición se caracteriza por el engrosamiento del intersticio, organización de los exudados alveolares con resolución parcial de la membrana hialina y la producción temprana de colágeno (2). Existen dos posibles mecanismos implicados en el engrosamiento del intersticio alveolar; el primero involucra la migración, proliferación y diferenciación de los miofibroblastos a fibroblastos la cual se inicia a nivel del septo alveolar y se continua hasta los exudados alveolares, esta diferenciación se relaciona con la producción temprana de Colágeno tipo III, IV y VI, así como de proteínas de Matriz Extracelular y de Fibronectina que va a estimular la migración de las células mesenquimales y puede ser importante en el reestablecimiento de la Membrana Basal (2). Como segundo mecanismo relacionado a la fibrosis encontramos la denudación del epitelio alveolar y la pérdida de Laminina de la Membrana Basal, lo que permite la aposición de zonas adyacentes del epitelio alveolar (2).

Los datos epidemiológicos obtenidos hasta la actualidad se derivan de 5 series de casos de las cuales se puede deducir que los pacientes son adultos en su gran mayoría con una edad media de aparición de 54 años, pero con extremos en los 7 y los 83 años, sin una diferencia significativa en la incidencia entre sexos, y con una media de duración de los síntomas de 18.6 días con extremos en una semana y 90 días, siendo la gran mayoría de siete días (2). En la revisión realizada para el Consenso del 2000, se reportan tasas de

mortalidad del 60% (1), sin embargo, revisando la literatura se puede deducir que ésta es aún mayor.

Tabla 3. Criterios diagnósticos

Enfermedad pulmonar menor de 60 días de evolución
Infiltrados difusos bilaterales
Daño alveolar difuso
Ausencia de evento iniciador conocido o de condición predisponente
Ausencia de Rx tórax previos anormales.

Tomado de Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine 2001; 22, 4.

Siendo ésta una patología rara, se han intentado crear criterios clínicos, patológicos y radiológicos (Tabla 3) para ayudar en la aproximación diagnóstica de esta entidad, sin embargo, como vamos a ver tanto la presentación clínica, como los hallazgos radiológicos y al examen físico son tan variados que es difícil llegar a una verdadera aproximación diagnóstica sin la confirmación patológica.

De otro lado, al no ser una entidad única sino pertenecer a un grupo de enfermedades con características similares ha hecho necesario diferenciar de una manera más profunda los patrones tanto histológicos como radiológicos de estas entidades, encontrando un grupo de siete entidades, las cuales fueron agrupadas dentro de la denominación de Enfermedades Infiltrativas Difusas del Parénquima Pulmonar (Tabla 4), facilitando de esta forma su estudio y abordaje, tanto diagnóstico como terapéutico.

Tabla 4. Enfermedad parenquimatosa difusa del pulmón.

Neumonía Intersticial Aguda (Síndrome de Hamman-Rich)
Neumonía Intersticial Descamativa (DIP)
Enfermedad Pulmonar Intersticial asociada a Bronquiolitis Respiratoria
Neumonía Intersticial Inespecífica
Bronquiolitis Obliterante con Neumonía Organizada (BOOP)
Neumonitis Intersticial Linfocítica (LIP)
Neumonía Intersticial Usual (UIP)

Am J Respir Crit Care Med 2000; 161: 646 - 664.

Tanto los signos como los síntomas son bastante comunes entre las enfermedades pulmonares como son fiebre (75%), tos (100%) y disnea (100%) (1, 2), de igual forma, al tener en cuenta otros hallazgos relacionados a la clínica como son la aparición rápida y reciente de los síntomas y su relación a prodromos (malestar general, mialgias, dolor de cabeza) aumenta la inespecificidad del cuadro, así como aumenta el número de diagnósticos diferenciales (Tabla 5) (2), los

cuales deben ser totalmente descartados ante de catalogar a la enfermedad como tal.

Tabla 5. Diagnósticos diferenciales.

Neumonía Intersticial Aguda	Daño Alveolar Difuso
Neumonía Eosinofílica Aguda	Neumonitis de Hipersensibilidad
SDRA	Enfermedades del Colágeno
Enfermedades del Colágeno	Enfermedades Inducidas por Drogas
Neumonía Criptogénica Organizada	Infecciones
Hemorragia Alveolar	Inhalantes y Toxinas
Enfermedad Inducida por Drogas	
Neumonitis de Hipersensibilidad	

Tomado de Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine 2001; 22:4

Al examen físico los hallazgos siguen siendo igualmente inespecíficos, entre los que se encuentran taquipnea, taquicardia, estertores diseminados, (tipo velcro) y roncus (2). Los hallazgos paraclínicos de rutina son usualmente inespecíficos y no son de gran ayuda en la aproximación diagnóstica (1).

Por otro lado, los hallazgos radiológicos son variados y por lo mismo inespecíficos, sin embargo, algunos de mayor relevancia que otros como describiremos a continuación. Primero tenemos los hallazgos relacionados a la Radiografía Convencional de Tórax (Tabla 6) entre los que podemos mencionar en etapas tempranas opacidades del espacio aéreo en parches, las cuales con el transcurrir del tiempo progresan a infiltrados alveolares difusos que comprometen los cinco lóbulos (5 -7). De otro lado en la Tomografía Axial Computarizada de Alta Resolución (TACAR) podemos encontrar vidrio esmerilado asociado a zonas de consolidación del espacio aéreo con presencia de broncograma aéreo (1,2,5 -7), las cuales son de localización subpleural generalmente (1,5 -7). Así mismo, en la enfermedad avanzada vamos a encontrar bronquiectasias por tracción las cuales son índice de que la Fibrosis Pulmonar ya se instauró (2). Estos hallazgos no difieren de los encontrados en DAD de otra etiología, por lo que terminan siendo inespecíficos.

Tabla 6. Hallazgos radiológicos

Rx Tórax	TACAR
Opacidades en Parche del Espacio Aéreo	Vidrio Esmerilado
Progresión a Infiltrados Difusos	Consolidación con Broncograma Aéreo Bronquiectasias por Tracción

Como hemos venido diciendo el diagnóstico confirmatorio es hecho a través de la histopatología, por lo que se hace necesario la realización de la biopsia, sumado a una adecuada aproximación clínica, para poder llegar a un diagnóstico confirmado. Anteriormente se consideraba una sola patología cuando se hablaba como Fibrosis Pulmonar Idiopática (IPF) o Criptogénica, sin embargo, en la actualidad se sabe que se trata de patologías diferentes, con características clínicas e histopatológicas propias. Los hallazgos patológicos fueron claramente descritos por la doctora Katzenstein en su libro "Proliferación Intersticial de fibroblastos con cantidades variables de inflamación crónica asociada. La hiperplasia epitelial alveolar usualmente acompaña a los otros cambios y la atipia citológica y la metaplasia escamosa son comunes. Remanentes de membrana hialina se encuentran en algunas áreas pero no son prominentes. Trombos en varios estados de maduración pueden estar presentes en las arterias pulmonares pequeñas" (3). Como se puede concluir de esta descripción los hallazgos son iguales a los de cualquier DAD producido por cualquier etiología.

En cuanto a tratamiento podemos hablar de los de los que se derivan de las complicaciones y de los encaminados a tratar la enfermedad. De los primeros podemos ver que un gran porcentaje de los pacientes requieren ventilación mecánica, debido a una falla respiratoria hipoxémica, la cual termina siendo prolongada en la gran mayoría de los casos (2). Otro pequeño grupo de pacientes tienen una mejoría espontánea del cuadro, no requiriendo ni soporte ventilatorio, ni hospitalización (2). De otro lado los tratamientos encaminados a la enfermedad el estándar de oro siguen siendo los esteroides en bolos a dosis altas, sin embargo su eficacia aún sigue sin comprobarse, de otro lado terapias alternativas como la ciclofosfamida no han sido adecuadamente estudiadas y por tanto no son recomendadas (2).

Dada la complejidad de las patologías y de la variabilidad en sus respuestas al tratamiento, se ha hecho necesario aplicar esquemas de aproximación diagnóstica para diferenciar entre todas las enfermedades infiltrativas difusas del parénquima pulmonar. A continuación enunciaremos una propuesta realizada por el doctor Jeffrey E. Michaelson y cols (Imagen 10,11) (4). Si bien encaminada a el diagnóstico de la IPF, si no también de las otras entidades relacionada entre ellas la Neumonía Intersticial Aguda.

La sobrevida ha sido variable en todas las series de casos, sin embargo se tienen aceptado mortalidades entre el 50 y el 62%, la cual no ha variado a pesar del uso de los corticoesteroides (2). No se han podido encontrar factores que determinen pronóstico en esta enfermedad, sin embargo, se ha podido hallar alguna relación con los niveles de hematocrito y de creatinina

sérica (2). Sin embargo, se relacionan más con severidad que con sobrevida.

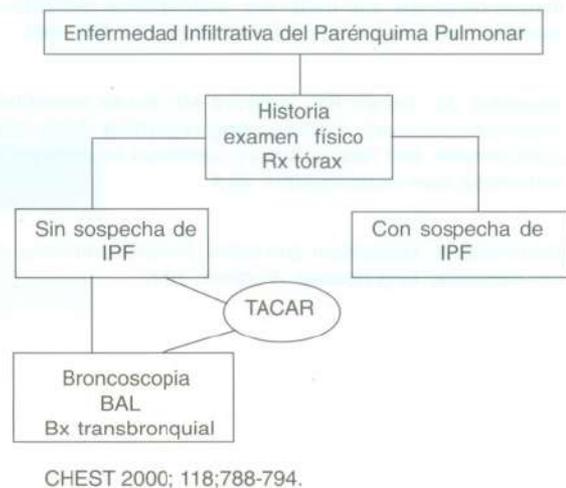


Imagen 10. Diagrama de flujo de aproximación diagnóstica.

De los pacientes que sobreviven se han descrito cuatro tipos de patrones (2):

1. Recuperación completa de la función pulmonar.
2. Anormalidades persistentes en la función pulmonar pero estable.
3. Fibrosis pulmonar progresiva.
4. Neumonía Intersticial Aguda Recurrente.

Los sobrevivientes parecen tener un riesgo mayor para tener recaídas posteriores, sin embargo, los factores implicados en esto no son conocidos (2).

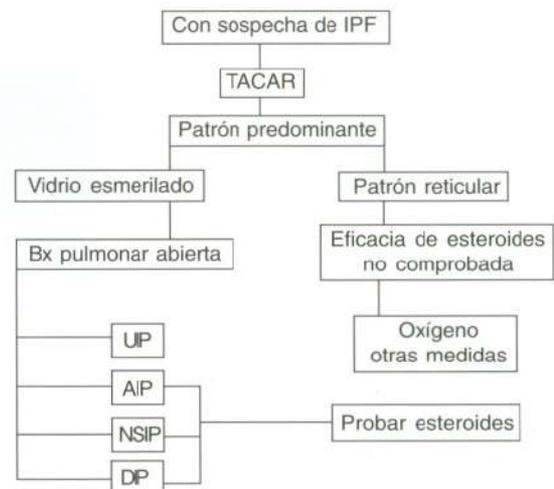


Imagen 11. Diagrama de flujo de aproximación diagnóstica.

BIBLIOGRAFÍA

1. American thoracic society; idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment; international consensus statement; *am j respir crit care med* 2000; 161: 646 -664
2. Vourlekis JS, Brown KK, Schwarz MI. Acute interstitial pneumonitis: current understanding regarding diagnosis, pathogenesis and natural history; *seminars in respiratory and critical care medicine*; 2001; 22:4.
3. Katzenstein A. Katzenstein and Askin: Surgical pathology of non-neoplastic lung disease; 3 edition; 1997.
4. Michaelson JE, Aguayo SM, Roman J; Idiopathic pulmonary fibrosis, a practical approach for diagnosis and management; *chest* 2000; 118:788-794.
5. Primack SL, Hartman TE, Ikezoe J, Akira M, et al. Acute interstitial pneumonia: radiographic and ct findings in nine patients, *radiology* 1993; 188:817-820.
6. Askin FB. Acute interstitial pneumonia: histopathologic patterns of acute lung injury and the hamman-rich syndrome revisited; *radiology* 1993; 188:620-621.
7. Ichikado K, Johkoh T, Ikezoe J, Takeuchi N, et al; Acute interstitial pneumonia: high-resolution ct findings correlated with pathology; *AJR* 1997; 168:333-338.

Efectos benéficos de los beta 2 en EPOC (Diferentes a una pobre broncodilatación)

Ricardo Durán A., MD*

INTRODUCCIÓN

Dentro de las alternativas terapéuticas aceptadas mundialmente como parte del tratamiento de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC), se encuentran los B2 agonistas, que son medicamentos catalogados por excelencia como broncodilatadores, por su efecto sobre los receptores B2 del músculo liso bronquial, que dan como resultado un antagonismo funcional del músculo liso, esto es bloqueando la posibilidad de su contracción y favoreciendo por ende la dilatación que todos conocemos.

Por otra parte, la EPOC es un cuadro clínico, que se caracteriza funcionalmente por una obstrucción o limitación al flujo aéreo muy poco reversible, como resultado de una serie de eventos tales como la inflamación crónica, el estrechamiento de las vías aéreas, destrucción del parénquima pulmonar y disminución del retroceso elástico. Eventos que se acompañan de una serie de alteraciones que hacen parte del cuadro descrito, como metaplasia glandular, hipertrofia e hiperplasia muscular bronquial, alteraciones del aparato mucociliar, fibrosis periluminal, destrucción de los septos alveolares, y depósito de colágeno maduro, más la liberación de sustancias como radicales libres, proteasas otras enzimas y mediadores altamente tóxicos para el aparato respiratorio (Cuadro 1).

Las situaciones y definiciones arriba mencionadas, definitivamente hacen poco probable que sea la broncodilatación el beneficio obtenido por los agonistas Beta 2 en la EPOC, y probablemente el efecto y la mejoría percibida por los pacientes que requieren **manejo crónico** con estos medicamentos, obedece a la sumatoria de eventos, que se discutirán en este artículo como parte de una revisión bibliográfica realizada.

EFFECTOS BENÉFICOS (DIFERENTES A LA BRONCODILATACION)

Sobre el escalador mucociliar

Una de las características de la EPOC, secundaria en parte a la metaplasia glandular, es el estado hipersecretorio, que resulta en la producción de un moco muy viscoso, difícil de expulsar por parte del tracto respiratorio, ya que además de la hiperviscosidad, se presenta una disminución dramática del movimiento metamérico ciliar (movimiento con batido unidireccional efectivo), y en la medida en que la enfermedad progresa este batido se desorganiza y con el tiempo llega a la parálisis ciliar, lo cual traduce una alteración significativa, del llamado escalador mucociliar, esto como resultado de un moco espeso adherido a la superficie celular, con cilias inmóviles, dificultándose dramáticamente la depuración del moco.

Se ha demostrado, que los beta 2 agonistas aun cuando favorecen la hipersecreción de moco, se trata de un moco hidratado, rico en fase sol, es decir en la fase acuosa, lo cual implica una secreción menos viscosa, y más fácilmente expectorable por el paciente (3), por otro lado ante la existencia de receptores Beta en el sistema ciliar respiratorio, se ha observado que el estímulo de estos receptores, reorganiza y mejora significativamente el batido ciliar, que aunado a las características del moco hidratado se favorece la acción de todo el escalador y la depuración de secreciones (3-4). Estudios utilizando Beta 2 agonistas de acción prolongada (formoterol - 5 almeterol) muestran cómo se llega a incrementar el transporte mucociliar hasta en un 60% de individuos sanos (1- 2) cuando se compara con los controles; por otra parte estudios en pacientes con EPOC utilizando formoterol se muestra un incremento cuanti-

* Internista- neumólogo Jefe de Neumología, Hospital de San José. Bogotá, D.C.

ficado hasta en un 46% de la depuración mucociliar (6), efecto observado a partir del sexto día de tratamiento.

Sobre la inflamación neutrofílica

Es bien conocida la participación de los polimorfonucleares dentro de la patogenia de la EPOC, y los estragos que causan a nivel pulmonar al reclutarse en el tracto respiratorio, y liberar múltiples sustancias dentro de las cuales vale la pena mencionar las elastasas, mieloperoxidas, quimioatrayentes como la IL8, factor de necrosis tumoral alfa, liberación de radicales libres superóxido y otras sustancias, todas estas altamente lesivas para las vías aéreas y el parénquima pulmonar.

La gran mayoría de los efectos de los Beta 2 agonistas sobre los polimorfonucleares (PMN), obedece al incremento generado del Adenosin Monofosfato Cíclico (AMPC). Los fisiólogos han demostrado como este incremento, inhibe la expresión de moléculas de adhesión intercelular sobre la superficie de los PMN (MAC 1 Neutrofílica), situación que lleva a una disminución de la adhesión neutrofílica tanto endotelial como en el epitelio bronquial, evento demostrado experimentalmente en animales, utilizando tanto salmeterol como formoterol diariamente por lo menos tres semanas (9, 10).

Un concepto interesante, fue la demostración que los fármacos capaces de aumentar los niveles de AMPc al estimular los receptores Beta 2, promueven la regulación de la apoptosis neutrofílica (muerte celular programada), efecto todavía más importante cuando se asocia a la terapia los corticoides, los cuales tienden a inhibir la apoptosis neutrofílica celular, situación en cierta medida deletérea dentro de la fisiopatogenia de este grupo de enfermedades, efecto que pudiese contrarrestarse en cierta medida con el uso de los Beta 2 agonistas (2, 11).

Sobre la liberación de mediadores

Los mediadores químicos, son liberados por diferentes grupos de células dentro de las cuales en el caso de la patología que nos compete, se encuentran los PMN, las células del músculo liso bronquial, el epitelio respiratorio, los linfocitos CD8 y los macrófagos alveolares.

Se ha demostrado en estudios que utilizaron formoterol y salmeterol, que estos fármacos disminuyen la liberación de IL8 y el factor de Necrosis Tumoral Alfa (TNF α).

El primero de ellos mediador que se comporta como un potente quimotáctico y activador de PMN (9, 2); por otra parte algunos estudios sustentan cómo el formoterol causa una moderada inhibición de la liberación de radicales superóxido, conocidos como altamente tóxicos para el tracto respiratorio (12); además se ha comprobado que el formoterol tiene la capacidad de bloquear la producción de aniones superóxido y peróxido de hidrógeno por parte de los eosinófilos (2). Estos conceptos, son muy interesantes, ya que es muy probable que en la EPOC donde la participación de los PMN es definitiva, se pueda controlar en cierta medida las propiedades citotóxicas de estas células sobre el tracto respiratorio.

Sobre los receptores Beta

Un concepto muy interesante, que traduce en beneficio para aquellos pacientes que utilizan crónicamente beta 2 agonistas, es el hecho demostrado, que el estímulo sobre el receptor beta 2, lleva a activar a nivel nuclear, una serie de moléculas llamadas elementos respuesta (CREB - CREM - CRE), que pueden modular por estímulo del Gen de receptores Beta 2, la acción del RNAm, favoreciendo la neosíntesis, y expresión de receptores Beta sobre la superficie celular, situación que incrementa el número de posibles receptores a responder a los Beta 2 agonistas (7); aun cuando este fenómeno podría verse disminuido por la regulación baja (Down Regulation) de los receptores por estímulo crónico de Beta 2 agonistas (que sólo se presenta en un 30% de pacientes), puede frenarse con el uso de corticoides, situación que justificaría en cierta medida el uso de estos medicamentos (corticoides inhalados) en la EPOC, y de esta forma "mantener" dispuestos sobre las superficies celulares, un buen número de receptores Beta, listos a recibir un estímulo farmacológico; efecto que sería sumatorio, ya que la síntesis de receptores Beta y su expresión sobre las células se vería favorecida por el uso de Beta 2 agonistas y de corticoides.

Sobre la adhesión bacteriana

Una de las situaciones claramente definidas en los pacientes con EPOC, es la colonización del tracto respiratorio, por bacterias tipo H influenza, neumococo y algunas Gram negativas, que con frecuencia son la encargadas de producir las infecciones durante las exacerbaciones agudas de la EPOC, exacerbaciones que se agravan con un moco viscoso e impactado y con un escalador alterado.

Los Beta 2 agonistas en estudios *in vitro*, han demostrado en la medida en que logran matener niveles elevados de AMPc, se puede ver disminuida en cierta medida la adhesión bacteriana a la mucosa bronquial (2, 13); estudios que además muestran cómo se logra una significativa disminución de lesiones ultraestructurales del epitelio respiratorio por infección con pseudomona y la liberación de sus toxinas, cuando se usan beta 2 agonistas de acción prolongada (13); por otra parte muy seguramente en la medida en que se favorece el movimiento ciliar y el desplazamiento del moco, con una mayor depuración del epitelio y la mucosa, menos oportunidad tendrán las bacterias para lograr la adherencia necesaria sobre el epitelio y la mucosa respiratoria. Estudios juiciosos, utilizando salmeterol y comparando con placebo en pacientes con EPOC, muestran una significativa disminución de colonización e infección del tracto respiratorio de estos pacientes a la semana 16, disminución de las infecciones que alcanza un 15% comparado con el placebo 8% (16); otros estudios similares muestran el mismo beneficio "protector" de los Beta 2 agonistas de acción prolongada en pacientes con EPOC, con incidencia del 1% de exacerbaciones de bronquitis aguda en pacientes recibiendo salmeterol, comparada con un 8% del grupo placebo (15).

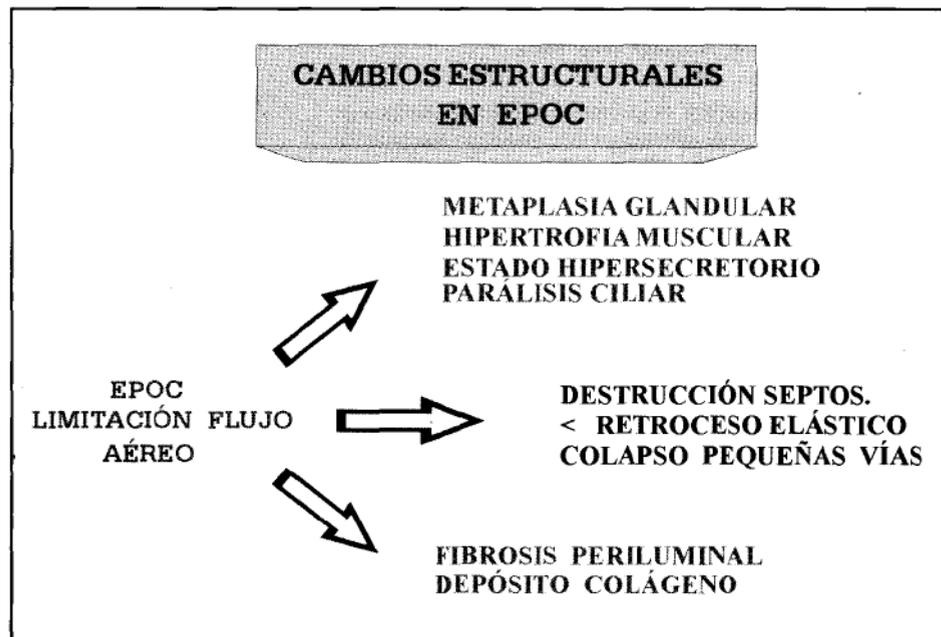
CONCLUSIONES

Después de los planteamientos que nos ofrecen algunas publicaciones de la literatura médica mundial, respaldados en la Fisiología, la Fisiopatología y la Farmacología, como los

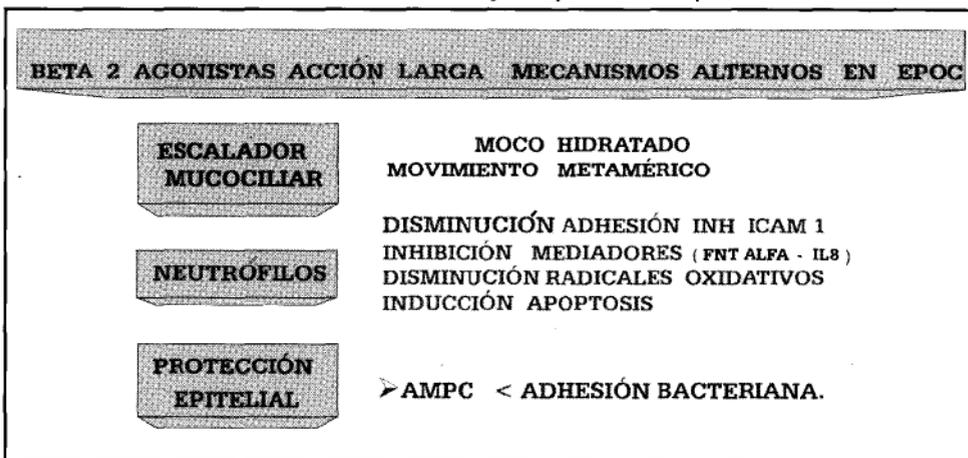
arriba mencionados, nos hace cuestionar el hecho de considerar la broncodilatación, como el efecto primordial de los Beta 2 en los pacientes con EPOC y que requieren el uso crónico de estos medicamentos.

Muy probablemente, sea la sumatoria de varios mecanismos y respuestas por parte del tracto respiratorio a estos fármacos, lo que explicaría los beneficios que experimentan los pacientes con EPOC cuando son manejados **crónicamente con los Beta 2 agonistas.**

Cuadro 1. Cambios estructurales que se presentan en la EPOC, sobre algunos pueden actuar los beta 2 agonistas.



Resumen de los posibles efectos benéficos, de los Beta 2 Agonistas, en los diferentes elementos estructurales y bioquímicos de pacientes con EPOC.



BIBLIOGRAFÍA

1. Chambers CB, Corrigan BW. Salmeterol speeds mucociliary transport in healthy subjects. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 1999; 159:A636.
2. Johnson M, Rennard S. Alternative Mechanism for Long-Acting beta 2 – Adrenergic Agonists in COPD. *Chest* July 2001; 120:1.
3. Wanner A, Salathe M, O’Riordan TG. Mucociliary clearance in the airways. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996; 154:1868-1902.
4. Hasani A, Toms N, et al. The effect of Salmeterol xinafoate on lung mucociliary clearance in patients with Stable Asthma. *Eur Respir J.* 1998; 12 (suppl 128): 180S.
5. Pack RJ, Richardson PS, et al. The Functional significance of the sympathetic innervation of mucus glands in the bronchi of man. *J Physiol* 1998; 403:211-219.
6. Melloni B, Germouty J. The Influence of a new Beta agonist: Formoterol on Mucociliary function. *Rev Mal Respir* 1992; 9: 503-507 (Abstract).
7. Peter J Barnes. Third Generation Beta Agonists: Changing of the guard. *J Allergy Clin Immunol.* 1999; 104:2.
8. Derian CK, Santulli RJ, et al. Inhibition of Chemotactic peptide induce neutrophil adhesion to vascular endothelium by camp modulators. *J Immunol* 1995; 154:308-317.
9. Ottonello L, Morone P, et al. Inhibitory effect of Salmeterol on the respiratory burst of adherent human neutrophils. *Clin Exp Immunol* 1996; 106:97-102.
10. Bowden JJ, Sulakvelidze. Inhibition of neutrophil and eosinophil adhesion to venules of rat trachea by Beta 2 adrenergic agonist, formoterol. *J appl Physiol* 1994; 77: 397 – 405 (Abstract).
11. Vaux DL, Haeccker G, Strasser A. An evolutionary perspective on Apoptosis. *Cell* 1994; 76: 777-779.
12. Anderson R, Feldman C, et al. Anti – inflammatory, membrane –stabilizing interaction of salmeterol with human neutrophils *in vitro*. *Br J Pharmacol* 1996; 117: 1387-1394 (Abstract).
13. Dowling RB, Rayner CF, Rutman A. Effect of Salmeterol on Pseudomonas Aeruginosa infection of respiratory mucosa. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997; 155:327-336.
14. James MH, Johnson M. Effect of Salmeterol on respiratory tract infections. *Eur Respir J* 1996; 23: 264 S.
15. Mahler DA, Donohue JF, Barbeè RA, et al. Efficacy of Salmeterol Xinafoate in the treatment of COPD. *Chest* 1999; 115:957-965.

Hemorragia alveolar difusa

Gullermo Ortiz, MD*; Fabio Varón, MD*.

DEFINICIÓN Y PATOGÉNESIS

La Hemorragia Alveolar Difusa (HAD) es un síndrome clínico que se manifiesta generalmente con hemoptisis, anemia y presencia de infiltrados en la radiografía de tórax. Desde el punto de vista anatómico, la HAD se define como la presencia de sangre en los espacios alveolares distales sin que se pueda identificar ninguna anomalía endobronquial (1).

La presentación radiológica aguda de la HAD se caracteriza por la presencia de infiltrados de ocupación alveolar en la RX de tórax de predominio perihiliar y bilateral que van confluyendo para configurar una imagen de completa consolidación del espacio aéreo, generalmente los ápices y la periferia de los pulmones son respetados. Estos infiltrados se resuelven en una a dos semanas, pero con los episodios repetidos de sangrado se puede desarrollar fibrosis intersticial (2).

El síndrome de hemorragia alveolar generalmente se manifiesta como un cuadro de inicio súbito, que compromete la microvasculatura pulmonar. Dentro de las entidades nosológicas definidas, cuya manifestación clínica puede ser la HAD tenemos el síndrome de Goodpasture, las vasculitis pulmonares y la hemosiderosis pulmonar primaria. Dado que la presentación de estas entidades puede ser indistinguible, es útil agruparlas como síndrome clínico de HAD e incluirlas dentro de los diagnósticos diferenciales (3).

En este síndrome clínico puede afectarse únicamente el pulmón como es el caso de la hemosiderosis pulmonar primaria o puede estar asociado con enfermedad de otros órganos especialmente los riñones como es caso del Síndrome de Goodpasture o con compromiso multisistémico como se observa en el Lupus Eritematoso Sistémico (LES). La extensión del compromiso extrapulmonar es de gran utilidad para la elaboración de un diagnóstico adecuado (3).

La inflamación de la microvasculatura pulmonar (**capilaritis**) ocurre en una amplia variedad de desór-

denes vasculíticos sistémicos. Gran parte de las descripciones patológicas de biopsias pulmonares realizadas en pacientes con hemorragia alveolar difusa se centran en la aparente lesión inflamatoria de las arterias o de las venas (4). En muchos casos la inflamación vascular (capilaritis) puede ser la única manifestación de un desorden sistémico.

Aunque es frecuente encontrar capilaritis asociada a la HAD, esta asociación no se presenta en el 100% de los casos. Dado lo heterogéneo de este grupo de entidades clínicas, la presencia de capilaritis, que es un hallazgo patológico, podría orientar hacia un desorden vasculítico sistémico (4), **ver Cuadro 1**.

Cuadro 1. Etiologías de la HAD.

Con presencia de capilaritis pulmonar

Síndrome antifosfolípido
Síndrome de Behçet
Síndrome de Goodpasture
Lupus eritematoso sistémico
Granulomatosis de Wegener
Polangitis microscópica
Nefropatía asociada a IgA
Síndrome pulmón riñón idiopático
Púrpura de Henoch-Schönlein
Difenilhidantoína

Sin presencia de capilaritis pulmonar

Trasplante de médula ósea
Amiloidosis cardíaca
Daño alveolar difuso
Desórdenes de la coagulación
Coagulación intravascular diseminada
Crioglobulinemia mixta esencial
Hemosiderosis pulmonar primaria
Lesión por inhalación
Linfangiografía
Linfangioleiomiomatosis
Estenosis mitral
Neumonía necrotizante
Penicilamina
Hemangiomatosis pulmonar
Angiosarcoma pulmonar
Enfermedad veno-oclusiva pulmonar
Anhídrido trimetilico
Esclerosis tuberosa

Travis WD, Colby TV, et al: A clinic-pathologic study of 34 cases of diffuse pulmonary hemorrhage with lung biopsy confirmation. *Am J Surg Pathol*, 1999 Dec; 14 (12): 1112 - 25.

* Internista Neumólogo, Jefe UCI, Hospital Santa Clara, Bogotá.

** Internista Neumólogo, Fundación Neumológica, Bogotá.

La patogénesis de la hemorragia alveolar difusa no es un proceso completamente entendido ni uniforme para todas las entidades agrupadas bajo esta nomenclatura, en el caso del síndrome de Goodpasture parece ser que el evento más importante involucra la producción de anticuerpos en contra de la membrana basal alvéolo capilar y glomerular dirigidos en contra de un antígeno común presente en ambas membranas y al parecer desencadenado por un evento inflamatorio infeccioso (virus) o no infeccioso (fumar) que favorece la expresión de este antígeno y la reacción inmunológica secundaria. En esta entidad se encuentran anticuerpos circulantes en contra de las membranas basales correspondientes al riñón y al pulmón (1-23).

En el caso de las entidades en las que se encuentra histopatológicamente capilaritis parece que el depósito de complejos inmunes juega un papel muy importante en el desarrollo de estas patologías con la activación posterior del complemento, liberación de aminas vasoactivas y de factores quimiotácticos. La presencia de complejos inmunes circulantes o asociados a las membranas basales favorece el desarrollo de inflamación vascular (5). Sin embargo, la ausencia de complejos inmunes circulantes o en la histopatología no necesariamente implica la no participación en la patogénesis de las enfermedades ya que pueden ser removidos por los granulocitos pocas horas después de su generación siendo imposible encontrarlos en los cortes histopatológicos (6).

Los ANCAs (Anticuerpos Anticitoplasma de Neutrófilos), se han postulado como elementos que participan en la generación de vasculitis sistémicas como es el caso de la granulomatosis de Wegener o la polangitis microscópica. En esta hipótesis se involucra a los ANCAs en la activación de neutrófilos y monocitos circulantes y la reacción cruzada de los ANCAs con antígenos presentes en la superficie endotelial. En general la activación neutrofílica desencadena la liberación de especies reactivas de oxígeno, enzimas lisosomales lo que causará lesión endotelial (4).

CLASIFICACIÓN

Se han propuesto múltiples clasificaciones, algunas con base en el estado inmunológico del paciente, Tabla 1 (2), con base en el mecanismo etiopatogénico (mediando complejos inmunes o anticuerpos antimembrana basal), otras tratan de establecer si está o no el riñón comprometido, Tabla 2 (3,4), o si el fenómeno denominado capilaritis está o no involucrado (5) (Cuadro 1).

La primera clasificación es muy útil (estado inmunológico) en la aproximación inicial al paciente con hemorragia pulmonar, ya que la clínica es muy inespecífica y el diagnóstico diferencial se estrecha de acuerdo a la competencia inmunológica del paciente.

Tabla 1. Clasificación de acuerdo a la competencia inmunológica

Huésped inmunocompetente	Huésped inmunocomprometido
Síndrome de Goodpasture	Enfermedades idiopáticas
Enfermedades del colágeno:	Infecciones
LES	Tumores
G. Wegener	
Otras	
Enfermedades aparentemente no mediadas inmunológicamente	
	Hemosiderosis Pulmonar Idiopática
	Discrasias sanguíneas
	Reacciones a drogas
	Tumores

Capron F: Pulmonary Hemorrhage Syndromes. In Hasleton> Spencer Pathology of the Lung, ed. 5 New York, Mc Graw Hill, 1996, pp. 865-874.

La clasificación propuesta por Thomas e Irving en 1975 (3) y ampliada por el doctor Albelda (23) en 1984, en nuestro concepto brinda una aproximación más completa al combinar el mecanismo inmunopatogénico, con la expresión pulmonar y renal de dichas patologías.

Tabla 2. Clasificación de Albelda.

Grupo 1: Hemorragia pulmonar asociada a glomerulonefritis y anticuerpos antimembrana basal.

Grupo 2: Hemorragia pulmonar asociada a enfermedad renal pero sin anomalías inmunológicas.

Grupo 3: Hemorragia pulmonar asociada a glomerulonefritis y complejos inmunes.

Grupo 4: Hemorragia pulmonar asociada a complejos inmunes y sin enfermedad renal.

Grupo 5: Hemorragia pulmonar con anticuerpos antimembrana basal sin enfermedad renal.

Grupo 6: Hemorragia pulmonar sin asociación inmunológica demostrable o enfermedad renal.

Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, et al: Nomenclature of an international consensus conference. Arthritis Rheum 1994; 37: 187-92.

Hudson B, Tryggvason K. et al: Alport's Syndrome, Goodpasture's Syndrome and Type collagen. NEJM 2003; 348:2543-2556.

El concepto de capilaritis pulmonar como manifestación de patologías como la Granulomatosis Wegener, LES, Síndrome de Goodpasture, síndrome pulmón riñón idiopático, la enfermedad de Behçet, púrpura de Henoch-Schonlein, nefropatía por IgA, síndrome antifosfolípido, el uso de difenilhidantoína y la emergente poliangeítis microscópica, se ha empleado de una manera equívoca como sinónimo de hemorragia alveolar difusa y está establecido que no es una característica universal como hallazgo histopatológico en pacientes con HAD (6); esto es que puede encontrarse hemorragia pulmonar sin capilaritis.

El diagnóstico del síndrome de hemorragia alveolar difusa generalmente es clínico y radiológico mientras que el diagnóstico de capilaritis es estrictamente patológico y usualmente sugiere un proceso vasculítico sistémico subyacente. Esta distinción es importante porque va a influir en el diagnóstico diferencial, el tratamiento y el pronóstico (7).

A continuación se discutirán algunas precisiones sobre entidades específicas que podrían ayudar en el diagnóstico etiológico del síndrome de hemorragia alveolar difusa, vale la pena aclarar, que las mencionadas, ni son todas las entidades asociadas ni están todos los aspectos involucradas en cada una de ellas.

SÍNDROME DE GOODPASTURE

Dentro del Grupo 1 de la clasificación de Albelda (23) está el síndrome de Goodpasture descrito en 1919, fue utilizado inicialmente para describir cualquier enfermedad que se manifestara como un síndrome de hemorragia alveolar y glomerulonefritis rápidamente progresiva (8). Actualmente el término se ha restringido a la tríada de hemorragia pulmonar, glomerulonefritis y anticuerpos antimembrana basal circulantes o evidenciados en las membranas basales (7).

Estos anticuerpos se unen específicamente a los antígenos de la membrana basal de los alvéolos, glomérulos, túbulos renales y plexos coroideos; se ha sugerido que los antígenos son las regiones no colagenosas carboxil terminal de la molécula de colágeno tipo IV, específicamente contra una subunidad monomérica de 28 kd dentro del dominio no colagenoso de la membrana basal. Estos anticuerpos pueden demostrar tanto en sangre como en tejidos con técnicas de inmunofluorescencia que evidencian depósitos lineares de IgG dentro del glomérulo y/o paredes capilares alveolares (8-23).

No hay reportes que definan la frecuencia de capilaritis pulmonar en el síndrome de Goodpasture,

lo que se describe en los hallazgos patológicos es hemorragia aislada o asociada con membranas hialinas, engrosamiento intersticial con edema y/o BONO (Bronquiolitis Obliterante con Neumonía en Organización) (5). Como se menciona inicialmente, la inmunopatogénesis de la enfermedad por anticuerpos antimembrana basal es compleja; claramente elementos genéticos predisponen a los pacientes a su desarrollo, posteriormente un agente todavía no definido o parcialmente definido (virus?) induce formación de auto-anticuerpos contra los epítopes contenidos en el colágeno tipo IV, el cual está localizado principalmente en la membrana basal de los alvéolos y las nefronas.

El síndrome de Goodpasture es una enfermedad poco común, representa 1-2% de todos los casos de glomerulonefritis rápidamente progresiva. En nuestro medio no hay estadísticas acerca de su incidencia. Es un desorden de pacientes de raza blanca, con predominio en los hombres, en una relación de 2:1 a 9:1. Se puede presentar en cualquier edad de la vida, sin embargo, el promedio de presentación es a los 35 años. Aunque también se describe una distribución bimodal con un pico en el adulto joven y en la década de los 60 años (8).

La presentación clínica típica ocurre en adultos jóvenes hombres, dentro de los cuales la mayoría tiene signos y síntomas pulmonares consistentes en tos seca, hemoptisis y disnea progresiva generalmente se asocian con evidencia de enfermedad renal, que se manifiesta con hematuria microscópica y niveles de creatinina altos. La hemoptisis es usualmente leve, algunas veces masiva siendo la causa más común de muerte en estos pacientes. Este grupo de pacientes corresponde al 60-80% de los pacientes, un 40% sólo tienen enfermedad renal y menos del 10% enfermedad limitada al pulmón. La mayoría de los pacientes tienen síntomas prodrómicos consistentes en fiebre, escalofríos, náuseas, vómito, pérdida de peso y dolor torácico (8).

El diagnóstico definitivo se basa tanto en las características clínicas como en la documentación de anticuerpos circulantes o en tejido contra la membrana basal. Estos anticuerpos séricos son altamente sensibles (97%) y altamente específicos (98%). El patrón de oro para el diagnóstico de este síndrome es la demostración de depósitos lineares de inmunoglobulinas dentro de las membranas basales alveolares y/o glomerulares. Estas inmunoglobulinas son del tipo IgG aunque se han reportado IgA e IgM. El pronóstico del síndrome de Goodpasture ha mejorado en los últimos 30 años con plasmaféresis e

inmunosupresión, así como con las medidas de soporte del tipo hemodiálisis que en asociación con los test serológicos que contribuyen a su reconocimiento temprano (8).

ENFERMEDADES DEL COLÁGENO Y HEMORRAGIA ALVEOLAR

Lupus eritematoso sistémico

Es la enfermedad del colágeno que más se relaciona con hemorragia alveolar difusa. La mayoría de los pacientes con LES y este síndrome ya tienen diagnóstico establecido de LES, aunque en raros casos puede debutar con HAD (6). Aproximadamente 2% de todos los pacientes con LES presentan este cuadro, siendo una presentación poco frecuente pero con una alta mortalidad.

El espectro clínico va desde una forma rara, leve y crónica a un agudo y masivo sangrado que amenaza la vida. Afecta mujeres jóvenes igual que la enfermedad sistémica. Los pacientes se presentan con disnea, tos y algunas veces fiebre. En dos terceras partes de los casos es un cuadro agudo de menos de tres días. La hemoptisis ocurre en el momento de la presentación en un 50% de los pacientes y un pequeño número nunca desarrolla hemoptisis. El diagnóstico se basa en una alta sospecha clínica, infiltrados nuevos en la placa; la hipoxemia arterial es frecuente y profunda y la mitad de los pacientes requiere ventilación mecánica observa en estos pacientes un decremento en la hemoglobina sérica (9).

La nefritis lúpica (compromiso renal asociado al LES) está usualmente presente pero como una condición preexistente, más que una condición aguda, relacionada con la hemorragia alveolar. El compromiso renal tiene una alta asociación con la presentación clínica del síndrome clínico de hemorragia alveolar (93%) (9).

En la tercera parte de los casos los pacientes presentan una infección viral o bacteriana aguda, sobre todo en los pacientes que vienen con terapia inmunosupresora. En estos pacientes es prudente descartar infecciones por patógenos virales del tipo citomegalovirus, herpes virus o bacterianos como la *legionella* y el estafilococo (22).

Los hallazgos histopatológicos de la hemorragia alveolar aguda recuerdan a los de la neumonitis lúpica e incluyen infiltración intersticial tanto polimorfonuclear

como mononuclear, membranas hialinas, necrosis y edema alveolar, trombosis microvascular, proliferación de la íntima vascular, trombos organizados intramurales cambios asociados a macrófagos cargados con hemosiderina (9).

La vasculitis que antiguamente se creía rara en este tipo de pacientes, y ahora descrita como capilaritis se reporta en las series hasta en un 80%, aunque como lo hemos mencionado no es específica de LES (22). Los estudios de inmunofluorescencia de tejido obtenido por biopsia pulmonar abierta o transbronquial evidencian en la mayoría de los pacientes con LES el depósito de complejos inmunes especialmente IgG y otros anticuerpos así como depósitos de C3 dentro de las paredes alveolares, el intersticio y las células endoteliales (22).

Como se mencionó antes existen muchas similitudes entre la neumonitis lúpica y la hemorragia alveolar en pacientes con LES, por lo que se ha propuesto que ambas representan la misma entidad con diferentes formas clínicas de presentación reflejando diferentes espectros de la enfermedad, caracterizadas ambas por lesión a la unidad alvéolo-capilar. (22).

El tratamiento consiste en corticoesteroides, especialmente bolos de metilprednisolona, en asociación con ciclofosfamida. En la literatura se encuentran reportes de casos en los que se menciona la utilización de azatioprina y 6-mercaptopurina, con resultados variables. La plasmaféresis se ha empleado en algunos pacientes con resultados anecdóticos sin datos de sobrevida en comparación con la terapia inmunosupresora (22, 24, 25).

Artritis reumatoidea

En pacientes con artritis reumatoide, raramente se ha encontrado vasculitis pulmonar y hemorragia alveolar difusa. Los casos descritos se han visto en casos asociados a síndrome pulmón riñón y en asociación a seropositividad para ANCAS (9).

Polimiositis

En esta patología se han descrito algunos casos de hemorragia alveolar difusa y capilaritis pulmonar, junto con debilidad muscular y neumonitis aguda. En los cuales se ha observado una respuesta adecuada a los esteroides (9).

Enfermedad mixta del tejido conectivo (EMTC)

Los pacientes que exhiben EMTC, que tiene asociado a su cuadro clínico características de LES pueden presentar como complicación una hemorragia alveolar y se supone que los mecanismos inmunopatológicos causantes de la hemorragia alveolar son similares (10).

Vasculitis pulmonares y hemorragia alveolar difusa

Granulomatosis de Wegener

Es un síndrome vasculítico que se caracteriza por una inflamación granulomatosa necrotizante del tracto respiratorio superior e inferior, glomerulonefritis necrotizante focal y segmentaria y vasculitis de pequeños vasos. Adicionalmente se han descrito formás limitadas de GW que respetan el riñón (17, 25).

La identificación de una nueva clase de autoanticuerpos, llamados ANCAS ha facilitado el diagnóstico de GW y de las vasculitis englobadas bajo el amplio término de pauci-inmunes y que incluyen la poliangeítis microscópica y el Síndrome pulmón riñón idiopático. Los ANCAS, son anticuerpos dirigidos contra los gránulos primarios del neutrófilo y lisosomas del monocito. Estos anticuerpos de acuerdo al patrón de inmunofluorescencia se dividen en dos grupos llamados citoplasmático (c-ANCAS) y perinuclear (p-ANCAS), interesándonos en esta sección los primeros por su alta sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de la GW (20).

La GW afecta pacientes entre 30 y 60 años de edad, sin predominio de género. Es una enfermedad rara, la incidencia es desconocida, pero se describe una prevalencia de 3 por 100.000 personas en Estados Unidos (18). No hay datos en nuestra población, encontrado algunas series de casos. La granulomatosis de Wegener es una vasculitis sistémica que posee una amplia gama de presentación clínica que va desde leve, indolente hasta una forma aguda, agresiva asociada a un grave compromiso multisistémico. Dada esta amplia gama de presentaciones clínicas en más o menos un 30% de los pacientes el diagnóstico puede tardarse más de un año.

Los órganos comprometidos más frecuentemente en la granulomatosis de Wegener son en primer lugar aquellos que conforman el tracto respiratorio superior como son los oídos, nariz y garganta afectados en

un 70 % en el inicio de la enfermedad y 92% durante el seguimiento; esto fue descrito en una de las series más grandes de casos en los cuales se agruparon 158 pacientes y se siguieron por más de 16 años (19). El siguiente órgano comprometido es el pulmón (45% al inicio y 85% durante el seguimiento). La sintomatología del compromiso pulmonar está dada por tos, hemoptisis o pleuritis y se manifiesta en la radiología como infiltrados pulmonares, nódulos o ambos. Vale la pena anotar que la hemorragia alveolar difusa en GW es una forma inusual de presentación y pareciera que representa una variante fulminante en la cual también el compromiso renal es muy prevalente así como la mortalidad (17, 25).

El compromiso renal ocurre en menos del 20% de los pacientes durante la presentación inicial, pero hasta en un 75% durante el seguimiento, siendo esta manifestación clínica una causa de morbimortalidad. Fuera de la hematuria, la glomerulonefritis es casi siempre asintomática. Otros órganos involucrados son los ojos en un 52% de los pacientes. Otras manifestaciones menos específicas son artralgias, mialgias, fiebre, pérdida de peso, lesiones de piel, compromiso del sistema nervioso y pericarditis. En los casos de compromiso agudo y severo el pronóstico en pacientes no tratados es ominoso con un tiempo de sobrevida de cinco meses, con los regímenes terapéuticos actuales la sobrevida a cinco años es del 85% (19).

Poliangeítis microscópica

Es una vasculitis sistémica de pequeño y mediano vaso asociada con glomerulonefritis necrotizante focal y segmentaria, sin evidencia clínica o patológica de GW, neoplasia u otra enfermedad asociada con estos hallazgos. Es una patología con características propias y por su compromiso tanto de vasos de mediano y pequeño calibre al contrario de la poliarteritis nodosa, compromete frecuentemente el pulmón. Se ha descrito una fuerte asociación entre los p-ANCA y esta patología. Los ANCA están presentes entre un 50 a 90% de los pacientes (12).

La frecuencia de capilaritis en poliangeítis microscópica no es clara, aunque hay reportes de que hasta en un 30% está presente. Los pacientes demuestran un patrón normal de inmunofluorescencia sin evidencia de complejos inmunes circulantes. Es una enfermedad rara con una incidencia de 2.4 casos por millón. La hemorragia pulmonar ocurre en un 30 a 50% de los pacientes y frecuentemente domina el cuadro siendo la presentación que conlleva más mortalidad

(12). La terapia inmunosupresora con esteroides y ciclofosfamida ha mejorado la supervivencia hasta el 70% a 10 años (12).

Síndrome de Churg-Strauss

También llamada angitis alérgica, es una vasculitis de pequeño vaso de presentación inusual; asociada con asma y eosinofilia en sangre o tejidos comprometidos. La incidencia en Estados Unidos es de 2,4 casos por millón. La hemorragia alveolar difusa es una complicación muy rara. La respuesta a los esteroides es buena alcanzando remisiones en el 80% de los pacientes.

Síndrome de Behcet

Es un síndrome descrito en 1937, consiste en estomatitis aftosa recurrente, úlceras genitales e iridociclitis, también incluye compromiso de otros órganos como piel, sistema gastrointestinal, corazón, pulmón y sistema nervioso (11, 26).

Es una vasculitis con depósito de complejos inmunes en su patogénesis. El compromiso pulmonar es raro, cuando se presenta se manifiesta como hemoptisis episódica. Las características histopatológicas son las de una vasculitis necrotizante neutrofílica o linfocítica que envuelve todos los tamaños de arterias, venas y capilares pulmonares (11).

Las complicaciones incluyen infartos pulmonares, trombosis arteriales y venosas y aneurismas de las arterias pulmonares elásticas. La hemorragia pulmonar puede resultar de destrucción de las arterias pulmonares, ruptura de aneurismas, infartos pulmonares o capilaritis pulmonar extensa. Los estudios de inmunofluorescencia revelan en las paredes de las venas pequeñas y los capilares IgG, C3, C4 y complejos inmunes (5).

Púrpura de Henoch-Schoenlein

Es un síndrome clínico patológico caracterizado por púrpura palpable, artralgias, dolor abdominal, sangrado gastrointestinal y compromiso renal y pulmonar. Es una enfermedad de la infancia (5). La característica histopatológica corresponde a una vasculitis generalizada de pequeños vasos con depósitos de complejos inmunes del tipo IgA. El compromiso pulmonar es raro e incluye vasculitis con hemorragia alveolar difusa e infarto pulmonar.

Síndrome pulmón-riñón idiopático

Es un grupo de desórdenes heterogéneos que se caracterizan por una hemorragia pulmonar no explicable y glomerulonefritis rápidamente progresiva, en ausencia de compromiso de otros órganos. También se ha denominado en la literatura como glomerulonefritis rápidamente progresiva idiopática con hemorragia alveolar (3). Se ha demostrado la presencia de capilaritis y hemorragia alveolar difusa en estos pacientes. Se ha descrito la relación con la presencia de p-ANCAS, pero esto no está uniformemente reportado (21).

Otras causas de la hemorragia alveolar

La hemorragia alveolar puede verse también en distintos tipos de enfermedades, que por su baja frecuencia de presentación las hemos agrupado bajo este subgrupo:

Infecciosas: dentro de los pacientes inmunosuprimidos la *Aspergillosis*, por su afinidad por la vasculatura.

Cándida en este mismo grupo de pacientes también se describe como causa potencial de hemorragia alveolar.

El citomegalovirus, especialmente en pacientes con trasplantes de órganos sólidos o médula ósea.

Legionelosis.

Hantavirus.

Infecciones piógenas también han sido asociadas con vasculitis.

Tumores: los angiosarcomas pulmonares primarios o metastásicos.

El sarcoma de Kaposi en pacientes con SIDA se describe como una posible causa de hemorragia alveolar.

Las leucemias.

Drogas: los pacientes con esclerodermia tratados con penicilamina han desarrollado hemorragia

alveolar asociada con complejos inmunes circulantes.

Los pacientes con consumo crónico de difenilhidantoína, se han descrito cuadros de HAD al parecer por reacción de hipersensibilidad (5).

Los anhídridos ácidos usados en la manufactura de plásticos y pinturas (7).

La cocaína(16) y la procainamida.

Idiopáticas: la hemosiderosis pulmonar idiopática, la cual es un desorden de origen desconocido caracterizado por hemorragia pulmonar difusa sin glomerulonefritis y sin anomalías serológicas evidentes así como ningún otro compromiso sistémico. Es una enfermedad de niños menores de 10 años pero se puede ver en pacientes mayores. Se asocia con enfermedad celíaca o gammapatía por IgA.

El cuadro clínico de la hemosiderosis pulmonar idiopática se caracteriza por hemoptisis en la mayoría de los casos no masiva, tos, disnea, cianosis y anemia. El curso es usualmente crónico con recurrencias y remisiones espontáneas. La patología es muy similar a la que mencionamos en la enfermedad por anticuerpos antimembrana basal, pero sin complejos inmunes y sin vasculitis. El pronóstico es pobre pues los pacientes desarrollan fibrosis pulmonar en los cinco años después de la presentación. La respuesta a la terapia con esteroides e inmunosupresores es difícil de evaluar pues existen remisiones espontáneas (7).

Misceláneos: la estenosis mitral.

DIAGNÓSTICO

En la aproximación diagnóstica del paciente con hemorragia alveolar difusa hay que seguir varios pasos, el primero por supuesto es tener una un alto grado de sospecha clínica (anemia, hemoptisis e infiltrados pulmonares de reciente aparición) el segundo es comprobar el diagnóstico clínico a través de un método como la broncoscopia, que como se menciona posteriormente no nos acerca al diagnóstico etiológico pero sí al sindromático.

Por último es importante determinar la etiología específica en lo cual es clave establecer si se trata de una enfermedad pulmonar primaria (hemosiderosis

pulmonar) o de una enfermedad sistémica (lupus eritematoso sistémico) que comprometa otros órganos de la economía siendo más frecuente el compromiso renal.

Estos datos nos permiten no solo priorizar el manejo, ya que como se ha dicho anteriormente generalmente se trata de una urgencia médica, sino también evaluar procedimientos que puedan ayudar en el diagnóstico etiológico como es el caso de la biopsia renal en el LES o la biopsia pulmonar en la GW.

La hemorragia alveolar difusa es un síndrome caracterizado por hemoptisis, anemia ferropénica, hipoxemia, ocasionalmente insuficiencia renal e infiltrados de ocupación alveolar que aparecen rápidamente y que pueden resolverse en pocos días (9). El diagnóstico puede presentar dificultad, ya que los hallazgos clínicos suelen no ser constantes, en ocasiones faltando uno o varios de los componentes del síndrome previamente descritos confundiendo con otras patologías que potencialmente pueden ocupar el espacio aéreo.

La fase aguda de la hemorragia alveolar se caracteriza radiológicamente por la presencia de infiltrados alveolares confluentes, usualmente bilaterales, respetando los ápices y la periferia del pulmón. Estas anomalías radiológicas son indistinguibles del edema pulmonar e infecciones difusas. Luego de dos o tres días después del episodio agudo, la sangre depositada en los alvéolos es absorbida por el intersticio dando lugar a un patrón reticular. Si el sangrado no recurre, la placa de tórax se normaliza en una o dos semanas (6).

Las pruebas funcionales son de utilidad limitada en el diagnóstico de hemorragia alveolar difusa, durante la fase aguda se evidencia en los gases arteriales hipoxemia con aumento de la diferencia alvéolo arterial y alcalosis respiratoria. Tradicionalmente se ha considerado la difusión de monóxido de carbono como una prueba útil en el diagnóstico y en el seguimiento de la hemorragia alveolar, ya que esta es una de las pocas causas en que se ve un incremento marcado en la capacidad de difusión para el monóxido de carbono; sin embargo, en la práctica clínica su utilidad es limitada en la fase aguda porque es difícil de realizar en pacientes muy disneicos, generalmente en el ámbito de una unidad de cuidado intensivo y dentro del contexto de una falla respiratoria aguda (5).

Otros estudios de laboratorio de gran importancia que pueden permitir la realización de un diagnóstico

específico de la entidad incluyen el perfil inmunológico; sobre todo, ante la evidencia de capilaritis pulmonar. La determinación de anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCAS), ha revolucionado el diagnóstico en hemorragia alveolar. Se distinguen dos tipos de ANCAS (ya mencionados anteriormente): un patrón citoplasmático que representa anticuerpos contra la proteinasa 3 de los neutrófilos, los cuales son altamente sensibles y específicos para Granulomatosis de Wegener, hay un segundo patrón, el perinuclear que representa anticuerpos contra la mieloperoxidasa de los neutrófilos, se ha relacionado con poliangeítis microscópica y con síndrome pulmón riñón idiopático (21).

La utilidad diagnóstica de los p-ANCAs es mucho menor que la de los c-ANCAs, ya que se pueden observar en otras entidades como la poliarteritis nodosa, el síndrome de Churg-Strauss, en LES inducido por hidralazina y en otras enfermedades inflamatorias no relacionadas con síndromes vasculíticos, como la Enfermedad Inflamatoria Intestinal, VIH, cromomycosis, fibrosis quística, glomerulonefritis postestreptocócica, infecciones por *Mycobacterium avium*, neoplasias y sarcoidosis (21).

Dado que no se conoce con claridad si estos anticuerpos desempeñan algún papel patogénico y el amplio espectro de patologías en las que pueden hallarse, su interpretación debe realizarse en conjunto con el cuadro clínico del paciente. A pesar de las limitaciones de la prueba, hay estudios que sugieren que en situaciones especiales, en las que el paciente tenga una alta probabilidad de tener una enfermedad asociada a ANCAs, estos pueden sustituir la confirmación histopatológica, esto es particularmente cierto en los casos de hemorragia alveolar secundaria a vasculitis, en los cuales la mortalidad es alta y los hallazgos de la biopsia son frecuentemente inespecíficos (12).

Otro papel importante de los c-ANCAs es en el seguimiento de la Granulomatosis de Wegener, ya que en los períodos de actividad se encuentra una positividad de los títulos hasta en un 95% de los casos, comparado con solo un 45% que permanecen positivos en los períodos de remisión (13).

La determinación serológica de marcadores para el diagnóstico de LES es muy importante. Los ANAS están presentes en el 95% de los pacientes con enfermedad activa, usualmente en títulos altos. Los anticuerpos anti DNA de doble cadena están presentes en 50-75% de los pacientes y son más específicos para el diagnóstico de LES; la combinación de

estos y bajos niveles de complemento son diagnósticos en casi el 100% de los pacientes. Es llamativo el hecho de que los pacientes con LES y hemorragia alveolar tienen una mayor incidencia de síndrome antifosfolípido que el resto de pacientes con LES (14).

El diagnóstico de Síndrome de Goodpasture se facilita con los estudios de inmunofluorescencia en tejidos y determinación sérica para anticuerpos antimembrana basal glomerular. La demostración de depósitos lineares de inmunoglobulinas a lo largo de la membrana basal alveolar o glomerular son el patrón de oro para el diagnóstico de síndromes pulmón - riñón secundarios a S. de Goodpasture. La biopsia renal es el procedimiento de elección (6).

En resumen, en el enfoque diagnóstico en todo paciente con hemorragia alveolar se debe incluir, como primera medida una muy buena valoración clínica en la que se incluyan variables demográficas así como antecedentes de enfermedad sistémica o localizada y hallazgos al examen físico que permitan orientar hacia una etiología específica. Dentro de las mediciones serológicas valdría la pena tener en cuenta la determinación de ANCAs, anticuerpos antimembrana basal y ANAS. Los anteriores análisis combinados en algunas ocasiones con hallazgos histopatológicos pulmonares o de otros órganos (por ejemplo el riñón), permiten en la mayoría de los casos acercarse a un diagnóstico.

En la evaluación del paciente con hemorragia alveolar suelen realizarse procedimientos invasivos, éstos comprenden broncoscopia con lavado broncoalveolar, la biopsia pulmonar y la biopsia renal; la utilidad de cada uno de estos métodos la explicaremos a continuación.

La broncoscopia con Lavado Broncoalveolar (BAL) puede ser de utilidad en el diagnóstico de hemorragia pulmonar oculta, sobre todo cuando la presentación simula otras formas de enfermedad intersticial o infección. La apariencia macroscópica del BAL no es siempre diagnóstica, ya que podría ser secundaria a trauma inducido por la broncoscopia. La hemorragia alveolar puede diagnosticarse con seguridad al encontrar macrófagos alveolares cargados con hemosiderina (hemosiderófagos). Para que el BAL sea positivo para hemosiderófagos el episodio de sangrado debe haber ocurrido al menos 48 horas antes del procedimiento.

El BAL no determina la causa exacta de la hemorragia, además debe tenerse en cuenta que los

hemosiderófagos se encuentran en otras patologías pulmonares no relacionadas con hemorragia alveolar como en la enfermedad cardíaca, neoplasias y fibrosis pulmonar idiopática. La mayor importancia del BAL en el diagnóstico de hemorragia alveolar es en el paciente inmunocomprometido ya que permite descartar algunos diagnósticos diferenciales especialmente de tipo infeccioso en los cuales el manejo es diametralmente diferente (2).

El papel de la biopsia pulmonar es controvertido. Los procedimientos realizados por toracotomía limitada o por video toracoscopia tienen mayor rendimiento que la biopsia por vía endoscópica; sin embargo, dado que estos pacientes suelen recibir esteroides, las complicaciones postoperatorias relacionadas con éstos como la infección y las fugas de aire limitan su aplicabilidad. A pesar de lo expuesto consideramos que en el caso que el médico tratante considere la necesidad de practicar una biopsia pulmonar, el procedimiento de elección es quirúrgico.

Un hallazgo histopatológico frecuente es la capilaritis, la cual se caracteriza por los siguientes hallazgos al microscopio de luz: 1- eritrocitos en el intersticio y depósitos de hemosiderina. 2- necrosis fibrinoide de las paredes capilares. 3- oclusión de los capilares interalveolares por trombos de fibrina. 4- neutrófilos y detritos nucleares en el intersticio. 5- coágulos de fibrina en los septos interalveolares. Siempre se prefiere realizar estudios de inmunofluorescencia en el tejido obtenido. Si el paciente presenta glomerulonefritis la biopsia renal es el procedimiento de elección (22).

La biopsia renal percutánea debería ser realizada, no de manera aguda, en todo paciente con hemorragia alveolar que presente anomalías en el parcial de orina o en los test de función renal. La tinciones convencionales con hematoxilina eosina son inespecíficas, pero la demostración de glomerulonefritis sugiere etiología autoinmune. La inmunofluorescencia podría establecer el diagnóstico: el patrón lineal es característico del Síndrome de Goodpasture, el depósito de complejos inmunes se encuentra en enfermedades colagenovasculares y la glomerulonefritis idiopática mediada por inmunocomplejos y las tinciones negativas se presentan en las glomerulonefritis pauci-inmunes de las vasculitis necrotizantes; en este último caso la serología es de gran ayuda para aclarar el diagnóstico (7, 22).

TRATAMIENTO

Los objetivos del tratamiento en la hemorragia alveolar son fundamentalmente de dos tipos en primer

lugar el rápido control del sangrado y en segundo lugar la prevención del daño renal irreversible así como de otros órganos extrapulmonares.

El síndrome de hemorragia alveolar difusa es una urgencia médica, cuyo tratamiento se debe iniciar antes de determinar el diagnóstico específico. Alrededor de un 40% de los pacientes con HAD requieren ventilación mecánica, muchos de estos pacientes han experimentado hemoptisis y disnea por varios días (20). El uso empírico de bolos de metilprednisolona se recomienda en pacientes en los que se sospeche autoinmunidad, ya que es un tratamiento fácil de administrar, relativamente seguro y usualmente controla los cuadros de HAD asociados a vasculitis sistémicas y anticuerpos antimembrana basal.

El uso de inmunosupresores adicionales como es el caso de la ciclofosfamida se recomienda en el caso que haya una evidencia inequívoca de glomerulonefritis, dado que este manejo será parte del tratamiento que se empleará posteriormente, en gran número de estos pacientes, tanto en las vasculitis, como en la enfermedad con anticuerpos antimembrana basal. Sin embargo, la ciclofosfamida no posee un beneficio inmediato, es decir su empleo temprano no disminuirá la mortalidad del episodio agudo en la literatura reciente se presenta alguna evidencia, aunque débil en relación con el uso de inmunoglobulinas (26).

En el tratamiento del Síndrome de Goodpasture hay tres principios el primero es remover agudamente los anticuerpos por plasmaféresis, el segundo es frenar la producción de anticuerpos con inmunosupresión y el tercero es retirar el agente que está iniciando la producción de anticuerpos. Cuando se han comparado esquemas de corticosteroides y ciclofosfamida versus corticosteroides, ciclofosfamida y plasmaféresis; este último grupo aclara más rápido los anticuerpos antimembrana basal y tiene un pronóstico más favorable en términos de falla renal, sin embargo, ambos esquemas son igual de efectivos en el compromiso pulmonar.

En GW; dada la naturaleza fulminante cuando se presenta con capilaritis pulmonar y hemorragia alveolar difusa se debe considerar la asociación de pulsos de metilprednisolona con ciclofosfamida. Con esto se consigue mejoría en un 91% de los pacientes y una tasa de remisión del 75% (13). El cambio de azatioprina por ciclofosfamida no induce iguales índices de remisión; sin embargo, cuando el paciente ha alcanzado remisión con ciclofosfamida a largo plazo pero no la tolera se puede pensar en azatioprina. La plasmaféresis es útil de acuerdo con algunos reportes de casos (24).

En la poliangeítis microscópica la combinación de prednisona, ciclofosfamida y ocasionalmente plasmaféresis alcanza tasas de remisión hasta del 79% (5).

En LES el tratamiento de elección es altas dosis de corticosteroides, desafortunadamente la mortalidad es alta, aun si se combinan éstos con ciclofosfamida o azatioprina e incluso con plasmaféresis.

Los otros pocos casos reportados en la literatura como el Síndrome pulmón - riñón, idiopático, púrpura de Henoch-Schonlein y el Síndrome antifosfolípido hacen difícil evaluar las diferentes alternativas terapéuticas. Hay evidencias anecdóticas de que los corticosteroides solos son útiles en hemorragia alveolar difusa por Síndrome de Behçet y Síndrome antifosfolípido.

En resumen, la aproximación terapéutica recomendada en el manejo la HAD activa de etiología autoinmune en la que se ve comprometida la vida del paciente se inicia con pulsos de metilprednisona (1 gramo día por 3 días) y continuar con 1-2mg/kg/día, ocasionalmente de acuerdo al criterio clínico se adiciona ciclofosfamida, especialmente cuando se sospecha LES, GW así como poliangeítis microscópica, con el objetivo de prevenir el daño renal y evaluar la adición de plasmaféresis especialmente en el caso de enfermedad con anticuerpos antimembrana basal glomerular (20).

Acto seguido se debe tratar de obtener una biopsia renal tan pronto como las condiciones del paciente lo permitan y nunca olvidar solicitar inmunofluorescencia en la muestra. Desde el punto de vista serológico la determinación de anticuerpos antimembrana basal, ANAS y ANCAS se recomienda.

Un aspecto que vale la pena tener en cuenta es eliminar aquellos factores que puedan exacerbar el sangrado capilar como es el caso de la presión venosa alta para lo cual el control del volumen intravascular es indispensable, así como las infecciones que deben ser tratadas prontamente, incluso las extrapulmonares ya que estas pueden ser causa de la exacerbación de las hemorragias alveolares autoinmunes por mecanismos que no son claramente entendidos. Los desórdenes de la coagulación, en los cuales se debe incluir la disfunción plaquetaria por uremia también deben ser corregidos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Colby TV, Carrington CB: Interstitial Lung Disease. In Thurlbeck WM and Churg AM: Pathology of the Lung, ed.2 1995, p. 589-737.
2. Capron F: Pulmonary Hemorrhage Syndromes. In Hasleton Spencere's Pathology of the Lung, ed. 5 New York, Mc Graw Hill, 1996, pp. 865-874.
3. Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, et al: Nomenclature of an international consensus conference. Arthritis Rheum 1994; 37: 187-92.
4. Travis WD, Colby TV, et al: A clinic-pathologic study of 34 cases of diffuse pulmonary hemorrhage with lung biopsy confirmation. Am J Surg Pathol, 1999; 14 (12): 1112 - 25.
5. Valente RM, Hall S, et al: Vasculitis y related disorders. In Kelly WN, Ruddy S. Textbook of Rheumatology. London, Saunders, 1997, p 1099.
6. Leatherman JW, Immune alveolar hemorrhage. Chest 1987; 91: 891-897.
7. Leatherman JW, Davies SF: Alveolar hemorrhage syndromes: Diffuse microvascular lung hemorrhage in immune and idiopathic disorders. Medicine 1984; 63: 343-61.
8. Wiedeman HP, Matthay RA: Pulmonary Manifestations of collagen vascular disease. Clin in Chest Med. 1989; 10: 677-721.
9. Desderian SS, Tellis CJ, et al: Pulmonary involvement in mixed connective tissue disease. Chest 1985; 88: 45-48.
10. Erkan F, Caudar T: Pulmonary Vasculitis in Behçet disease. Chest 1992; 146: 232-39.
11. Jennette JC, Falk RJ, et al: Small vessel Vasculitis N Engl. J Med. 1997; 337: 1512.
12. Nolle B, Speck's V, Ludemann, et al: ANCAS autoanticuerpos: their immunodiagnostic value in WG. Ann Intern med. 1989; 111: 28-40.
13. Marino CT, Pertschuck LP. Pulmonary hemorrhage in LES Arch Intern Med. 1981; 141: 201.
14. Hoffman GS, Kerr GS: Recognition of systemic Vasculitis in the acutely ill patient. In Mandell BK: Acute Rheumatic and Immunologic Disease. 1994, p. 279-307.
15. Cocaína y Hemorragia Alveolar. Revista Col. Neumología, Vol 11 N° 3; 2000.

16. Stokes TC, Mc Cann BG, et al: Acute fulminating intra-pulmonary hemorrhage in Wegener's Granulomatosis. *Thorax* 1982; 37: 315-317.
17. The Epidemiology of WG: Estimates of the five year prevalence, annual mortality and geographic disease. *Arthritis Rheum* 1996; 39: 87-92.
18. Hoffman GS, Kerr GS: WG an analysis of 158 patients *Ann Intern Med.* 1992; 116: 488-98.
19. Kallenberg CGM, Mulder AHL. ANCA: a still-growing class of autoantibodies in inflammatory disorders. *Am J Med.* 1992; 93: 675-82.
20. Murin S, Mathay R: Pulmonary Manifestations of LES *Clin in Chest Medicine* 1998; 19: 641-65.
21. Hudson B, Tryggvason K, et al: Alport's Syndrome, Goodpasture's Syndrome and Type collagen. *NEJM.* 2003; 348:2543-2556.
22. Braun-Moscovici Y, Furst D: plasmaferesis for rheumatic disease in the twenty-first century: take or leave it? *Current Opinion in Rheumatology* 2003;15:197-204.
23. Exley A.R, Carruthers D.M, Luqmani R.A: Damage occurs early in systemic vasculitis and is an index of outcome. *Q J Med* 1997; 90:391-399.

Infiltrados parahiliares simétricos, tos y disnea

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

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

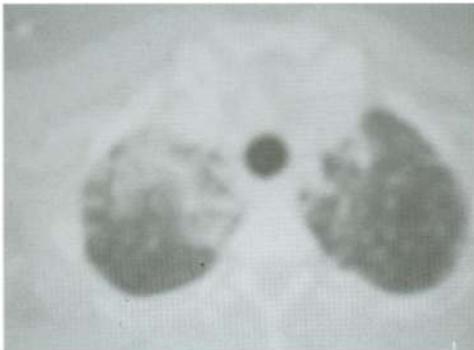


Figura 1. TAC de tórax que demuestra infiltrados que siguen el campo de irradiación.

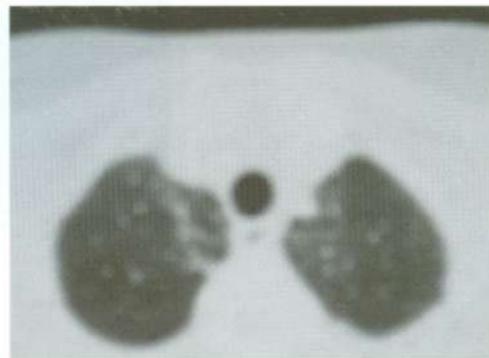
La curva flujo volumen y los volúmenes pulmonares demostraron alteración restrictiva moderada. La difusión de monóxido de carbono (D_LCO) evidenció severa disminución en términos absolutos y moderada disminución de la D_LCO/VA (Tabla 1). La oximetría de pulso al aire ambiente fue de 91% en reposo y 74%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

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

EVOLUCIÓN

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

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



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

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

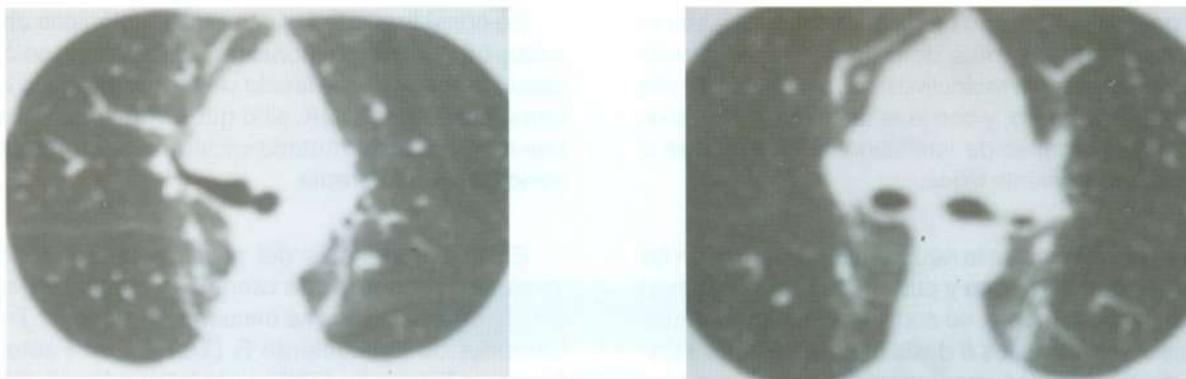


Figura 2. Mejoría casi total de los infiltrados pulmonares.

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

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

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

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

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

DISCUSIÓN

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

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

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

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

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

anteriores, por las pruebas de broncoprovocación con Metacolina.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

BIBLIOGRAFÍA

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

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

Reflexiones sobre el valor de la ética

Francisco E. González Acosta. MD. MSC.*

El valor en la ética incluye el decir sin temor lo que va en contra del comportamiento ético, sin tener miedo de lo que se dice y a quien se le dice, sin importar las consecuencias o represalias que puedan sobrevenir. Es plantarse con dignidad en la más pura verdad y no intimidarse por decirle al otro, sea quien sea, que lo hecho por el no es correcto.

Decir la verdad y desenmascarar con valor no es fácil, es hacerse impopular a las élites de mediocridad disfrazadas de conocimiento, es tener que enfrentarse a calumnias, ridiculizaciones, ofensas, pérdidas y otras clases de bajezas. Sin embargo, esto no debe intimidar a las personas éticas y por tanto virtuosas, ya que al expresar la verdad y desnudar la mentira no se busca ganancia personal, felicidad o provecho, aunque paradójicamente el obrar con valor nos hace dignos de la felicidad y del bien.

Se debe tener el valor de decir la verdad, así nuestro silencio nos pueda ser provechoso, por que esta ganancia necesariamente será falta de pulcritud y de autenticidad y traerá el mal a muchos. Se debe ser valiente al decir la verdad así ésta sea tomada y convertida en mentira por el necio y falto de ilustración, desde su reducida óptica y así luego sobre su mentira cree una verdad sin sustento, pero que por asuntos del poder, violencia o dinero pueda volverse dogma o paradigma.

Hay que tener el valor para cumplir con el deber de ser excelente y no permitir mentiras disfrazadas con discursos falsamente fundamentados y que necesariamente llevarán al beneficio de pocos, es decir, de esa cumbre de mediocres que se viene apoderando de todo, ya sean medios de comunicación, salud, medio ambiente ciencia y tecnología, por mencionar solo algunas instancias.

Sí, no debe temblar la voz y así tiemble, se ha de tener el valor de decirle al mediocre, que es mediocre y que está perjudicando a muchos con esa actitud

egoísta y personalista. También se le debe decir que finalmente es un cobarde que esconde su falta de excelencia en el dominio de otros, pero que este poder finalmente no tiene base ni validez.

Se ha de tener el valor de decirle a quien corresponda, que se debe respetar la autonomía de las personas, porque esta autonomía es la exigencia de la dignidad del hombre; también exige valentía el ser benévolo, el ayudar al necesitado dejando de pensar siempre primero en sí mismo o en los nuestros; esta virtud es en verdad para los más valientes, para hombres llenos de ética, la rectitud de opinión, es decir plenos de verdad. Ese valor se funda en el deseo de libertad cuya esencia es la verdad y solo así la buena deliberación será una rectitud conforme a lo conveniente con relación a un fin, cuya prudencia llevará a un juicio verdadero y justo.

En otras palabras, el ignorante, el necio, el violento y otros por el estilo son necesariamente cobardes, se achican ante la verdad, ante la ética y ante el virtuoso. Es por esto que lo único que intentan es callarlo y descalificarlo. Por que la mediocridad genera violencia y la violencia tiene como esencia el no dialogar, lo que busca es silenciar, callar el error, la falta de preparación y de excelencia en el obrar.

El valor en los actos, adquiere valor moral solo si es realizado con buena voluntad, que en ningún caso es puritana ni cobarde, pero siempre bella y estética; es decir, hay buena voluntad si existe una razón moralmente válida que justifique la acción.

El valor de que hablo preserva los principios morales y éticos, que el vicio y la cobardía destruyen; es de hombres prudentes no solo por su saber, sino por su capacidad de obrar rectamente. Ese valor desea el bien del otro por el otro mismo, porque lo respeta y lo valida como persona, por eso no teme decirle al que se aleja del bien que su obrar no es correcto.

* *Bioética. Farmacología-Toxicología.*
Universidad Nacional-Universidad El Bosque.

El valor de decir la verdad traerá autoridad, que tendrá como único fundamento la excelencia moral, es decir la virtud, por eso esa autoridad no busca lesionar ni atropellar a nadie, lo que busca es ayudar a todos, incluso al equivocado, a quien llama al diálogo invitándolo a la reflexión y al cambio. El valor no se escandaliza ante el error, sea cual fuere, y siempre es sereno, prudente y lleno de sabiduría. El ser valiente se escoge por el valor mismo, por esto la valentía es una decisión ética, porque es por sí misma; por ello debemos hacer todo esfuerzo para vivir de acuerdo con lo más excelente que hay en nosotros mismos y tener la osadía de hacerlo siempre.

La ética parte de tener el valor de ser ético, de decidir alejarse de la cobardía y de la maldad. Se tiene valor por pudor, por ética, no por miedo al castigo. Por esto el hombre íntegro no tiene miedo a la contingencia y obedece a la verdad, no por beneficio propio, absteniéndose de lo vil por vergüenza, y en ningún momento por temor a la represión o a la sanción del cobarde, así éste tenga algún tipo de poder o de autoridad sobre él.

Para concluir, solo el valor nos llevará a decir:

· La vida posee carácter sagrado, absoluto e inviolable en cualquier circunstancia y sin excepciones.

· El respeto por la vida incluye el que todos debemos ser tratados como agentes autónomos, y si alguien llegase a tener disminuida su autonomía, siempre debe tener derecho a máxima protección.

· En verdad hay que tener valor para reconocer en la justicia la verdad central de la ética y así las acciones que tienen fines en sí mismas ostentan tal primacía axiológica, que invita a realizarlas.

· Todas las virtudes se unifican en una sola virtud: el saber.

· Todos los vicios se unifican en un solo vicio: la ignorancia.

· Por tanto, la ética hace posible distinguir racionalmente lo correcto de lo simplemente aceptado y lo válido de lo vigente. Solo así la decisión ética se expresará en acuerdos y no en pactos estratégicos, ya que cualquier pacto estratégico desvirtúa el carácter ético de la decisión.

Compromiso neurológico y síndrome de dificultad respiratoria aguda en el adulto

Jorge Restrepo, MD*

INTRODUCCIÓN

Las complicaciones neurológicas en la Unidad de Cuidado Intensivo (UCI) han sido motivo de controversia y análisis ya que como es bien sabido, dictamina un pobre pronóstico de recuperación para el paciente; en la evaluación de la llamada disfunción multiorgánica, el término "falla cerebral" puede ser extraño pero, en la práctica el intensivista sabrá que cuando se presente será devastador para el paciente (1).

En el análisis de 100 pacientes que ingresan a una UCI de tipo médico, el 23% tendrá una causa neurológica y el 67% restante su indicación será médica no cardíaca, de los cuales la tercera parte desarrollará una complicación neurológica; así mismo al comparar la mortalidad, el 59% de los pacientes con dicha complicación fallecieron, comparado con el 20% de los pacientes que no la tuvieron (2).

Bleck y colaboradores, en un estudio prospectivo de complicaciones neurológicas en pacientes críticamente enfermos en la UCI describen los efectos sobre la mortalidad y el tiempo de estancia; de 1758 pacientes analizados el 12% tuvieron una complicación neurológica, en los que la sepsis fue la principal causa de encefalopatía, y el tiempo de estancia se prolongó 2,5 veces más que en los que no desarrollaron disfunción cerebral (3).

En la consideración del Síndrome de Dificultad Respiratoria Aguda (SDRA) y su relación con el compromiso neurológico los parámetros anteriormente expuestos también se cumplen, y es así como los tiempos de estancia se prolongan y además se ensombrece el pronóstico de recuperación. Es claro que las enfermedades neurológicas por sí mismas no originan SDRA, pero sí son un evidente factor de riesgo para generar las causas directas e indirectas de lesión pulmonar relacionadas con el síndrome (4); el trauma craneano como parte del abordaje de un paciente politraumatizado de tipo quirúrgico es una condición especial indirecta para producir daño pulmonar.

Este concepto se sustenta con lo clarificado por Hudson y Roupie quienes consideran que la lesión pulmonar directa, la sepsis y el trauma múltiple son los principales factores de riesgo para considerar la aparición de SDRA (5, 6).

Es así como el abordaje neurológico se relacionará mejor con complicaciones y consecuencias cerebrales a largo plazo en los pacientes que sobrevivan, por lo que se hará un análisis de cuatro circunstancias que rodean al paciente para el posible desarrollo de complicaciones neurológicas:

- Enfermedades y/o alteraciones neurológicas como factor de riesgo o causa de SDRA.
- Ventilación mecánica en el paciente con alteración neurológica.
- Complicaciones neurológicas asociadas a SDRA:
 - *Encefalopatía Séptica (ES).
 - *Encefalopatía Hipóxico-isquémica (EHI).
 - Consecuencias neurológicas en sobrevivientes de SDRA a largo plazo.

ENFERMEDADES NEUROLÓGICAS COMO FACTOR DE RIESGO O CAUSA DE SDRA

Como se ha dicho, las alteraciones neurológicas en muy pocas ocasiones generan SDRA; Ware considera que la sepsis en un 40% de casos y el trauma severo son causa de lesión pulmonar indirecta que se asocian con el desarrollo del síndrome (4); así mismo algunos casos de meningitis infecciosa son generadores de sepsis de origen neurológico lo cual llevará a SDRA (7).

* Neurólogo clínico. Unidad Neurología Hospital Santa Clara. Docente Universidad El Bosque - Universidad de La Sabana.

En la revisión de las publicaciones pertenecientes al *index medicus* no se encuentran referencias de alteraciones neurológicas que directamente causen el síndrome aunque los pacientes con insuficiencia neuromuscular cuya estancia en la UCI será prolongada como en los casos del Síndrome de Guillain Barré con compromiso respiratorio y los pacientes con crisis miasténica, la presencia de neumonía y complicaciones respiratorias estarán asociadas a SDRA (8). Así mismo, dentro de los factores predisponentes para SDRA por lesión pulmonar directa se encuentra la broncoaspiración de contenido gástrico (9) lo cual es un fenómeno muy frecuente en el paciente neurológico que tiene una alteración de conciencia, y por enfermedades que por sí mismas alteran la capacidad deglutoria como el Ataque Cerebrovascular (ACV) agudo, las formas bulbares de Esclerosis Lateral Amiotrófica (ELA) y la Enfermedad de Parkinson entre otras (10); es común que los pacientes con secuelas de ACV tengan una dificultad en la deglución, y en especial los que tienen un compromiso del bulbo raquídeo lateral como lo es en el Síndrome de Wallemborg que afecta directamente el IX-X par craneanos que controlan la deglución (11).

VENTILACIÓN MECÁNICA EN EL PACIENTE CON ALTERACIÓN NEUROLÓGICA

Siempre se ha generado controversia acerca de cuándo intubar a un paciente con alteración neurológica y sobre todo cuándo utilizar ventilación mecánica y qué tipo. Las indicaciones usuales para intubación en neurología son:

*Por causa de lesión neurológica aguda: ACV hemisférico – Meningitis infecciosa – Hidrocefalia aguda – Hipertensión endocraneana secundaria.

*Por insuficiencia neuromuscular: Síndrome de Guillain Barre – Crisis Miasténica - ELA.

*Por complicaciones cardiopulmonares: Broncoaspiración – Neumonía – IAM.

La principal causa para ventilación mecánica por lesión neurológica directa incluye al paciente con hemorragia subaracnoidea y evidencia de resangrado, pacientes con ACV y crisis epilépticas al ingreso, compromiso del territorio basilar, y pacientes en coma mayores de 65 años independiente del territorio comprometido (12, 13).

De igual forma el edema pulmonar neurogénico se describe en lesiones neurológicas agudas severas pero su incidencia verdadera permanece desconocida, y en algunas ocasiones puede simular un SDRA; se ha planteado que una descarga masiva de origen simpático conlleva a una vasoconstricción severa, hipertensión, y destrucción de células del endotelio vascular con lo que aumenta la permeabilidad; también se ha planteado que la hemorragia subaracnoidea por sí misma genere edema pulmonar neurogénico en relación a una descarga catecolaminérgica exagerada que conlleva a un aumento de la resistencia vascular periférica, estrés de la pared ventricular y degeneración miofibrilar (13,14).

En el paciente con insuficiencia respiratoria de origen neuromuscular es muy conocido el sistema de seguimiento con pruebas de función pulmonar para decidir el momento de la intubación la cual se prefiere hacerla electiva cuando la capacidad vital ha disminuido a 20 ml/kg (15).

Aunque no es el motivo de la revisión, se ha discutido de la efectividad de la hiperventilación en el paciente neurológico, y los estudios con poder estadístico han sido realizados en el paciente con trauma por lo que es muy difícil interpolar a los demás casos no traumáticos, y es así como Muizelar compara dos grupos con trauma craneano severo y Glasgow 4 ó 5; el grupo que recibió hiperventilación por cinco días tuvo una peor evolución con respecto a los que se mantuvieron normocápnicos; de igual forma se plantea que los niveles extremos de hipocapnia son perjudiciales por lo que las cifras aceptadas de una forma controlada y optimizada se sitúan en 30 – 35 mm Hg (16, 17).

COMPLICACIONES NEUROLÓGICAS ASOCIADAS A SDRA

ENCEFALOPATÍA SÉPTICA

La Encefalopatía Séptica (ES) es la alteración neurológica más común en las unidades de cuidado intensivo médicas (18, 19), y se define como la alteración de conciencia y deterioro mental secundaria a una causa infecciosa que está fuera del sistema nervioso central, como una respuesta a un proceso sistémico que dispara mediadores inflamatorios en el cerebro, con una activación citotóxica de las neuronas a dichos mediadores; sin embargo, se considera que la fisiopatología exacta de la alteración sólo hasta hace pocos años empieza a ser entendida ya que se consideró que la bacteremia o sus toxinas circulan-

tes originaban los cambios mentales, en ausencia de alteración renal, hepática o ácido-base; actualmente hay claridad que en muchas ocasiones no se aísla toxinas o gérmenes de la sangre de pacientes con sepsis, lo cual hace inexacto este concepto, como lo anota Papadopoulos (20).

De otra parte los informes de incidencia de ES en la UCI es muy variable debido a las diferencias establecidas en la definición lo que conlleva a una heterogeneidad en la evaluación de las publicaciones; sin embargo, se plantea que ocurre hasta en un 70% de los pacientes con sepsis, con un rango desde el 8%, aunque se sabe que debido al uso de sedación y relajación en el paciente críticamente enfermo la entidad puede pasar desapercibida, y la coexistencia con alteraciones hepáticas, renales, hidroelectrolíticas plantean una dificultad en la evaluación como única patología (21). Se sabe incluso que para algunos autores como Meakins sólo la mitad de los pacientes tienen el cultivo positivo y es difícil encontrar un foco infeccioso, por lo que además es interesante plantear que en un muy bajo porcentaje de casos el origen de la ES reside en una infección del SNC, en la que la punción lumbar permite diferenciarlo ya que en la ES solo se encontrará usualmente un leve aumento de las proteínas (22); el electroencefalograma permanece como un elemento de gran ayuda en la UCI ya que la evaluación clínica puede ser difícil, y permite además detectar algunos patrones de lentificación difusa de los ritmos de fondo en rango Delta, e incluso cuando existen alteraciones más severas como la presencia de ondas trifásicas puede relacionarse con el grado de severidad de la ES y la mortalidad (23).

Desde el punto de vista fisiopatológico se han planteado múltiples teorías, e inicialmente Jackson encontró en la autopsia de 12 pacientes la presencia de microabscesos cerebrales diseminados y la bacteremia estaba relacionada principalmente con *Stafilococcus aureus* y *Candida albicans* (24); sin embargo, también se han encontrado casos de ES en pacientes con pancreatitis sin que se logre identificar un germen específico, y tampoco se observan microabscesos cerebrales (25), lo cual ha dado paso a considerar que la respuesta inflamatoria sistémica es capaz de alterar la barrera hematoencefálica con lo que la entrada de citoquinas y otros mediadores a las estructuras neuronales explicarían los síntomas (21); existe evidencia que el consumo de O_2 cerebral disminuye al 33% de lo normal en los pacientes con ES con una reducción evidente en el flujo sanguíneo Cerebral; incluso Dencker recientemente analiza la estructura molecular de las uniones estrechas de la barrera hematoencefálica con lo que se insinúa que

los mediadores de la inflamación en sepsis son capaces de alterar el "pegante" que adhiere dichas uniones para generar la ruptura de las células endoteliales cerebrales; también se ha planteado que el paso de interferones produciría un efecto directo en el *locus ceruleus* con lo que se produce alteración en la conciencia, y el factor de necrosis tumoral y otras citoquinas en el hipotálamo son responsables de las alteraciones en la regulación térmica de los pacientes con sepsis (26,27).

Otros investigadores han informado elevación en los niveles de fenilalanina en LCR comparado con los pacientes con encefalopatía hepática que los mantienen normales (19); de igual forma Sprung encuentra que los niveles de fenilalanina del LCR en pacientes con sepsis que presentan alteración en el nivel de la conciencia están elevados, comparado con pacientes con sepsis que no presentan alteración de la conciencia; sin embargo, estos hallazgos no se han podido reproducir plenamente por lo que el papel de dicho aminoácido en la génesis de la ES permanece incierta (19, 27).

Es de anotar que aunque la alteración en el flujo sanguíneo cerebral (FSC) es posterior al inicio de los síntomas de la ES, la relación con hipoxia – isquemia puede contribuir al daño neuronal en la sepsis (28).

En resumen, la encefalopatía es una frecuente complicación asociada a sepsis que contribuye a que la evolución del paciente sea tórpida y en ocasiones es causante de aumento en la mortalidad de dichos pacientes.

ENCEFALOPATÍA HIPÓXICO-ISQUÉMICA (EHI)

Desde el momento en que Barcroft en 1920 plantea utilizar los términos anoxia e "histotoxicidad" para significar el daño neuronal secundario a la falta o ausencia de O_2 (29), mucho se ha progresado en el entendimiento de esta consecuencia que puede tener múltiples causas aunque usualmente se ha relacionado con el paro cardiorrespiratorio; sin embargo, cualquier condición que afecta o altere el suministro de O_2 a la neurona podrá generar este tipo de encefalopatía.

Como se sabe el cerebro utiliza el O_2 para metabolizar la glucosa y consume 3.5 ml/100 gr/min, y tasas metabólicas inferiores a 2 ml son incompatibles para mantener el nivel de conciencia con lo que las células más vulnerables como las CA1 del hipocampo y las células de Purkinje en el cerebelo sufren un daño aún con disminuciones moderadas de O_2 (30).

Esta falta de O₂ es clasificada por algunos autores en tres grupos:

- Anoxia anóxica: hace referencia a un bajo contenido sanguíneo de O₂.
- Anoxia anémica: hace referencia a un bajo contenido sanguíneo de O₂ por niveles bajos de hemoglobina.
- Anoxia isquemia: hace referencia a estados de "bajo flujo" por aumento en la resistencia vascular cerebral o por alteración cardiopulmonar (30).

Recientemente Miyamoto y Auer presentan un modelo animal de hipoxia, isquemia e hiperoxia y plantean que realmente no se conoce el verdadero significado de la hipoxia aislada sobre el tejido neuronal, y es así como en su modelo comparan unas ratas sometidas a hipoxia pura controlando la perfusión cerebral sin que existiera ningún tipo de isquemia y observan que estas ratas no mostraron daño neuronal; pero cuando las ratas fueron sometidas a isquemia mediante oclusión de la arteria cerebral media, cualquier grado de hipoxia por leve que fuera, desencadenó un gran daño neuronal; de igual forma cuando las ratas sometidas a isquemia fueron tratadas con hiperoxia se observó una limitación en el tamaño del área con daño neuronal. Las conclusiones de estos investigadores en su modelo animal hacen referencia a que la hipoxia por sí misma, sin isquemia no produce daño neuronal evidente, pero cualquier grado de hipoxia en los casos de isquemia asociada, conllevará a una extensión del área necrótica (31).

Una de las principales características del SDRA es la hipoxemia arterial refractaria al tratamiento con lo que la tasa metabólica neuronal se ve comprometida y así el riesgo de anoxia anóxica aumenta (4); se ha planteado que el daño neuronal sea mediado por un fenómeno apoptótico disparado por la actividad del óxido nítrico, que induce la muerte celular programada con influencia de la neurotoxicidad por glutamato (31, 32). Sin embargo, no se conoce exactamente que un solo mecanismo sea el responsable del daño anóxico neuronal en el SDRA, ya que una confluencia de fenómenos como sepsis, anemia, isquemia e hipoxemia serán responsables de dicha alteración.

Por tanto se debe reconocer en qué momento, a pesar del manejo intensivo que recibe el paciente, existe compromiso neurológico por EHI ya que éste

es paralelo al pronóstico final del paciente con SDRA, en quienes la mortalidad puede llegar al 40% en la primera semana usualmente atribuible a la sepsis o a disfunción multiorgánica (4).

Igualmente se ha analizado con detalle en una corta serie de pacientes los hallazgos secuenciales de Resonancia Magnética (RM) cerebral posterior a EHI y se encuentran múltiples lesiones hiperintensas parieto-occipitales bilaterales que indican una necrosis laminar cortical progresiva incluso hasta llegar, en la fase crónica a un patrón de hiperintensidad de la sustancia blanca bilateral (30) y de acuerdo a los hallazgos de RM temprana en pacientes con EHI como lo informa Chalela, se plantea que existe una Mielinopatía aguda secundaria a la anoxia cerebral difusa, a la alteración en la perfusión cerebral, e incluso a ambos mecanismos en relación a una falla energética mitocondrial que conlleva a la disfunción iónica y al edema citotóxico (33); incluso algunas otras alteraciones como hipoglicemia, hiponatremia y crisis epilépticas son capaces de reducir los coeficientes de difusión en la RM lo cual se traducirá en hiperintensidades periventriculares, en el núcleo lenticular y centros semioviales que pueden sustentar la presencia de cambios morfológicos por anoxia o hipoxia cerebral difusa (34); estos datos muy recientemente publicados probablemente requieren un mayor análisis.

Otros tipos de encefalopatía en especial por alteraciones metabólicas o hidroelectrolíticas se escapan del propósito de la presente revisión.

CONSECUENCIAS NEUROLÓGICAS DEL SDRA A LARGO PLAZO

Zilderberg en 1998 encuentra como predictor de mortalidad en la UCI entre otros el hecho de tener como etiología del SDRA la broncoaspiración y ser mayor de 65 años, condiciones muy frecuentes en el paciente neurológico (9); de aquellos que sobreviven el promedio de permanencia en ventilación mecánica puede ser de 2-4 semanas (35, 36), y los que egresan del hospital pueden tener una disfunción respiratoria permanente con una reducción de la calidad de vida (37, 38).

Otro tema de interés corresponde a las secuelas neurológicas residuales en los pacientes que sobreviven al SDRA; sólo hasta 1997 se publican algunos informes acerca de la calidad de vida en los sobrevivientes, y Alexander describe en 1998 el caso de un

paciente que posterior a una lesión de tipo hipóxico isquémico desarrolló una alteración parcialmente reversible en la memoria semántica (39).

En 1999 Ramona Hopkins publica un artículo sobre las consecuencias neuropsicológicas un año después de sobrevivir a un SDRA e informa el seguimiento a un año de 55 personas sin alteración neurológica previa, cuya etiología fue: Sepsis: 24 - Neumonía: 13 - Aspiración: 5 - Pancreatitis: 4, con un promedio de edad de 45 años. Evalúa el estado cognoscitivo al egreso hospitalario, y lo compara al año de evolución; encuentra que la discapacidad en las actividades de la vida cotidiana fue severa en el 100% de los pacientes con un puntaje en la escala de Rankin de 3.5 al egreso; un año después el puntaje mejoró con significancia a 0.5; de igual forma al egreso el 100% tenían alteraciones en atención, concentración, memoria y pérdida global de la función cognoscitiva que logró correlacionar con un mayor grado de desaturación al medir constantemente los niveles de pulsoximetría < 90%, < 85% y < 80%; un año después hubo mejoría en la función cognoscitiva en forma global, pero el 78% evidenció una alteración en al menos un área de memoria, atención o concentración; además el 48% de los pacientes experimentaron una disminución en la velocidad de los procesamientos mentales (bradipsiquia) evidenciado en el Trail Making Test y en la prueba de símbolos digitales; los índices generales de memoria, concentración y la habilidad visoespacial estuvieron más comprometidas en el grupo en el cual la PaO₂ de acuerdo a la medición constante de la saturación fue < 90% lo cual fue significativo; no informan diferencias en cuanto al puntaje de APACHE < 0 > 17 al ingreso (40).

En la evaluación del SIP (perfil de impacto de la enfermedad sobre la vida) el 100% presentó un puntaje de 8 (con un normal de 0) lo que indica que el impacto emocional y en la percepción global de su estado de salud fue muy pobre; el funcionamiento físico medido mediante una escala de 1 a 100 puntos al egreso puntuó 20/100, un año después 60/100 comparado con controles normales que puntuaron 90/100. El seguimiento emocional al año no evidenció niveles de depresión o ansiedad, ni cambios en la personalidad medidos por el MMPI (40).

En resumen este grupo de investigadores encuentra que un año después de haber sufrido un SDRA, el 78% de los sobrevivientes presentaron alteraciones en memoria, concentración y atención; el 48% tuvo una bradipsiquia moderada, y el 30% tuvieron un deterioro cognoscitivo global. Esto significa que los sobrevivientes de SDRA tienen dificultades en evocar

recuerdos, aprender nueva información, y lentitud para seguir y cumplir instrucciones especialmente cuando se les da varias órdenes al mismo tiempo; se plantea que el grado de desaturación de O₂ que fue medido constantemente (85-90% 122h, 80-85% 13h, <80% 1h) sea responsable para la aparición de dichas complicaciones.

De otro lado la medición de la calidad de vida en pacientes sobrevivientes de SDRA ha sido evaluada por Weinert y colaboradores, quien en 1997 informa que dichos pacientes experimentan una disminución en la calidad de vida comparados con la población general principalmente en el área de funcionamiento físico y social; de 24 pacientes evaluados, el 43% informó limitaciones significativas y el 39% no tuvo limitaciones o fueron mínimas, y además el 43% tuvieron síntomas depresivos asociados (41).

Davidson en 1999 encuentra que la calidad de vida de 73 sobrevivientes de SDRA tiene una reducción significativa comparada con la de un grupo control que también estuvo en la UCI, principalmente en el funcionamiento físico y en lo relacionado con el desempeño pulmonar (38).

CONCLUSIONES

El SDRA constituye una de las principales complicaciones pulmonares de diferentes patologías de origen médico o quirúrgico, que conllevará a una disfunción severa en la oxigenación del paciente y que puede generar una alta mortalidad. Desde el punto de vista neurológico es infrecuente que una enfermedad del Sistema Nervioso Central sea directamente la causante del síndrome pero el paciente con lesión cerebral tiene todos los factores indirectos predisponentes para facilitar el SDRA como lo es la alteración de la conciencia que facilite broncoaspiración, el trastorno deglutorio persistente que de igual forma predispone a microaspiración continuada o la complicación infecciosa de tipo neumónico que sea el inicio de un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica de tipo séptico; tal vez el trauma craneoencefálico como condición neuroquirúrgica es el que con mayor frecuencia genera SDRA. El cerebro puede responder a la alteración hipoxémica por sí misma con una disfunción de tipo hipóxico - isquémico que se manifiesta con alteración encefalopática, incluso con repercusión directa sobre la sustancia blanca subcortical lo cual se puede evaluar con Resonancia Magnética cerebral que logra sustentar la correlación entre desaturación persistente, síntomas confusionales con alteración de la conciencia, que con dichas lesiones de sustancia

blanca permitirán evaluar con más detalle la función neurológica residual en los sobrevivientes; además el mismo proceso séptico sistémico genera una respuesta encefalopática difusa con una respuesta inflamatoria localizada neuronal mediada por citoquinas que produce edema cerebral citotóxico y disfunción neurológica grave. Por tanto la Encefalopatía Séptica y la Encefalopatía Hipóxico-Isquémica constituyen las consecuencias neurológicas más temidas en el paciente con SDRA.

Finalmente, la evaluación del funcionamiento cognoscitivo en forma detallada en los sobrevivientes del síndrome permitirá dar luces al análisis de la calidad de vida residual en dichos pacientes, para poder dirimir el paradigma entre el avance tecnológico en la unidad de cuidado intensivo que se traduce en salvar vidas de personas que tendrán limitaciones neurológicas, neuropsicológicas, físicas y pulmonares muy serias que sólo harán que la calidad de vida de los sobrevivientes sea muy pobre.

BIBLIOGRAFÍA

- Bleck TP. Neurologic complications of critical medical illnesses. En: Ropper A. Neurological and Neurosurgical intensive care. Third edition. New York. Raven Press. 1993: 193-194.
- Isensee LM, Weiner LJ, Hart RG. Neurologic disorders in a medical intensive care unit: a prospective survey. *J Critical Care* 1989; 4: 208-210.
- Bleck TP, Smith MC. Neurologic complications of critical medical illnesses. *Crit Care Med* 1993;21: 98-103.
- Ware L, Matthay M. The acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2000; 342:1334 -1349.
- Hudson LD, Anardi D, Maunder RJ. Clinical risk for development of the acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 293-301.
- Roupie E; Lepage E; Wysocki M. Prevalence, etiologies and outcome of the acute respiratory distress syndrome among hypoxemic ventilated patients. *Intensive Care Med* 1999; 25: 920-929.
- Tasker RC, Peters MJ. Combined lung injury, meningitis and cerebral edema:How permissive can hypercapnia be?. *Intensive Care Med* 1998; 24: 616-619.
- Borel CO, Tilford C. Diaphragmatic performance during recovery from acute ventilatory failure in Guillain Barre syndrome and myasthenia gravis. *Chest* 1991; 99: 444-451.
- Zilberberg MD, Epstein SK. Acute lung injury in the medical ICU: comorbid conditions, age, etiology, and hospital outcome. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 1159-1164.
- Adams R, Victor M, Ropper A. Principles of Neurology. Sixth edition. New York. McGraw-Hill. 1997; 777- 779.
- National Stroke Association. Clinical updates Vol. 8 May 2000.
- Widjicks EF, Borel CO. Respiratory management in acute neurologic illness. *Neurology* 1998; 50: 11-20.
- Widjicks EF, Scott JP. Causes and outcome of mechanical ventilation in patients with hemispheric ischemic stroke. *Mayo Clin Proc* 1997; 72: 210-213.
- Meyer SA, Fink ME, Homma S. Cardiac injury associated with neurogenic pulmonary edema following subarachnoid hemorrhage. *Neurology* 1994; 44:815-820.
- Ropper A. Critical care of Guillain Barre syndrome. En: Ropper A. Neurological and Neurosurgical intensive care. Third edition. New York. Raven Press. 1993: 363-365.
- Muizelaar JP, Van der Poel HJ, Li ZC. Pial arteriolar vessel diameter and CO2 reactivity during prolonged hyperventilation in the rabbit. *J Neurosurg* 1988; 69: 923-927.
- Cruz J. An additional therapeutic effect of adequate hyperventilation in severe acute brain trauma: normalization of cerebral glucose uptake. *J Neurosurg* 1995; 82: 379-385.
- Eidelman LA, Putterman D, Putterman C. The spectrum of septic encephalopathy. Definitions, etiologies, and mortalities. *JAMA* 1996; 275:470-473.
- Bleck TP. Neurologic complications of critical medical illnesses. En: Ropper A. Neurological and Neurosurgical intensive care. Third edition. New York. Raven Press. 1993: 195-197.
- Papadopoulos M, Davies C, Moss R. Pathophysiology of septic encephalopathy: A review. *Crit Care Med* 2000; 28: 3019-3024.
- Bolton CF, Young B. The neurologic complications of sepsis. *Ann Neurol* 1993; 33: 94-100.
- Meakins citado por Bolton CF, Young B. The neurologic complications of sepsis. *Ann Neurol* 1993; 33: 94-100.
- Young CB, Bolton CF, Archibald YM. The electroencephalogram in sepsis-associated encephalopathy. *J Clin Neurophysiol* 1992; 9: 145-152.
- Jackson JC, Gilber JJ, Young GB. The encephalopathy of sepsis. *Can J Neurol Sci* 1985; 12: 303-307 (ABS).
- Estrada RV, Moreno J, Martinez E. Pancreatic encephalopa-

- thy. *Acta Neurol Scand* 1979; 59: 135-139.
26. Denker BM, Nigam SK. Molecular structure and assembly of the tight junction. *Am J Physiol* 1998; 43: 1-9 (ABS).
27. Sprung PL, Peduzzi PN. Impact of encephalopathy on mortality in the sepsis syndrome. *Crit Care Med* 1990; 18:801-806.
28. Wheeler A, Bernard G. Treating patients with severe sepsis. *N Engl J Med* 1999; 340: 207-214.
29. Maisee K. Hypoxic ischemic encephalopathy. In: Gilman S. *Neurolink*. First Ed. Boston. Arbor Press. 2001. Cita de Bancroft. Anoxemia. *Lancet* 1920;2: 485.
30. Maisee K. Hypoxic ischemic encephalopathy. In: Gilman S. *Neurolink*. First Ed. Boston. Arbor Press. 2001.
31. Miyamoto O, Auer RN. Hypoxia, hyperoxia, ischemia and brain necrosis. *Neurology* 2000; 54: 362-371.
32. Drier M, Bursztajn S. DNA strand breaks induced by sustained glutamate excitotoxicity in primary neuronal cultures. *J Neurosci* 1996; 16: 2238-2250 (ABS).
33. Chalela J, Wolf R, Maldjian J. MRI identification of early white matter injury in anoxic-ischemic encephalopathy. *Neurology* 2001; 56:481-485.
34. Arbelaez A, Castillo M. Diffusion-weighted imaging of global cerebral anoxia. *AJNR* 1999; 20: 999-1007.
35. International consensus conferences in intensive care medicine: Ventilator-associated lung injury in ARDS. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 2118-2124.
36. ARDS Support Center Inc. Understanding ARDS. www.ards.org.
37. McHugh LG, Milberg JA. Recovery function in survivors of the acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 90-94.
38. Davidson T, Caldwell E, Curtis R, Hudson L. Reduced quality of life in survivors of acute respiratory distress syndrome compared with critically ill control patients. *JAMA* 1999; 281: 354-360.
39. Alexander MP. Specific semantic memory loss after hypoxic-ischemic injury. *Neurology* 1997; 48: 165-173.
40. Hopkins R, Weaver L, Pope D. Neuropsychological sequelae and impaired health status in survivors of severe acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 50-56.
41. Weinert C, Gross C, Kangas J. Health-related quality of life after acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 1120-1128.

Early treatment of stage II sarcoidosis improves 5-years pulmonary function

Chest 2002; 121:24-31

Natalia Londoño Palacio*; Luis Fernando Giraldo**.

Autores

Anne Pietinalho, Pentti Tukiainen, Tari Haahtela, Tore Persson, Olof Selroos, and The Finnish Pulmonary Sarcoidosis Study Group.

Helsinki, Finlandia. Financiado por Astra Zeneca, Lund, Suecia.

Comentado por Dr. Albert Miller, director de neumología, Saint Vicent Catholic Medical Centres, Brooklyn Queens Region en Chest 2002, 121: 3-5.

Objetivo del estudio

Evaluar el pronóstico a cinco años de pacientes con diagnóstico menor de tres meses de sarcoidosis pulmonar estados I y II con tratamiento temprano con corticosteroides orales por tres meses seguido de corticoides inhalados (Budesonida) por 15 meses.

Diseño de estudio

Estudio clínico, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo.

Dos fases: Tratamiento por 18 meses (corticoide oral por tres meses seguido de corticoide inhalado (Budesonida) por 15 meses versus placebo. Publicado en **Chest 1999; 116:424-431**. Oral pred-nisolone followed by inhaled budesonide in newly diagnosed pulmonary sarcoidosis: a double-blind, placebo-controlled multicenter study.

Otra fase de seguimiento durante cinco años con tratamiento abierto a necesidad. Controles a los 24, 36, 48 y 60 meses, con Rx tórax, VEF₁, CVF, DLCO, ACE sérico, calcio sérico y urinario.

Métodos

Primera fase (18 meses de tratamiento): 189 pacientes mayores de 18 años con diagnóstico menor de tres meses de sarcoidosis pulmonar. 35 pacientes no completaron los 18 meses de tratamiento.

Segunda fase: inició con 154 pacientes de los cuales cinco no completaron el seguimiento.

Resultados

No hubo diferencias estadísticamente significativas en Rx tórax, CVF, DLCO, ACE sérico, calcio sérico ni urinario en los dos grupos estudiados (corticosteroides y placebo) en pacientes en estado I de Sarcoidosis.

En los pacientes en estado II (III) el grupo tratado con corticosteroides tuvo un aumento promedio en la CVF de 0.33L a los 18 meses, el cual se mantuvo a los cinco años. En el grupo placebo no hubo cambios. Respecto a la DLCO se observó aumento en el grupo tratado con corticosteroides mientras que en el grupo placebo se determinó disminución (Tabla 1).

Tabla 1.

	Inicio	Inicio	18 meses	18 meses	5 años	5 años
	Corticost	Placebo	Corticost	Placebo	Corticost	Placebo
CVF (L)	4.48(0.88) (DE)	4.07	4.83(0.98) p=0.018	3.93	4.70(0.98) p=0.024	4.10
DLCO (mmol/min/kPa)	9.17(1.71)	8.65	10.05(1.93) p=0.034	8.50	9.73(2.38) p=0.028	8.45

* Internista - Neumóloga. Universidad de La Sabana.

** Internista - Neumólogo. Clínica Universitaria Teletón.

Durante la fase de seguimiento, del grupo que recibió corticosteroides, nueve pacientes discontinuaron el tratamiento y dos pacientes presentaron recaída a los cuales fue necesario reiniciarles tratamiento corticosteroide. Del grupo placebo, ninguno discontinuó el tratamiento pero a 16 pacientes que tuvieron recaída hubo que darles tratamiento con corticosteroides.

No hubo eventos adversos reportados durante la fase de seguimiento.

Conclusiones del estudio

Dado que en pacientes con sarcoidosis estado I no se logró demostrar cambios, se recomienda seguimiento clínico hasta documentar remisión espontánea o paso a otro estado.

En pacientes en estado II (III) de sarcoidosis, el inicio temprano de corticosteroides orales seguido de inhalados conlleva a mejoría en las pruebas de función pulmonar (CVF – DLCO).

Discusión

Múltiples estudios soportan el uso de corticosteroides, tanto sistémicos como inhalados bajo los siguientes argumentos: alivio de síntomas respiratorios, mejoría de la función pulmonar y de las anomalías en Rx tórax. Se ha sugerido que el tratamiento con corticosteroides influye celular y bioquímicamente sobre los mecanismos

inmunopatogénicos de la enfermedad. Esto también es soportado por la confirmación de recaídas luego de la discontinuación del tratamiento corticosteroide. Otros autores han demostrado beneficios de los corticosteroides bajo la premisa de que el objetivo de tratar pacientes con sarcoidosis debe ser retrasar la aparición de fibrosis pulmonar, así tengan o no síntomas. Otros estudios no han podido demostrar diferencias en la función pulmonar y los hallazgos radiológicos en pacientes con y sin tratamiento. Es así como algunos autores **Am J Respir Crit Care Med 1994; 149: 893-898** concluyen que el uso de corticosteroides se deberá restringir al alivio de síntomas. El origen de las discrepancias al respecto puede ser las diferencias metodológicas de los diferentes protocolos de estudios.

En un metaanálisis publicado en **JAMA 2002; 287:1301-1307**, realizado luego de la búsqueda sistemática de todas las publicaciones indexadas en MEDLINE, EMBASE, CINAHL, se encontró que los corticosteroides sistémicos mejoraban las alteraciones en la Rx tórax, CVF, DLCO, y concluyen que dado que los estudios con corticosteroides inhalados incluyen un pequeño número de pacientes mostrando resultados inconsistentes, es imposible sacar conclusiones definitivas sobre ellos.

Este artículo constituye la primera evidencia de peso, demostrando que el tratamiento de pacientes con sarcoidosis II, a base de corticosteroides orales seguidos por inhalados, produce una mejoría funcional respiratoria, sin producir eventos adversos de importancia.

The sarcoidosis health questionnaire. A new measure of health-related quality of life

Am J Respir Crit Care Med 2003; 168: 323-329

Autores

Christopher E. Cox, James F. Donohue, Cynthia D. Brown, Yash P. Kataria, Marc A. Judson. University of North Carolina, East Carolina University and Medical University of South Carolina.

Objetivos

Crear una herramienta de medición de calidad de vida particular para pacientes con sarcoidosis, acogiéndose a las normas generales para el desarrollo y validación de cuestionarios.

Diseño del estudio

Dos partes:

1. Creación del cuestionario SHQ (Sarcoidosis Health Questionnaire): a partir de entrevistas con 107 pacientes, revisión de la literatura y discusión con expertos de sarcoidosis se creó un cuestionario con 151 puntos. Usando metodología de impacto clínico y las respuestas del cuestionario de 149 pacientes, se logró reducir el número de puntos a 29, con tres dominios: funcionalidad diaria, física y emocional. Se ponderaron cada uno de los puntos.

2. Validación del cuestionario: se aplicó el cuestionario a 111 pacientes encontrándose buena validez de apariencia, de contenido, de criterio y de constructo basado en la comparación con otras herramientas de medición de calidad de vida.

Conclusiones del estudio

Se presenta el primer cuestionario validado de medición de calidad de vida específico para pacientes

con diagnóstico de sarcoidosis (SHQ) el cual ha demostrado confiabilidad y validez. Los autores sugieren que este instrumento de evaluación puede ser usado en la realización de estudios clínicos con el fin de medir el impacto que tenga algún tipo de intervención sobre la satisfacción del paciente con su vida.

Dentro de las ventajas que se exponen de este cuestionario están: que es corto, por tanto rápido de diligenciar (aproximadamente 10 minutos); no requiere supervisión, puede ser respondido por el paciente solo; la puntuación es fácil de obtener; es sensible en la detección de compromiso sistémico en sarcoidosis; incluye solamente puntos que pacientes con sarcoidosis consideraron importantes.

Sin embargo, es necesario esperar a ver los resultados con el tiempo a medida que se utiliza. Para el uso en otros países y otros idiomas se requieren nuevas validaciones.

Serum soluble interleukin-2 receptor measurement in patients with sarcoidosis. A clinical evaluation

Chest 2003; 124:186-195

Autores

Jan C. Grutters, Jean-marc Fellrath, Leontine Mulder, Rob Janssen, Jules M. M. Van Den Bosch, Heleen Van Velzen-blad.

Sint Antonius Hospital, Nieuwegein, Holanda. Lausanne, Suiza.

Objetivo del estudio

Determinar el valor clínico de la medición del nivel sérico del receptor soluble de interleuquina 2 (sIL-2R). Comparar diferentes marcadores de actividad de sarcoidosis con niveles séricos de sIL-2R. Determinar el valor de este receptor como índice de severidad de sarcoidosis al momento de hacer el diagnóstico y como índice predictor de severidad de enfermedad crónica. Determinar el valor clínico de la toma de una segunda muestra de sIL-2R.

Diseño de estudio

Estudio observacional descriptivo, de corte transversal, retrospectivo.

Métodos

Se tomaron al azar 47 pacientes con diagnóstico clínico e histopatológico de sarcoidosis en el hospital de referencia holandés. Todos los pacientes tenían actividad de la enfermedad definidas por reciente inicio o exacerbación de tos o disnea; síntomas sistémicos compatibles (fiebre, artralgias, compromiso de piel y ojos; reciente desarrollo de anomalías radiográficas; aumento del conteo de linfocitos T en BAL; nivel sérico de enzima convertidora de angiotensina elevado. Ninguno había recibido tratamiento con corticosteroides en los tres meses anteriores.

El criterio histopatológico para el diagnóstico de sarcoidosis fue la presencia de granulomas no caseificantes excluyéndose enfermedades granulomatosas de causa conocida.

A todos los pacientes se les clasificó, según los hallazgos radiológicos. Se les practicó pruebas de función pulmonar, BAL de lóbulo medio, ECA sérica, exámenes de sangre de rutina. Los niveles séricos de sIL-2R se determinaban por ELISA.

Resultados

Se encontró correlación positiva de sIL-2R con la presencia de linfocitosis T CD4 en BAL ($r = 0.53$ $p < 0.001$), así como en la relación CD4/CD8 en BAL ($r = 0.45$ $p = 0.002$). Pacientes con compromiso pulmonar únicamente, tuvieron niveles séricos de sIL-2R significativamente más bajos que aquellos con eritema nodoso quienes tuvieron niveles intermedios; los niveles más altos los tuvieron pacientes con compromiso extrapulmonar diferente a eritema nodoso. Todos estos valores aportaron resultados estadísticamente significativos. No se encontró correlación entre los niveles de sIL-2R y ECA sérica ($r = 0.20$ $p = 0.21$), recuento de CD8 en sangre ni en BAL.

No se encontró correlación entre compromiso de la función pulmonar ni radiológico con los niveles de sIL-2R ni de ECA sérica. Tampoco se encontró relación entre sIL-2 y respuesta al tratamiento.

Conclusiones del estudio

¿What is sarcoidosis?

Chest 2003; 124:367-371

Autor

Jerome M. Reich

Comentado por el Dr. Marc A. Judson en Chest 2003; 124: 6-8.

Diseño

Opinión de expertos.

El autor del editorial hace referencia a casos reales de algunos de sus pacientes quienes le preguntan

La asociación entre nivel sérico de sIL-2 y el grado de alveolitis linfocitaria en sarcoidosis puede llevarlo a ser considerado marcador biológico de la enfermedad. Al determinarse que pacientes con compromiso extrapulmonar tienen niveles más elevados que los que tienen sarcoidosis pulmonar, sIL-2R se plantea la hipótesis de su uso como marcador de severidad de sarcoidosis especialmente en pacientes sin evidencia de alveolitis de gran intensidad. No se encontró que los niveles de una segunda muestra de sIL-2 tuvieran correlación con cambios radiológicos.

Discusión

La explicación fisiopatológica de estos resultados puede basarse en la compartimentalización de los linfocitos T CD4 en los alvéolos pulmonares (alveolitis linfocítica) con lo cual se reduce su nivel en sangre periférica.

La debilidad de este estudio es que es retrospectivo, se necesitan estudios prospectivos para validar los resultados, los cuales de por sí son intermedios. Los autores opinan que la interpretación de los niveles séricos de sIL-2R en pacientes con sarcoidosis deben ser interpretados a la luz de los hallazgos clínicos, radiológicos y del BAL.

cuál pudo haber sido la causa de su enfermedad con la usual pregunta que talvez todos hemos recibido acerca de si tiene relación con el antecedente de exposición ocupacional a diferentes sustancias. El autor dice que él les responde a los pacientes que a pesar de que la etiología de la sarcoidosis aún permanece desconocida, no hay evidencia de que sea por exposición específica a alguna sustancia. Determina que hasta el momento la aparición de sarcoidosis requiere al menos de tres eventos a saber:

- Exposición a un antígeno.
- Inmunidad celular adquirida dirigida contra el

antígeno mediada por células presentadoras de antígeno y linfocitos T.

- Aparición de células efectoras inmunes que promueven una respuesta inflamatoria no específica.

El Dr. Reich expone el caso de una paciente joven con un cuadro febril, con infiltrados difusos en la radiografía de tórax y anomalías en las pruebas de función hepática. La biopsia hepática reportó granulomas no caseificantes compatibles con sarcoidosis sin evidencia de hongos. Luego de una semana de tratamiento con corticosteroides la paciente desarrolló una histoplasmosis diseminada, respondiendo bien al tratamiento con anfotericina B e Itraconazol. La paciente se ausentó del control por unos años, probablemente por estar asintomática y

reingresa con disnea y evidencia radiológica de sarcoidosis estado IV con un severo patrón restrictivo y una marcada disminución en la DLCO. Al reiniciarse corticosteroides sistémicos se le dio Itraconazol profiláctico y no hubo recaída de la histoplasmosis. Es conocido que histoplasmosis, tuberculosis y neoplasias son capaces de producir una respuesta inflamatoria sistémica con formación de granulomas no caseificantes.

Luego de un amplio análisis sugiere que la sarcoidosis representa una respuesta inmune idiosincrática a una variedad de antígenos y que los granulomas reflejan un anterior déficit de inmunidad celular. También, que en estados tempranos de sarcoidosis el tratamiento con corticosteroides sistémicos puede tener un efecto adverso a largo plazo.

Sildenafil for treatment of fibrosis and pulmonary hypertension: a randomised controlled trial

Lancet 2002; 360:895-900

Autores

Hossein Ardeschir Ghofrani, Ralph Wiedermann, Frank Rose, y cols.

University Hospital, Justus-Liebig-University, Huesen, Germany.

Comentado por el Dr. Reed A. Dweik en Lancet 2002; 360:886-887.

Objetivos

Comparar los efectos agudos del sildenafil, óxido nítrico y epoprostenol en pacientes con hipertensión pulmonar secundaria a fibrosis pulmonar.

Diseño del estudio

Experimento clínico aleatorizado, controlado, análisis intención a tratar.

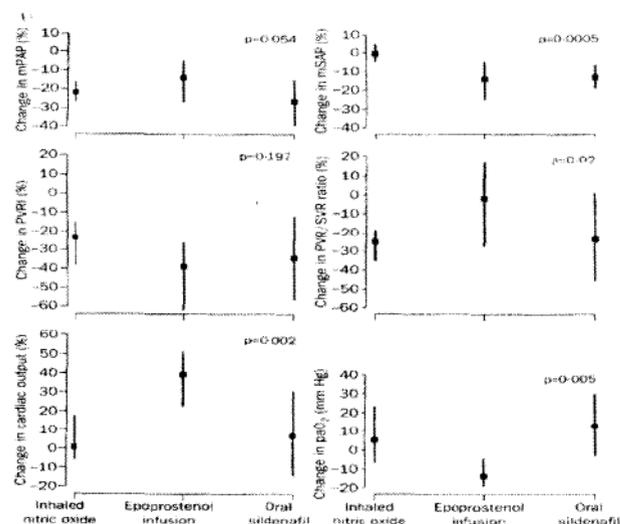
Métodos

Se tomaron 16 pacientes con hipertensión pulmonar severa secundaria a fibrosis pulmonar (7-FPI, 3-

CREST, 2-esclerosis sistémica, 2-silicosis, 2-AEA). Se descartaron otras causas de hipertensión pulmonar como TEP. Se les realizaron mediciones hemodinámicas y V/Q al inicio y al final de la intervención. Durante el procedimiento se les administró oxígeno manteniéndose saturación arterial >88%. Cada uno de los pacientes recibió inicialmente NO inhalado, obteniéndose normalización de la hemodinamia. Luego de regresar los parámetros hemodinámicos a las cifras iniciales, se clasificaron de manera aleatoria los pacientes: ocho recibieron infusión endovenosa de epoprostenol con aumento progresivo de la dosis hasta reducir la PMAP < 70 mm Hg o hasta que aparecieran efectos secundarios y ocho recibieron dosis única de 50 mg de sildenafil oral.

Se parte de la base que el tratamiento vasodilatador (para el manejo de la hipertensión pulmonar) en fibrosis pulmonar, puede llevar a mayor desequilibrio V/Q pulmonar con aumento del cortocircuito pulmonar al aumentar la perfusión de zonas pulmonares más ventiladas. En hipertensión pulmonar secundaria la inhalación de óxido nítrico no resulta ser práctica, se necesita una opción de tratamiento efectivo.

Resultados



Conclusiones

El sildenafil produce una vasodilatación pulmonar selectiva y mejora el intercambio gaseoso en pacientes con fibrosis pulmonar severa e hipertensión pulmonar secundaria (por aumento en la perfusión de las áreas mejor ventiladas).

Raed A. Awelk, en su comentario del artículo (Lancet 2002; 360: 886-887) concluye que en la actualidad, sildenafil es la mejor opción oral disponible como vasodilatador pulmonar selectivo, pero que las investigaciones continúan.

Transforming grow factor B1 gen polymorphisms are associated with disease progression in idiopathic pulmonary fibrosis

Am J Respir Crit Care Med 2003; 168: 431-435.

Comentado por Moira K.B. White. Am J Respir Crit Care Med 2003; 168: 411

Autores

Antoni Xaubet, Alejandra Marin-Arguedas, Sergio Lario y cols.

Barcelona, Madrid, Badalona, Sevilla.

Comentado por Moira K.B. Whyte, University of Sheffield, United Kingdom.

Objetivos

Investigar la asociación entre polimorfismos del gen TGF-B1 en los codones 10 y 25 y la susceptibilidad de desarrollar FPI y la progresión de la enfermedad.

Diseño del estudio

Observacional analítico, casos y controles.

Métodos

Se compararon 140 sujetos sanos (controles) con 128 pacientes con Fibrosis Pulmonar Idiopática (FPI) sin tratamiento, de los cuales se logró seguimiento a 30 meses de 110 pacientes.

Resultados

Se encontró una diferencia significativa entre cambios en $D(A-a)O_2$ durante el seguimiento de pacientes con el Pro alelo en codón 10 comparado con los que no tenían este alelo. Lo mismo en los cambios de CVF. En el análisis univariable, la presencia de genotipos Leu/Pro y Pro/Pro en codón 10 fue asociada significativamente con un aumento en la $D(A-a)O_2$ durante el seguimiento y la presencia de Pro alelo en codón 10 se correlacionó significativamente con el aumento en la $D(A-a)O_2$. El análisis multivariable arrojó una asociación significativa en la presencia de genotipos Leu/Pro y Pro/Pro con el aumento de la $D(A-a)O_2$. (Tabla 1).

Tabla 1.

	Pro +	Pro -	Valor de p
Pacientes, n	70	40	
CVF (%)	-0.60± 1.36	-0.11± 1.43	0.053
DLCO (%)	-1.05± 2.49	-0.76± 1.37	No significativo
D(A-a)O ₂ (mm Hg)	0.42± 0.68	-0.17± 0.81	0.002

Discusión

Esta es la primera evidencia de que el gen TGF-B1 es un determinante potencial en la progresión de la FPI. Surge la hipótesis de que sea un marcador biológico de actividad de la enfermedad, permitiendo la identificación de pacientes con rápida progresión de la FPI que podrían beneficiarse de terapia anticitoquinas o trasplante pulmonar temprano, sin embargo, se requiere más investigación al respecto. Una deficiencia importante del estudio fue la ausencia de medición sérica de TGF-B1 en sangre (solo en pulmón).

Conclusiones

Los hallazgos sugieren que el polimorfismo del gen TGF-B1 en codones 10 y 25 no predispone al desarrollo de FPI, pero sí afecta la progresión de la enfermedad.

El codón 10 Pro allele fue asociado con más rápido deterioro de la función pulmonar, con aumento significativo de la D(A-a)O₂ lo que refleja un empeoramiento del intercambio gaseoso, sin embargo, no se evidenció reducción significativa de CVF ni DLCO.

The role of gastroesophageal reflux in idiopathic pulmonary fibrosis

Am J Med. 2003; 115 (3A): 60S-64S.

Autor

Ganesh Raghu

Diseño

Opinión de experto.

El autor nos habla de la alta prevalencia que se ha encontrado de RGE en pacientes con fibrosis pulmonar idiopática en comparación con sujetos normales y pacientes con otro tipo de enfermedad intersticial pulmonar de causa conocida. Hace un recuento histórico, histológico y hace referencia de publicaciones anteriores en las que se ha evaluado y demostrado esta correlación. De manera especial describe el estudio del Dr. Tobin publicado en Am J Respir Crit Care Med 1998; 158:1804-1808 en el que se concluye que

personas con Fibrosis Pulmonar Idiopática tienen mayor prevalencia de exposición aumentada de ácido en el esófago lo que les produce reflujo gastroesofágico usualmente asintomático. El reflujo gastroesofágico en estos pacientes ocurre durante la noche y se extiende al esófago proximal.

Discusión

Nos parece importante hacer anotación de este artículo ya que puede generar protocolos de investigación en nuestro medio, además partiendo de este análisis que hace el Dr. Raghu, podemos ser más agresivos en la búsqueda y tratamiento de RGE en pacientes con Fibrosis Pulmonar Idiopática.

Thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor and protein C inhibitor in interstitial lung disease

Am J Respir Crit Care 2003; 167: 1687-1694

Autores

Hajime Fujimoto, Esteban Cesar Gabazza, Osamu Hataji, Hisamichi Yuda, Y Cols.

Mie University School of Medicine, Japón.

Nota editorial

To clot or not to clot, that is the question in pulmonary fibrosis. Robert M. Strieter, Los Angeles, California en Am J Respir Crit Care 2003; 167: 1589-1590.

Introducción

La activación intraalveolar del sistema de coagulación debido a la función fibrinolítica disminuida juega un papel crítico en la patogénesis de la Enfermedad Pulmonar Intersticial Difusa (EPID). Durante algunas enfermedades pulmonares agudas y crónicas de tipo inflamatorio, la fibrina se acumula en el tejido pulmonar. Se ha demostrado en estudios previos una reducción de la actividad fibrinolítica en el BAL de pacientes con SDRA, FPI y sarcoidosis. Recientemente un potente inhibidor de la fibrinólisis, Thrombin-Activatable Fibrinolysis Inhibitor (TAFI) o carboxypeptidase U ha sido aislado de plasma humano. TAFI es una glicoproteína de 58D sintetizada en el hígado, que puede ser activada por la trombina, el complejo trombina-trombomodulina, la plasmina a carboxipeptidasa B que inhibe la fibrinólisis. Este proceso puede ser modulado por el Inhibidor de Proteína C (PCI) que igualmente inhibe la fibrinólisis.

Objetivo del estudio

Evaluar los niveles de TAFI (Factor Inhibidor Activable de Trombina) y PCI (inhibidor de proteína C) en lavado broncoalveolar de pacientes con Fibrosis Pulmonar Idiopática.

Diseño del estudio

Estudio observacional descriptivo, de corte transversal.

Métodos

Se midieron los niveles en BAL de llingula o lóbulo medio de dos inhibidores de la fibrinólisis: TAFI (factor inhibidor activable de trombina) y PCI (inhibidor de proteína C) en 82 pacientes con EPID y ocho pacientes voluntarios normales.

Resultados

En los pacientes con EPID, los niveles de estas dos sustancias fueron significativamente más altos que en los normales y se correlacionaron inversamente con la actividad fibrinolítica de los pacientes. Los niveles de TAFI se correlacionaron significativamente con los de proteínas totales ($r = 0.4$ $p < 0.0001$) comparado con los controles. Los niveles de TAFI se correlacionaron significativamente con los de inhibidor de proteína C ($r = 0.7$ $p = 0.0001$), complejo trombina-antitrombina (TAT) ($r = 0.4$ $p < 0.0005$) comparado con los controles. TAFI se correlacionó también con marcadores de la síntesis de colágeno en el BAL de todos los pacientes con FPI, sugiriendo la implicación de TAFI en el aumento de formación de colágeno en el pulmón. PCR mostró que macrófagos alveolares aislados de pacientes con EPID, así como líneas celulares del epitelio pulmonar expresaron antígeno inhibidor de fibrinólisis activable por trombina.

Discusión

Se sugiere que TAFI, además de ser producido y sintetizado por el hígado, sea liberado también por células pulmonares. TAFI puede estar implicado en los procesos inflamatorios del alvéolo y en el aumento de activación del sistema de coagulación en pacientes con EPID. TAFI y PCI pueden jugar un importante papel en el mecanismo de hipofibrinólisis intraalveolar asociada con EPID.

Los hallazgos de este estudio y otros soportan la importancia de la activación de la coagulación y que la inhibición de las vías fibrinolíticas están relacionadas con la inflamación y fibrosis en la EPID.

La utilidad de este estudio es la generación de hipótesis que deben ser verificadas en otro tipo de estudios, pero de confirmarse, podríamos pensar que la anticoagulación temprana estaría indicada en EPID.

Se sugiere que TAFI, además de ser producido y sintetizado por el hígado, sea liberado también por

células pulmonares. TAFI puede estar implicado en los procesos inflamatorios del alvéolo y en el aumento de activación del sistema de coagulación en pacientes con EPID, TAFI y PCI pueden jugar un importante papel en el mecanismo de hipofibrinólisis intraalveolar asociada con EPID.

El poder de este tipo de estudios es básicamente la generación de hipótesis que deben ser confirmadas o negadas con otro diseño de estudios, pero de confirmarse, podríamos pensar que la anticoagulación temprana estaría claramente indicada en EPID.