

CASUÍSTICA

UNA PACIENTE CON INSUFICIENCIA RESPIRATORIA

Dr. Sergio Schejter

CASO

Una mujer de 53 años ingresó al servicio de clínica médica en marzo de 2004 con tos seca, escalofríos, cefaleas, astenia y disnea progresiva, que se había hecho de reposo en el momento de la internación. Además se quejaba de mialgias, artralgias y registros térmicos que superaban los 37 °C. Todo esto tenía pocos días de evolución. No antecedentes de exposición ambiental de riesgo. Sus antecedentes personales eran hipertensión arterial, dislipemia, migrañas, apendicectomía, colecistectomía e histerectomía por leiomioma uterino. Hacía 13 años que no fumaba. Medicada con enalapril 10 mg cada 12 hs. En ocasiones recurría para sus jaquecas a un compuesto que contiene ergotamina y dipirona. Trabaja como oficinista.

En el examen físico se veía una paciente taquipneica, obesa, sin signos de inyección conjuntival. Tensión arterial 110/70 mmHg. Frecuencia respiratoria 30 por minuto. Temperatura axilar: 37,7 °C. La auscultación pulmonar sólo revelaba una hipoventilación generalizada sin ruidos agregados. Ruidos cardíacos hipofonéticos. No se auscultaba 3° ni 4° ruido. No había soplo ni frotos. No utilizaba músculos accesorios de la respiración. No había visceromegalias ni adenopatías. El examen neurológico no era relevante. No se observaron dedos en palillo de tambor.

La radiografía de tórax mostraba un infiltrado alveolo intersticial bilateral. Los exámenes de laboratorio figuran en la tabla 1.

Se sospechó una neumonía atípica y se la medicó con ceftriaxona, azitromicina y oxígeno con máscara con reservorio con lo que mejoró su hipoxemia.

Durante los primeros días en internación se mantuvo febril y sin demasiadas variantes en su cuadro respiratorio. Se comenzaron a auscultar algunos ruidos húmedos bibasales y debió continuar con la oxigenoterapia para mantener un grado de saturación aceptable. A consecuencia de esto se le realizó un lavado bronquiolo-alveolar (BAL) que en el examen directo mostró: regular cocos gram positivos y escasos bacilos gram negativos. Abundantes elementos

Tabla 1. Exámenes de laboratorio al ingreso.

Hematocrito (%)	36
Hemoglobina (g/dl)	12,4
Volumen corquicular	88
Plaquetas (por mm ³)	294.000
Glóbulos blancos	11.200
Segmentados (%)	80
Linfocitos (%)	12
Monocitos (%)	5
Glucemia (mg/dl)	103
Creatinina (mg/dl)	100
Sodio (mEq/l)	139
Potasio (mEq/l.)	4,2
Bilirrubina total:	0,57
Alanina aminotransferasa (UI/l)	15
Aspartate aminotransferasa (UI/l)	21
Fosfatasa alcalina (UI/l)	195
Láctico dehidrogenasa (UI/l)	651
Tiempo de protombina (%)	72
Eritrosedimentación (mm)	58
HIV	negativo
Crioglobulinas	negativo
pH	7,49
pO ₂ (mmHg)	43
pCO ₂ (mmHg)	30
Bicarbonato (mEq/l)	23,4
Exceso de base	1,3
Saturación de O ₂ (%)	80

levaduriformes. No había bacilos ácido-alcohol resistentes. Regular cantidad de células faringeadas y leucocitos. No se observan Eosinófilos. El cultivo sólo desarrolló estafilococo epidermidis meticilino resistente. Se lo consideró contaminación del tracto aerodigestivo superior. Negativo para células neoplásicas.

Los hemocultivos realizados fueron negativos lo mismo que los esputos seriados para BAAR.

Un nuevo hepatograma reveló: aspartato amino transferasa 61 UI/l, alanino aminotransferasa: 28 UI/l, fosfatasa alcalina 336 UI/l, gamma glutamil transferasa 104 UI/l, lacticodehidrogenasa 1004, bilirrubina normal, tiempo de protombina 85%. Eritrosedimentación 99 mm.

Una nueva radiografía de tórax mostró un patrón intersticio-alveolar difuso bilateral a predominio de

los campos medio e inferiores y consolidación alveolar múltiple. Una tomografía computada (TC) de tórax mostró múltiples opacidades sugerente de consolidación alveolar, los cuales presentaban distribución a predominio perihiliar, ganglios mediastinales de tamaño normal (menores a 1 cm) (fig. 1). Puede corresponder a distress respiratorio, neumonía atípica (*Mycoplasma?*).

La repetición de las radiografías de tórax y la tomografía no mostraron mejoría. Fue solicitada serología para *Clamidia*, *Leptospira* y *Legionella*. Se agregó tetraciclina a la ceftriaxona sin mejoría del cuadro respiratorio ni de la curva térmica. Un procedimiento diagnóstico se llevó a cabo.

Se realizó una biopsia pulmonar por toracotomía del lóbulo pulmonar superior izquierdo. En la anatomía patológica (fig. 2) se observaron áreas sanas que alternaban con otras con engrosamiento de los tabiques interalveolares a expensas de un incremento del tejido fibroconectivo intersticial con áreas más collagenizadas y zonas con fibroblastos jóvenes en un estroma laxo. Acompañaba un discreto infiltrado inflamatorio linfocítico con hiperplasia del revestimiento alveolar (bronquiolización alveolar), neumonocitos prominentes y focos de histiocitos espumosos intralveolares. Además se observó ligero engrosamiento de las paredes vasculares. Cuadro histológico vinculable con una neumopatía intersticial usual.

Se comenzó con prednisona 60 mg diarios con lo que desaparece el cuadro febril y se logró una lenta mejoría. Al comienzo requirió oxigenoterapia domiciliar y luego fue seguida como paciente ambulatoria. Se le redujo la dosis de corticoides y se le agregó azatioprina. Continuó con paulatina mejoría evidenciada en pruebas funcionales respiratorias no necesitando la oxigenoterapia, manteniendo adecuada saturación de oxígeno en reposo y luego de un esfuerzo físico.

DISCUSIÓN

A la primera conclusión que llegamos con nuestra paciente es que padece una enfermedad pulmonar intersticial con un curso agudo – subagudo. Hay un conjunto amplio de enfermedades que comparten los hallazgos de fibrosis celular y/o inflamación de las paredes de los septos alveolares, lo que llamamos el intersticio pulmonar¹.

Las mismas constituyen enfermedades restrictivas pulmonares, ya que desde el punto de vista funcional está reducida la *compliance* pulmonar. Como muchas enfermedades que tienen un patrón intersticial, comparten una vía final común que es la fibrosis y la panalización.

En el caso que nos ocupa al no existir una enfermedad condicionante estamos ante la presencia de

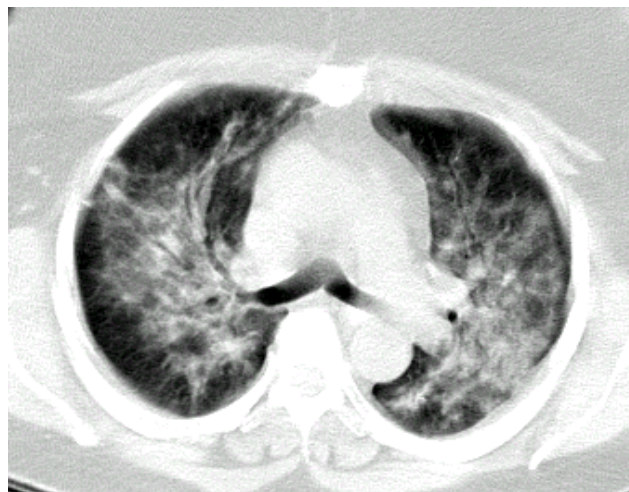


Figura 1. Tomografía de tórax. Infiltrado intersticio-alveolar difuso bilateral a predominio de los campos medio e inferiores.

una fibrosis pulmonar idiopática. Un término equivalente utilizado es el de alveolitis fibrosante criptogénica. Una más precisa definición de estas enfermedades ha sido lograda en base a la TC de alta resolución² y a la biopsia pulmonar en los últimos años.

La patología informa acerca de patrones de injuria pulmonar, y no una enfermedad específica. Así pues la histología muestra lesiones que pueden ser causadas por diversas enfermedades, así como de cau-

Tabla 2. Clasificaciones de neumonía intersticial.

Katzenstein ³	Travis y Col. ⁴
Neumonía intersticial usual (NIU)	NIU / Fibrosis pulmonar idiopática (FPI)
Neumonía intersticial descamativa (NID)/	NID
Enfermedad pulmonar intersticial con bronquiolitis respiratoria	Neumonía organizada con bronquiolitis obliterante (NOBO) (BOOP en inglés).
Neumonía intersticial aguda (NIA)	Daño alveolar difuso (DAD) / NIA
Neumonía intersticial no específica (NINE)	NINE (Celular o fibrosante)
Neumonía intersticial linfocítica	
Neumonía intersticial inclasificable	

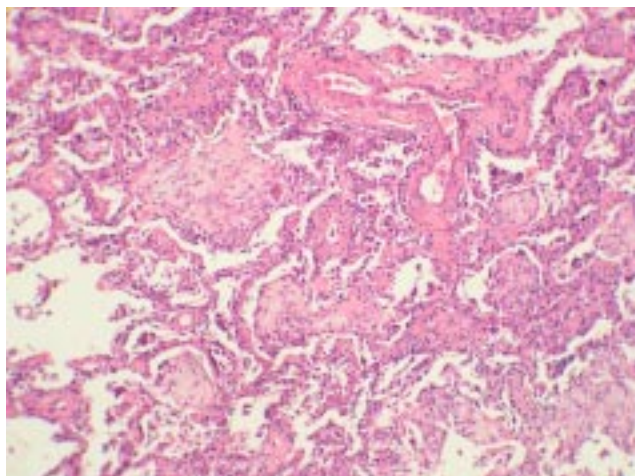


Figura 2. Engrosamiento de los tabiques interalveolares, incremento del tejido fibroconectivo intersticial con áreas más colagenizadas y zonas con fibroblastos jóvenes en un estroma laxo. Infiltrado inflamatorio linfocítico con hiperplasia del revestimiento alveolar, neumocitos prominentes y focos de histiocitos espumosos intralveolares. Se observa ligero engrosamiento de las paredes vasculares.

sa desconocida o idiopática. Por ejemplo la neumonía intersticial usual tiene un patrón morfológico que puede ser originado en enfermedades vasculares del colágeno, la asbestosis como también la enfermedad idiopática⁵.

Dos recientes clasificaciones de neumonías intersticiales idiopáticas y sus autores son descriptas en la tabla 2.

En junio de 2001 se realizó un consenso internacional para la clasificación de las neumonías intersticiales idiopáticas entre la Sociedad Torácica Americana y la Sociedad Respiratoria Europea⁶ que son mostrados en la tabla 3.

Tabla 3. Clasificación histológica y clínica de las neumonías intersticiales idiopáticas.

Patrón histológico	Diagnóstico clínico-radiológico patológico
Neumonía intersticial usual	Fibrosis pulmonar idiopática / alveolitis fibrosante criptogenética
Neumonía intersticial no específica	Neumonía intersticial no específica (provisional)
Neumonía organizada	Neumonía organizada criptogenética
Daño alveolar difuso	Neumonía intersticial aguda
Bronquiolitis respiratoria	Enfermedad pulmonar intersticial con bronquiolitis respiratoria.
Neumonía intersticial descamativa	Neumonía intersticial descamativa
Neumonía intersticial linfoide	Neumonía intersticial linfoide

Algunos casos son considerados como neumonía intersticial inclasificable por una variedad de razones.

La neumonía intersticial no específica representa un grupo heterogéneo pobremente caracterizado clínica y radiológicamente que necesita mayores estudios.

Neumonía organizada criptogenética es un término preferido pero es sinónimo de neumonía organizada idiopática con bronquiolitis obliterante (conocida en inglés con las siglas BOOP).

Hay varios autores que consideran a la neumonía intersticial descamativa una forma más extensiva que la enfermedad intersticial pulmonar asociada a bronquiolitis respiratoria, pudiendo ser esta última considerada como parte del espectro de aquella. Sin embargo en dicho consenso internacional fueron consideradas separadamente.

El diagnóstico inicial de neumonía atípica, que puede ser causado por *mycoplasma pneumoniae*, *clamidia pneumoniae*, *clamidia psittaci*, *coxiella burnetii*, *legionella pneumophyla* y una variedad de virus respiratorios que como el Hantavirus se debió considerar en los diagnósticos diferenciales al ingreso⁷. Ante la falta de datos epidemiológicos que la justificaron y la nula respuesta terapéutica tal diagnóstico no pudo ser sostenido. El lavado bronquio alveolar no aportó demasiado al diagnóstico. Los estudios serológicos, el factor reumatoideo y el factor antinuclear no estuvieron disponibles durante la internación. Juegan un rol en la incidencia de estas infecciones la edad del paciente, la localización geográfica y los datos epidemiológicos en el momento en que desarrolla la enfermedad.

La serología negativa para el HIV descartaría en principio una neumonía por *Pneumocystis carinii*. La paciente impresionaba ser inmunocompetente.

El interrogatorio en las afecciones pulmonares intersticiales puede brindar más datos que el examen físico. A este respecto es interesante seguir el acrónimo en inglés SOURCE (origen, procedencia, causa) para dirigir nuestras preguntas⁸.

1- *Symptoms* (síntomas) y su comienzo.

Síntomas torácicos y su curso cronológico: tos, sibilancias, esputo productivo, hemoptisis.

2- *Occupations* (ocupación, oficio).

Aquellas ocupaciones del paciente y sus contactos cercanos; previos y actuales; exposiciones ocupacionales.

3- *Underlying* (subyacente). Condiciones médicas y medicaciones que recibe.

Enfermedades pulmonares subyacentes (tales como enfisema, bronquitis crónica), malignidades, enfermedades del tejido conectivo, agentes terapéuticos que pueden inducir enfermedades

pulmonares (tales como bleomicina, carmustina, nitrofurantoina, metotrexato, sales de oro o penicilamina).

- 4- *Relieving* (alivio) y factores agravantes. Efecto de las vacaciones, fines de semana, hobbies, o el retorno al trabajo.
- 5- *Contacts* (contactos). Contacto con personas, incluyendo contacto sexual, uso de drogas ilícitas, suplementos nutricionales.
- 6- *Extrathoracic* (extratorácicos). Síntomas. Erupciones, ojos y boca secas, sinusitis (con y sin epistaxis), disfagia, palpitaciones, desdoblamiento paradójico del 2º ruido cardíaco, episodios sincopales, disestesias, uveitis, síntomas neurológicos, artritis.

En cuanto al diagnóstico histológico de neumonía intersticial usual, la misma se da en pacientes adultos de entre 40 y 70 años, en especial después de los 50 años, con leve predominio masculino. En Estados Unidos tiene una prevalencia de 3 a 5 por 100.000 habitantes.

La enfermedad es raramente familiar. Los síntomas de disnea progresiva y tos seca se remontan a meses o aún años. En general no tienen hipertermia. Es característico de esta afección los dedos en palillo de tambor, la auscultación pulmonar de los ruidos tipo velcro bilaterales, estudios de función pulmonar restrictivos, capacidad de difusión del monóxido de carbono disminuido (*DLCO*) e hipoxemia. La radiografía de tórax muestra infiltrados reticulares o reticulonodulares predominantes en lóbulos inferiores. Otras imágenes están dadas por opacidades en vidrio esmerilado, quistes tipo panal de abejas en la periferia pulmonar y disminuciones en el volumen pulmonar.

La TC de alta resolución puede sugerir el diagnóstico hasta en el 59% de los casos. Suele mostrar el 80-90% de los casos sombras lineares irregulares y quistes en panal de abejas subpleurales. Puede haber también imágenes en vidrio esmerilado. El BAL es anormal habiendo una relativa neutrofilia y un número escaso de eosinófilos. Los niveles de inmunoglobulinas (IgG) están elevados. La gammagrafía con galio es a menudo positiva. Un 7 a 25% tienen FAN anticuerpos antinucleares positivo y un 14% el factor reumatoideo. Su evolución es habitualmente lenta e inexorablemente progresiva con un promedio de supervivencia de alrededor de 4 a 5 años.

Es de destacar en la histopatología la heterogeneidad temporal. Una variante rápidamente progresiva ha sido descrita en el curso de unos meses, asemejándose a la enfermedad descrita por Hamman Rich o neumonía intersticial aguda. El tratamiento incluye corticoides e inmunosupresores (ciclofosfamida, azatioprina) pero la respuesta es usualmente pobre.

Los pacientes suelen fallecer de insuficiencia respiratoria o de complicaciones de la terapia tales como enfermedades oportunistas. Factores de buen pronóstico incluyen comienzo a edad más joven, más corta duración de los síntomas al inicio de la terapia, menos anormalidades radiológicas y menos severa reducción de la *DLCO*. Desde ya que el mejor pronóstico sucede cuando hay respuesta a los corticoides, lo cual es infrecuente. Además hay que considerar que los pacientes con fibrosis pulmonar idiopática están propensos a desarrollar carcinomas de varios tipos cuya frecuencia varía entre 13-31% según las series. En los estudios por imágenes pueden presentarse como una masa localizada o masivas adenopatías hiliares. Además mencionemos digamos que en la fibrosis pulmonar idiopática no aparecen adenopatías hiliares, mediastinales ni derrame pleural.

Ahora bien, nuestra paciente tuvo un curso agudo o subagudo con lo que tendríamos que hacer un diagnóstico diferencial con las siguientes posibilidades⁹: sarcoidosis, alveolitis alérgica extrínseca, neumonía eosinófila, neumonía organizada criptogenética, fármacos, radiación, síndrome de hemorragia pulmonar.

Los mismos podrán descartarse por el interrogatorio y lo mostrado por la biopsia.

La neumonía organizada con bronquiólito obliterante (NOBO) tiene un curso clínico similar al descrito en nuestra paciente. También la edad es superponible y no hay un predominio de sexos. En más de 30% hay un cuadro compatible con el de la influenza. En muchos casos es idiopático y tiene una buena respuesta a los corticoides. Sin embargo faltan los hallazgos patológicos de tapones fibrosos en la luz de los bronquiolos, ductos alveolares y alveolos (como masas polipoideas). El tejido fibroso es usualmente laxo o mixoide y el intersticio tiene un infiltrado inflamatorio crónico leve, visualizándose característicamente acumulos de macrófagos espumosos.

La NOBO afecta fundamentalmente los espacios aéreos más que el intersticio.

La enfermedad pulmonar intersticial con bronquiolitis respiratoria se da en adultos jóvenes y exclusivamente en fumadores; tiene un comienzo insidioso con buena respuesta a los corticoides y al abandono del hábito de fumar. Tiene acumulación de macrófagos en la luz de los bronquiolos respiratorios, conductos alveolares y espacios alveolares peribronquiolares con fibrosis de distribución predominantemente bronquiocéntrica. Es considerada por los autores conjuntamente con la neumonía descamativa.

La neumonía intersticial aguda o daño alveolar difuso (incluye la entidad descrita por Hamman

Rich) tiene una evolución aguda. Afecta a adultos y jóvenes y tiene mala respuesta a los corticoides, con alta tasa de mortalidad en días o semanas del comienzo del cuadro clínico. La característica histológica es la presencia de la membrana hialina. Hay una rápida progresión a la fibrosis intersticial e intralveolar. Además de la etiología indeterminada es visto en el cuadro clínico denominado síndrome de insuficiencia respiratoria del adulto (SDRA).

En lo que respecta a la neumonía intersticial linfocítica ocurre mayormente en mujeres de 50 a 70 años y puede darse en los niños afectados de síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) y acompaña a enfermedades virales y autoinmunes (en especial el síndrome de Sjögren); raramente acompaña al SIDA en el adulto. Consiste en una infiltración linfocítica de los septos alveolares con variable número de plasmacitos. La más notable anormalidad de laboratorio consiste en una disproteinemia, en especial la hipergammaglobulinemia. Tiene una evolución crónica con respuesta a corticoides. Algunos autores lo consideran parte de un espectro que va de una bronquitis – bronquiolitis folicular a un linfoma maligno de bajo grado.

Existe según ciertos autores una neumonía intersticial que no encaja con las lesiones descriptas anteriormente que Katzenstein³ y asociados la denominan neumonía intersticial no específica. Desde su primera publicación en 1994 existe la idea que en efecto puede corresponder a una entidad clínico-patológica con un mejor pronóstico que la neumonía intersticial usual (NIU). Ocurre en una edad media de la vida, y evoluciona en una forma subaguda o crónica con los síntomas de tos y disnea.

Hay dos subtipos descriptos, una variante celular y otra fibrosante, con una buena respuesta a los corticoides, en especial con el primer subtipo. Las características del intersticio muestran una uniformidad temporal. En la variedad celular hay un infiltrado celular intersticial de linfocitos con algunos plasmocitos, pero en menor grado que la neumonía intersticial linfocítica. La variante fibrosante tiene alguna similitud con la NOBO, pero no hay bronquioli-

tis obliterante. En esta enfermedad deben investigarse exposición ocupacional, enfermedades del colágeno y neumonía por hipersensibilidad (alveolitis alérgica extrínseca).

Por último también se considera que muchas neumonías intersticiales son inclasificables. En el caso que nos ocupa podemos decir que el informe de la biopsia pulmonar es discordante con la evolución clínica y la respuesta a los corticoides. Cabe consignar nuevamente que la patología sólo informa patrones de daño pulmonar y que debe adaptarse a los datos clínicos del paciente y su evolución para sugerir una entidad clínica-patológica.

En el caso de la NIU mencionamos que hay una heterogeneidad temporal, por la que el resultado de una biopsia puede diferir en diversas localizaciones¹⁰. Por último puede haber dificultades en diferenciar la neumonía intersticial usual de una forma fibrosante de la neumonía intersticial no específica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Raghu G. *Pulmonary diseases and disorders*. Third edition. Philadelphia, Pennsylvania. Dreck Jeffers & Lester Sheinis, 1998; 1: 1037-53.
2. Henninghake GW, Lynch DA, Galvin JR et al. Radiologic findings in usual interstitial pneumonia. *Chest* 2003; 124: 1215-23.
3. Katzenstein AL, Askin FB. *Surgical pathology of non-neoplastic lung disease*. WB Saunders, Philadelphia. 1997.
4. Travis WD, Matsui K, Moss JE, Ferrans VJ. Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia: prognostic significance of cellular and fibrosing patterns. Survival comparison with usual interstitial pneumonia and desquamative interstitial pneumonia. *Am J Surg Pathol* 2000; 24: 19-33.
5. Koss M. *Pathology of idiopathic interstitial pneumonias. Diagnostic surgical pathology. Course of diagnostic surgical pathology. National Cancer Institute*. Milan. Italy. June 2004.
6. Consenso multidisciplinario internacional de la Sociedad Torácica Americana y de la Sociedad Respiratoria Europea para la clasificación de las neumonías intersticiales idiopáticas. *Amer J of Resp and Critical Care Medicine* 2002; 165: 277-304.
7. Donowitz GR, Mandell GR. Acute pneumonia atypical pneumonia syndrome in Mandell GL, Benett JF. *Principles and practice of infectious diseases*. Fifth edition. Philadelphia, Pensilvania. Churchill Livingstone 200; 1 (57) 731-2.
8. Marelich GP, Louie S. Interstitial lung disease: What to cover in a brief visit. *Respiratory Dis* 1997; 18: 923-32.
9. Llorente Fernández JL, Chic Palacin S, López Rolden L y col. Enfermedad pulmonar intersticial difusa. *Medicine* 2002;79: 4223-9.
10. Flaher KR, Travis WD, Colby TV et al. Histological variability in patients with suspected idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164:1722-7.