

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

CLINICA LONDRES

HEMORRAGIA ALVEOLAR DIFUSA EN PACIENTES CRITICOS:
CASOS CLÍNICOS Y REVISIÓN DE LA LITERATURA.

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMADO DE:

TERAPIA INTENSIVA

P R E S E N T A:

DRA. MAYRA SOFÍA CASTRO ALDANA

TUTOR Y DIRECTOR :

DR. ASISCLO DE JESÚS VILLAGÓMEZ ORTIZ

CIUDAD UNIVERSITARIA

2006



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AGRADECIMIENTOS

Quiero expresar mi agradecimiento a los **doctores Dr. Asiselo de Jesús Villagomez, Saúl Hernández Silva**, bajo cuya dirección se ha efectuado Este trabajo, por su constante apoyo y asesoramiento en todos los aspectos de Enseñanza, la investigación y elaboración de esta Tesis, así como la confianza Depositada en mí.

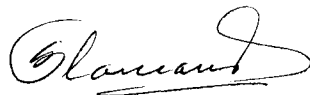
A mi padre, por todos los motivos imaginables: a mi madre, por su apoyo, a Roberto por ser compañero, y cabeza serena en muchos momentos, alegrías y En las penas, y absoluta confianza en mí. A mi familia y amigos por los buenos Momentos compartidos. Y un agradecimiento a Clínica Londres por su apoyo Espero no defraudarlos.

Errare humanum est sed
Stultorum est
In errore perseverare
Marco Julio Ciceròn

Errar es de humanos, lo que de tontos
Es no echarle la culpa a otro

Les Luthiers

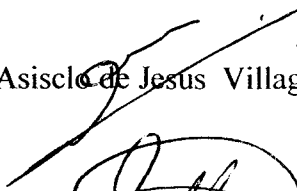
Los miembros de este comité académico de enseñanza, designado para revisar la tesis de la Dra. Mayra Sofia Castro Aldana, la han encontrado satisfactoria, y recomiendan que sea aceptada como requisito parcial para obtener el diploma en la especialidad de Terapia Intensiva.



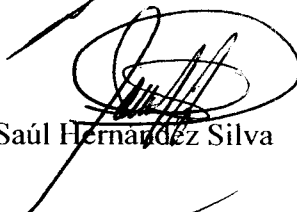
Dr. Eugenio L. Flaman



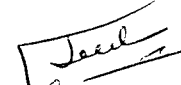
SECRETARÍA DE EDUCACIÓN
DIRECCIÓN GENERAL DE INVESTIGACIÓN Y
DESEMPEÑO ACADÉMICO
PROGRAMA DE TERCER CICLO DE GRADUACIÓN
PSICOLOGÍA
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



Dr. Asiselo de Jesus Villagomez Ortiz



Dr. Saúl Hernández Silva



Dr. José Luis Limón Aguilar

Hemorragia Alveolar Difusa en Pacientes Críticos: Casos Clínicos y Revisión de la Literatura.

Resumen

Introducción

1. Definición y Patogénesis

1.1 Etiología de Hemorragia pulmonar

1.2 Clasificación

2 Casos Reportados

2.1 Caso 1

2.2 Caso 11

2.3 Caso 111

3 Revisión de la Literatura

3.1 Granulomatosis de Wegener

3.2 Lupus Eritematoso Sistémico

3.3 Artritis Reumatoide

3.4 Polimiositis

3.5 Enfermedad Mixta del Tejido Conectivo (EMTC)

3.6 Poliangeítis Microscópica

3.7 Síndrome de Goodpasture

3.8 Síndrome de Behçet

3.9 Púrpura de Henöch-Schöenlein

4 Características Clínicas

5 Diagnostico de Hemorragia Alveolar Difusa

6 Tratamiento

Discusión

Bibliografía

Hemorragia Alveolar Difusa en Pacientes Críticos: Casos Clínicos y Revisión de la literatura.

Mayra Sofia Castro Aldana ^{***}, Asisclo de Jesús Villagómez Ortiz ^{*}, Saúl Hernández Silva ^{**}

RESUMEN

La Hemorragia alveolar difusa (HAD) es un proceso severo que puede ocurrir en una variedad de trastornos en los que se incluyen enfermedades del sistema autoinmune, condiciones asociadas con anticuerpo anticitoplasma de neutrofilos (ANCA), anticuerpos contra la membrana basal glomerular y alveolar, estenosis mitral, inhalación de toxinas, infecciones y reacciones alérgicas a medicamentos. Estas causas no tienen un común denominador, pero el resultado de hemorragia e inflamación capilar es el mismo. La capilaritis vista en la HAD esta presente exclusivamente en el pulmón y no es parte de una vasculitis sistémica generalizada. En un artículo reciente se subraya el papel central de los neutrofilos en este proceso; dado que los neutrofilos presentes en el pulmón pueden cambiar la posición de los complejos inmunes sacándolos o transportándolos hacia el sistema vascular de los alvéolos. En este artículo documentamos la inflamación, la capilaritis durante el periodo de hemorragia pulmonar aguda y en el periodo de remisión. Nosotros describimos el curso de tres pacientes que ingresaron a la Unidad de Cuidados Intensivos con hemorragia alveolar difusa. La Hemorragia alveolar difusa es un hallazgo común en una variedad de patologías, aquí estudiaremos los posibles mecanismos de su evolución. **Palabras claves:** anticuerpos anticitoplasmáticos de neutrofilos, hemorragia alveolar difusa, capilaritis pulmonar.

ABSTRACT

Diffuse alveolar hemorrhage (DAH), a serious and frequently life-threatening process, can occur in a wide variety of disorders, systemic autoimmune diseases, conditions associated with anti-neutrophil cytoplasmic antibodies, anti-glomerular basement membrane antibody, including mitral stenosis inhaled toxins or infection, and drug allergies. These causes have no common denominator, but the end result, of capillary inflammation and hemorrhage, is the same. The capillaritis seen in DAH is present exclusively in the lung and is not part of a more generalized systemic vasculitis. In a recent article, I highlighted the central role of the neutrophils in this process, and suggested that in DAH the neutrophils present in the lung may sift the associated immune complexes and transfer them out of the vascular system into the alveoli. In this article, we document the inflammation seen during the acute lung bleeding and during remission period. We to describe the course of three patients what admission to UCI with DAH. Because DAH is a common finding in a variety of pathological conditions, we then explore the possible evolutionary mechanisms behind DAH. **Key Words:** antineutrophil cytoplasmic antibodies; diffuse alveolar hemorrhage pulmonary capillaritis.

* Jefe de Terapia Intensiva Hospital Ángeles Clínica Londres.

** Médico adscrito de la Unidad de Terapia Intensiva Hospital Ángeles Clínica Londres.

*** Médico Residente de la Unidad de Terapia Intensiva Hospital Angeles Clínica Londres.

Correspondencia: Dra Mayra Sofia Castro Aldana Unidad de Terapia Intensiva Hospital Angeles Clínica Londres, Durango No. 50 Col. Roma C.P. Tel.: 52298400 ext. 7878 E-mail: mayracastro889@yahoo.com; mayracastro889@hotmail.com
Recibido: Marzo 2006 Aceptado: Abril, 2006

La Hemorragia alveolar difusa (DAH), es causada por un grupo de trastornos heterogéneos **cuadro 1**; la cual puede ser una manifestación temprana o tardía de enfermedades sistémicas con presencia o no de capilaritis incluyendo; Artritis reumatoide, síndrome de *Goodpasture* (SGP), lupus eritematoso sistémico (LES), enfermedad de *Crohn*, Granulomatosis de *Wegener* (GW), enfermedad vasculitis necrotizante o con alguna otra nosología como hepatitis C, amebiasis hepática, o reacciones adversas asociadas a algunos fármacos (amiodarona, penicilamina, hidralacina y propiltiuracilo).¹⁻²

1. DEFINICION Y PATOGENESIS

Es un síndrome clínico que se manifiesta generalmente con hemoptisis, anemia, hipoxemia y presencia de nuevos infiltrados alveolares en la radiografía de tórax. El proceso que se asocia a la HAD es un sangrado difuso en la porción acinar del pulmón no identificándose ninguna anomalía endobronquial. Histopatológicamente encontramos hemorragia alveolar, capilaritis y lesión alveolar difusa preservándose la arquitectura alveolar.^{1,3}

El proceso de inflamación en la HAD de la microvasculatura pulmonar, puede presentarse en una amplia variedad de alteraciones vasculares sistémicas.¹ En muchos casos la inflamación vascular (capilaritis) puede ser la única manifestación de un trastorno sistémico. La capilaritis pulmonar esta confinada al pulmón; y puede que no sea parte de las vasculitis sistémicas ya que estas son vistas principalmente en enfermedades tisulares de tejido conectivo y condiciones con formación de complejos inmunes.^{1,3,4}

Cuadro 1. Etiología de hemorragia pulmonar

Con presencia de capilaritis pulmonar

- Síndrome antifosfolípidos
- Síndrome de Behçet
- Síndrome de Goodpasture
- Lupus eritematoso sistémico
- Granulomatosis de Wegener
- Poliangiitis nudosa microscópica
- Nefropatía asociada a IgA
- Síndrome de 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 sistémica
- Crioglobulinemias mixta esencial
- Hemosiderosis pulmonar primaria
- Lesión por inhalación
- Linfangiografía
- Estenosis Mitrál
- Neumonía necrotizante
- Penicilamina
- Hemangiomas pulmonar
- Angiosarcoma pulmonar
- Enfermedad veno-oclusiva pulmonar
- Anhidrido trimetilico
- Esclerosis tuberosa

Modificada Travis WD, Colpy Tv, et al: A clinic-pathologic study of 34 cases of diffuse pulmonary hemorrhage with lung biopsy confirmation. Am J Surg Pathol, 1999; 14 (R), 112-125 .

Aunque es frecuente encontrar capilaritis asociada a HAD, esta asociación no se presenta en el 100% de los casos.¹

La patogénesis de la HAD es un proceso no completamente entendido ni es similar en todas las entidades agrupadas bajo esta nomenclatura; en el caso de síndrome de *Goodpasture* parece ser que el evento más importante involucra la producción de anticuerpos contra la membrana alveolar capilar y glomerular, dirigidos en contra de un antígeno común presente en ambas membranas y al parecer desencadenado por un proceso infeccioso (viral) o no infeccioso (exposición a solventes) que favorece la expresión de este antígeno circulante en contra de las membranas basales correspondientes al riñón y al pulmón. En el caso de 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.⁴ La presencia de complejos inmunes circulantes o asociados a las membranas basales favorece el desarrollo de inflamación vascular. Sin embargo, la ausencia de complejos inmunes circulantes o en la histopatología no necesariamente implica que no participen en la patogénesis de las enfermedades ya que pueden ser removidos por los granulocitos pocas horas después de su generación.⁵

Los ANCA (Anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos), se han postulado como elementos que participan en la generación de vasculitis sistémica como es el caso de la granulomatosis de *Wegener* o poliangiitis microscópica, en

esta hipótesis se involucra a los ANCA en la activación de neutrófilos y monocitos circulantes y la reacción cruzada de los ANCA con el antígeno presente en la superficie endotelial.⁵ En general la activación neutrofílica desencadena la liberación de sustancias reactivas de oxígeno, enzimas lisosomales, lo que causará lesión endotelial.

El concepto de capilaritis pulmonar como manifestación de patologías como la enfermedad de *Wegener*, lupus eritematoso sistémico, Síndrome de *Goodpasture*, Síndrome idiopático de pulmón niño, la enfermedad *Behçet*, púrpura de *Henoch-Schonlein*, nefropatía por IgA, Síndrome de antifosfolípidos, el uso de difenilhidantoína y la poliangiitis microscópica, se han empleado de manera equivocada como sinónimo de hemorragia alveolar difusa, y está establecido que no es una característica como hallazgo histopatológico en pacientes con HAD. Esto es que puede encontrarse hemorragia pulmonar sin capilaritis.¹ El 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.⁶

1.2 CLASIFICACIÓN

En la literatura se han propuesto múltiples clasificaciones con base en el mecanismo etiopatogénico; si está o no comprometido el riñón con o sin expresión pulmonar.

La clasificación propuesta por Thomas e Irving en 1975 y ampliada por el doctor Albelda^{1,7} en 1984, combina el mecanismo inmunopatogénico con la expresión pulmonar y renal, **cuadro 2**.

Cuadro 2. Clasificación de Albelda (HAD)

-
- 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, Andrass K, et al: Nomenclature of systemic vasculitides: proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 187-192. ¹⁰

Nosotros describimos el curso de 3 pacientes que presentaron HAD asociados con patología sistémica en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI).

2 CASOS REPORTADOS

2.1 CASO I

Mujer de 41 años de edad, Odontóloga, con antecedentes de artralgias en miembros superiores y hematuria macroscópica y microscópica. Acude a urgencias por expectoración hemoptoica, dificultad respiratoria y tos en accesos. Por su gravedad fue ingresada a la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI). En la exploración física reveló: presión arterial 80/50, pulso 130/min. Temperatura 37.2°C. No se observaron lesiones cutáneas o en mucosas, había obnubilación, taquipnea y aleteo nasal; a la auscultación con presencia de estertores subcrepitantes y crepitantes difusos. Los estudios de laboratorio revelaron una creatinina de 4.2 mg/dl (370 μ mol/L), nitrógeno ureico 84 mg/dl (30 mmol/L), hemoglobina 5.5 (55 g/L), hematocrito 20%, cuenta de leucocitos 9,700 mm^3 ($9.7 \times 10^9/\text{L}$) y plaquetas 187,000 mm^3 ($187 \times 10^9/\text{L}$). En el análisis de orina abundantes eritrocitos y cilindros hemáticos.

La determinación de gases arteriales con O₂ suplementario por puntas nasales a 3 L/min, mostró pH 7.46, pO₂ 40.7, pCO₂ 31. La radiografía de tórax con un patrón de consolidación de espacios aéreos en parches, asimétricos y bilaterales, **figura 1**.

Requirió intubación orotraqueal y ventilación mecánica, en modo controlada por presión. La paO_2/FiO_2 a su ingreso a la UCI era de 124. Hubo aumento de la expectoración hemoptoica y disminución gradual de la hemoglobina (4.3). Se inició metilprednizolona en pulsos de 500 mg/día por tres días. Se realiza tomografía computada de tórax encontrando consolidación bilateral en parches con predominio en zonas declives, **figura 2**. Le fue practicada una broncoscopia con fibra óptica y lavado broncoalveolar (LBA) en donde se evidenció mucosa friable en todos los niveles, sin lesiones endobronquiales ni compresiones extrínsecas. El estudio del líquido con más del 20% de macrófagos cargados con hemosiderina, presencia de bacterias Gram (-) y diplococos Gram positivos. Se agrego ceftriaxona y levofloxacino al tratamiento.

Figura 1. Radiografía de tórax anteroposterior con infiltrados de ocupación alveolar simétricos y bilaterales respetando los ápices y periferia de los pulmones.



Con el diagnóstico de HAD se realiza biopsia a cielo abierto. El post/quirúrgico inmediato fue satisfactorio. El reporte de patología, describía presencia de hemorragia alveolar difusa acompañada de abundantes polimorfonucleares. Se describe vasculitis en capilares, **figura 3**. Se estableció el diagnóstico de Síndrome pulmón riñón con neumonía grave.

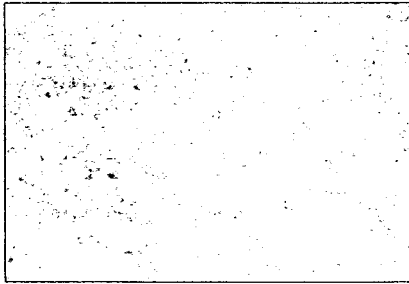
La determinación de complemento reveló C3 de 122 mg/dL (1.22 g/L) y C4 de 37 mg/dL (0.37 g/L). Los anticuerpos antinucleares fueron <1:40, antiestreptolisina O 120 U Todd, antiproteinasa 3 (c-ANCA) fue 1:20 (normal <1:40) con antimieloperoxidasa (p-ANCA) <1:10 (normal <1:40). Se realiza traqueotomía por ventilación asistida prolongada. Tras 11 días de estancia en UCI hubo disminución franca de la hemoptisis, la liberación de la ventilación mecánica fue satisfactoria y se extubo. Toleró la nutrición enteral y requirió apoyo con inotrópicos y vasopresores. La diuresis se mantuvo estable, pero persistió la hematuria microscópica. La evolución radiológica fue satisfactoria. Se cambiaron los esteroides parenterales a enterales (Prednisona 25 mg/día)

Figura 2. Tomografía Axial Computarizada de tórax, consolidación bilateral en parches con predominio en zonas de bases.



A los 3 días de egreso de la UCI se inicia tratamiento con ciclofosfamida 2 mg/Kg/día. A los 5 meses se realizan nuevamente exámenes de inmunofluorescencia y anticuerpos, siendo positivo para pANCA y anticuerpos de membrana basal glomerular, se demostró en la inspirometría un defecto restrictivo leve. Se concluyó que se trataba de un Síndrome de Goodpasture.

Figura 3. Corte histológico de pulmón de vasculitis leucocitoclástica de pequeño vaso, edema endotelial e infiltración de la pared vascular por polimorfonucleares, hemorragia alveolar y trombosis.



2.2 CASO II

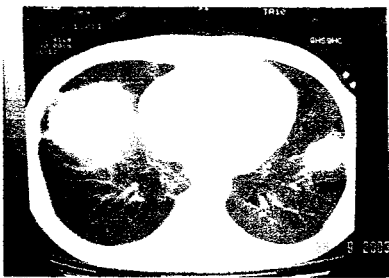
Mujer de 42 años de edad la cual desarrolla una infección respiratoria superior con coriza, rinorrea y congestión nasal. Dos días después se presenta en Urgencias con disnea progresiva, fiebre de 38.5° C y tos no productiva. Tiene antecedente de artritis reumatoide, diabetes mellitus tipo 2, miomectomía, antrectomía con vagotomía por displasia y trastorno depresivo. Tres meses antes de a su ingreso, estuvo hospitalizada por neumonía comunitaria, egresándose por mejoría clínica. Se hospitaliza en piso con una permanencia de 15 días; presenta deterioro clínico considerable con datos clínicos y gasométricos de insuficiencia respiratoria tipo I. Ingres a la UCI con hemoptisis, hipoxemia refractaria al manejo con oxigenoterapia, inestabilidad hemodinámica importante e insuficiencia renal. A su exploración física con presión arterial de 70/40, pulso 110/min. La determinación de gases arteriales respirando con bolsa de reservorio al 60%, mostró un pH 7.25, pO₂ 40, pCO₂ 60. La radiografía de tórax mostró infiltrado alveolar difuso y nódulos bilaterales **figura 4**.

Figura 4 Radiografía anteroposterior de tórax donde se observa infiltrados bilaterales alveolares y nódulos de predominio en hemitórax derecho y en campo medio izquierdo.



Requirió intubación orotraqueal, apoyo ventilatorio mecánico realizando maniobras de reclutamiento alveolar y protección alveolar. Se realiza tomografía computada de tórax que reportó nódulos y hemorragia alveolar **figura 5**.

Figura 5 Tomografía computada de tórax con presencia de nódulos de 1 y 3 cm, encontrados en lóbulos medios de ambos pulmones con infiltrados alveolar difuso en el contexto de hemorragia pulmonar.



Se coloca catéter arterial y catéter de Swan-Ganz; con presión arterial (S/D/M), 95/60/70 mmHg, presión de la aurícula derecha 10mmHg, presiones arteriales pulmonares (S/D/M), 35/20/25 mmHg, presión de oclusión de la arteria pulmonar 18mmHg, índice cardíaco 6.0L/min. Otros análisis de sangre mostraron; cuenta de leucocitos 10,900/mm³

(10.9 x 10⁹/L) con 21% de linfocitos, 57% polimorfonucleares, 9% bandas, 4% eosinófilos 9% hemoglobina de 7 g/dl, cuenta de plaquetas de 157,000/mm³ (157x10⁹/L). Glucosa de 423 mg/dl, nitrógeno ureico de 23 y creatinina plasmática de 2.3 mg/dl. Desde su ingreso a UCI se inician pulsos de metilprednisolona 1g cada 24 hrs., sospechando granulomatosis de *Wegener*. Se practico broncoscopia con fibra óptica y lavado broncoalveolar que reportó hemorragia alveolar, se aisló *Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia* y *Candida cruzi*. La determinación de complemento reveló C3 de 140 mg/dl (1.38 g/dl) y C4 de 67mg/dl (0.67 g/dl). Los anticuerpos antinucleares > 1:40, antiproteinasa 3 (c-ANCA) fue 1:70, antimieloperoxidasa (p-ANCA) > 1:60, los anticuerpos antimembrana basal glomerular fueron de <1.01. Se realiza diagnóstico de choque séptico, neumonía grave, SIRA primario, hemorragia alveolar difusa, falla renal aguda y enfermedad de *Wegener*. Se realiza biopsia pulmonar a cielo abierto. El reporte histopatológico mostró vasculitis leucocitoclásia, infiltración de la pared por PMN, capilaritis, hemorragia alveolar difusa y neumonía obliterante organizada, **figura 6**.

Figura 6. Corte de tejido pulmonar con vasculitis leucocitoclásia, capilaritis, hemorragia alveolar difusa y neumonía obliterante organizada.



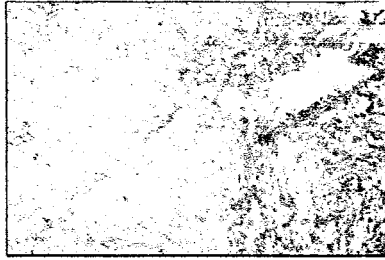
La paciente presenta deterioro clínico considerable. Se cumplen criterios para la administración de proteína C activada Droquidroguen alfa (APACHE II de 25 puntos, trombocitopenia severa, disfunción de 3 órganos). Se administra sin

complicaciones. Después de 10 días presenta mejoría ventilatoria, hemodinámica y renal. Se egresa por mejoría clínica.

2.3 CASO III

Hombre de 51 años se presenta en el departamento de urgencias por inicio relativamente abrupto de disnea, tos y hemoptisis. Entre sus antecedentes personales destaca que habia sido estudiado por un cuadro de cuatro meses de evolución de tos seca, fiebre vespertina (37.5 a 38.5°C) disnea progresiva, astenia, anorexia, perdida de peso y expectoración hemoptoica. Se le realizó una fibrobroncoscopia con lavado broncoalveolar la cual no fue diagnóstica. Tuvo púrpura en extremidades inferiores. En su examen físico se encontró con 90/50, Fr 45x', pulso 145x', la saturación de O₂ por pulsímetro era de 65%, taquipnea y estertores crepitantes bilaterales a la auscultación pulmonar, presencia de petequias generalizadas; resto de la exploración física era normal. La radiografía de tórax presentaba infiltrados alveolares múltiples bilaterales, **figura 7**.

Figura 7. Infiltrados alveolares múltiples cuaternos.



Se decide su ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos. Los estudios de laboratorio revelaron urea de 69mg/dl, creatinina 2.1mg/dl, Hb 8,9g/dl, VCM 99 μ m³, leucocitos 10,7 miles/mm³, 75% neutrofilos, 4.2% eosinofilos, plaquetas 26.000/mm³, tiempo de protrombina 37.3% e INR 2,1. Los estudios de laboratorio revelaron urea de 69mg/dl, creatinina 2,1mg/dl, Hb 8,9g/dl, VCM 99 μ m³, leucocitos 10,7miles/mm³, 75% neutrofilos, 4.2% eosinofilos, plaqueta 26.000/mm³, tiempo de protrombina 37.3% e INR 2,1. Ante la ausencia de mejoría con oxígeno a altas concentraciones, fue necesario realizar intubación orotraqueal y conexión a un ventilador. Se realizó una fibrobroncoscopia con lavado broncoalveolar, observándose un incremento del color rojizo en alicuotas recogidas, estableciéndose entonces, el diagnóstico de hemorragia alveolar. Los análisis microbiológicos de las muestras recogidas durante la broncoscopia fueron negativos tanto para cultivos bacterianos como para micobacterias. La biopsia transbronquial mostró tejido de parénquima pulmonar con hemorragia pulmonar y exudado fibrinoso intralveolar asociados a infiltrados intersticiales por neutrofilos, siendo negativa para malignidad. No se observaron lesiones de vasculitis granulomatosa. Se inicio tratamiento con dosis altas de corticosteroide; metilprednisolona 500 mg c/12 hrs.

El paciente presenta deterioro renal en forma progresiva llegando a requerir hemodiálisis con ultrafiltración. Se realiza biopsia pulmonar a cielo abierto. Secundariamente presenta deterioro ventilatorio considerable con hipoxemia refractaria a manejo avanzado de ventilación mecánica; presento una fistula broncopleural de alto gasto, se agrega disfunción hepática, presenta paro cardiorespiratorio y muere. El reporte de patología de corte histopatológico de pulmón reportó una bronquiolitis obliterante con hemorragia aguda alveolar difusa, vasculitis leucocitoclásia. Se realizo diagnóstico post/mortem de Lupus sistémico eritematoso ya que los anticuerpos antinucleares, anti-DNA y anti-Smith fueron (+); se complico con hemorragia alveolar difusa, falla renal, disfunción hepática y hematológica.

Se realizo una revisión de algunas precisiones sobre entidades especificas que podrían ayudar en el diagnostico etiológico del Síndrome de Hemorragia Alveolar Difusa.

3 REVISION DE LA LITERATURA

3.1 GRANULOMATOSIS DE WEGENER

Descripta por primera vez en 1930, la enfermedad de *Wegener* es una vasculitis sistémica de origen desconocido que afecta los vasos sanguíneos de pequeño y mediano calibre.¹ Las lesiones inflamatorias típicas incluyen necrosis, formación de granulomas y vasculitis. La granulomatosis de *Wegener* "clásica" es una forma de vasculitis sistémica que afecta predominantemente los tractos respiratorios superior e inferior y afecta también en la mayoría de casos el riñón; glomerulonefritis. Una forma limitada de la enfermedad, sin compromiso renal, y con hallazgos confinados al tracto respiratorio superior o los pulmones ocurre en aproximadamente 25% de pacientes. Sin embargo, aún sin el componente renal, la afectación de órganos como el pulmón, corazón, tubo digestivo o sistema nervioso central puede ser severa y poner en riesgo la vida. La mayoría de pacientes con enfermedad generalizada no tratada o inadecuadamente tratada tienen una evolución rápidamente progresiva y fatal.^{7,8,9}

La granulomatosis de *Wegener* es una enfermedad rara que predomina en las edades medias de la vida y afecta preferentemente a varones. La prevalencia en Estados Unidos es de 3 por 100.000 habitantes. Los casos nuevos se registraron principalmente entre las estaciones de primavera (34.5%) e invierno (29.8%), dato que para algunos apunta hacia una etiología viral desencadenante. ^{9,10}

La histopatología constituye el pilar diagnóstico de la enfermedad, principalmente lo relacionado con las lesiones observadas en las biopsias transbronquiales y del tracto respiratorio superior, donde es evidente un compromiso inflamatorio granulomatoso necrotizante y la presencia de vasculitis. Lo anterior aunado a la biopsia renal, donde se aprecia glomerulonefritis. A nivel de las arterias, venas y capilares se encuentra necrosis fibrinoide con infiltrado mixto polimorfonuclear y linfocitario. Se pueden apreciar en el 9% de casos, granulomas en la pared vascular. El parénquima pulmonar además de lo anterior anotado, presenta áreas de necrosis con bordes irregulares (aspecto geográfico), donde se pueden observar microabscesos y una reacción inflamatoria extravascular inespecífica. Se informan además los siguientes hallazgos: infiltrado con eosinófilos, hemorragia alveolar (característica prominente en algunos pacientes donde se confirma la ocurrencia de capilaritis), fibrosis intersticial, neumonitis por colesterol, neumonía lipídica y diversos cambios bronquiales como son la bronquiolitis necrotizante, bronquiolitis obliterante con neumonía organizada, granulomatosis broncocéntrica, bronquiolitis folicular y estenosis bronquial. ^{3, 8, 9,11}

Por lo regular los pacientes inician su enfermedad con síntomas generales, consistentes en fiebre, anorexia, pérdida de peso. La fiebre la presentan el 50% de los pacientes, y pérdida de peso mayor del 10%, el 35% de los casos. El tracto respiratorio inferior se compromete en 85% de los casos, según hallazgos histopatológicos. El espectro clínico va desde un 34% con curso asintomático, hasta un 17% que se considera severo con peligro para la vida. Los síntomas más comunes son tos, disnea, hemoptisis y dolor pleurítico. Las manifestaciones renales se presentan más tardíamente que las anotadas en el tracto respiratorio. Consisten básicamente en hematuria, hipertensión arterial y edemas de diferentes grados. El 18% de los pacientes presentan compromiso renal, y de éstos el 70% lo desarrollan en los primeros dos años. ¹²

Los c-ANCA, patrón clásico o citoplasmático a la inmunofluorescencia, reconoce a la PR3, una serin-proteinasas neutra de 29KD. Los c-ANCA tienen una asociación grande con la granulomatosis de *Wegener*, aunque también se ha descrito en forma muy ocasional en enfermedad de *Kawasaki*, poliarteritis nodosa (PAN), poliangeitis microscópica (PAM) y síndrome de *Churg-Strauss*. Los c-ANCA constituyen en la actualidad una prueba de bastante utilidad para apoyar el diagnóstico de granulomatosis de *Wegener*, siendo una prueba sensible (66%) y específica (98%). ¹²

Es importante destacar aquí el aspecto de la placa de tórax en la granulomatosis de *Wegener*. El hallazgo más importante son los nódulos entre 1 y 5 cms. de diámetro que se encuentran en los lóbulos inferiores y medios de ambos pulmones. Hasta en un 20% de los casos se aprecian derrames pleurales de diferente grado. Se aprecian infiltrados alveolares difusos en el contexto de una hemorragia alveolar difusa. En forma menos frecuente se encuentran linfadenopatías tanto hiliares como mediastinales y patrones de compromiso intersticial. La TAC de tórax define mejor estos hallazgos radiológicos. ¹²⁻¹³

Se debe realizar diagnóstico diferencial con metástasis, neumonías o tuberculosis.

Los criterios clasificatorios de la enfermedad, resultaron de comparar 85 pacientes con granulomatosis de *Wegener* con 722 controles con otras formas de vasculitis. **cuadro 3.** ⁸

Cuadro 3. Criterios Diagnósticos de la Granulomatosis de *Wegener*

- inflamación nasal u oral: presencia de úlceras orales dolorosas o rinorrea purulenta o sanguinolenta.
- Radiografía de tórax anormal: presencia de nódulos, infiltrados o cavitaciones.
- Sedimento urinario anormal: presencia de microhematuria (más de 5 glóbulos rojos por campo), cilindros hemáticos.
- inflamación granulomatosa en una biopsia: inflamación granulomatosa en pared vascular o en zona perivascular.

Leavitt R.Y, The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Wegener's Granulomatosis. *Arthritis Rheum* 1990; 33:1101-1107.

Para propósito de clasificación, se requiere la presencia de al menos dos de los cuatro criterios, con lo cual se obtiene una sensibilidad del 88.2% y una especificidad del 92%. El curso de la granulomatosis de *Wegener* ha sido considerablemente mejorado con los esquemas de tratamiento basados en el uso de corticosteroides y ciclofosfamida.^{8, 14, 15,16}

3.2 LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

Es la enfermedad de la colágena que más se relaciona con hemorragia alveolar difusa. La HAD es una complicación catastrófica, la cual ocurre en la evolución tardía de la enfermedad. Es una causa inusual de falla respiratoria en la unidad de UCI. La HAD ocurre frecuentemente en pacientes con LES y vasculitis.¹ La mayoría de los pacientes con LES y este síndrome ya tienen diagnóstico establecido de LES, aunque en raros casos puede debutar con HAD. En un estudio de cohortes esta complicación se estimó entre un 2 y 5.4%. La HAD es fatal, ya que se reporta una mortalidad del 23 al 92%. Una serie de casos, describió una supervivencia >50%.¹⁷

El espectro clínico va desde una forma rara, leve y crónica a un agudo y masivo sangrado que amenaza la vida.¹⁸ 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 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 en la mitad de los pacientes que requiere de ventilación mecánica, se observa en estos pacientes un decremento en la hemoglobina sérica. 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%). En la tercera parte de los casos los pacientes presentan una infección viral o bacteriana aguda, sobre todo los pacientes que tienen 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.^{6,20} 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.

La vasculitis que antiguamente se creía rara en este tipo de pacientes, y que ahora es descrita como capilaritis, se reporta en las series hasta en un 80%, aunque como lo hemos mencionado no es específica de LES. 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. 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. El tratamiento consiste en corticosteroides, especialmente bolos de metilprednisolona, en asociación con ciclofosfamida. La plasmáferesis se ha empleado en algunos pacientes con resultados anecdóticos sin datos de sobrevida en comparación con la terapia Inmunosupresora.^{1, 21,22}

3.3 ARTRITIS REUMATOIDE

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.²³

3.4 POLIMIOSITIS

En esta patología se han descrito algunos casos de hemorragia alveolar difusa y capilaritis pulmonar, junto con debilidad muscular y neumonitis aguda.

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.^{1,24,25}

3.5 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.^{1, 24,26}

3.6 POLIANGIITIS MICROSCÓPICA

Es una vasculitis sistémica que se caracteriza por vasculitis leucocitoclásica que abarca múltiples aparatos y sistemas como el pulmón, el riñón, la piel y las articulaciones, afectando los vasos pequeños y medianos. Se asocia con glomerulonefritis necrotizante focal y segmentaria; la lesión histopatológica ordinaria es una glomerulonefritis inmunitaria. 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. La frecuencia de capilaritis en poliangiitis 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. La terapia inmunosupresora con esteroides y ciclofosfamida ha mejorado la sobrevida hasta el 70% a 10 años.^{1,8,26}

3.7 SÍNDROME DE GOODPASTURE

El síndrome de *Goodpasture* (SGP) se caracteriza por la asociación de glomerulonefritis rápidamente progresiva (GNRP) con hemorragia pulmonar (HP) y anticuerpos contra la membrana basal glomerular (MBG) y alveolar. La incidencia es de un caso por millón de habitantes/año, sin predominancia de sexo y tiene distribución bimodal con pico a 30 y 60 años, aunque puede presentarse a cualquier edad. El antígeno, es el NC1 de la cadena alfa3 del colágeno tipo IV de la membrana basal y la limitación de la injuria al glomérulo y alvéolo refleja su distribución tisular, casi ausente en el resto de parénquimas. 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 BOOP (Bronquiolitis Obliterante con Neumonía en Organización).^{1, 3,4} Los anticuerpos son mayormente de clase IgG y a la respuesta humoral se agregan efectores que involucran la inmunidad mediada por células B y T. El síndrome fue reproducido en animales y tiene predisposición genética, evidenciada por la identificación de alelos HLA en 86% de pacientes. Fue referido asociado a lesión previa por hidrocarburos y en 30 % se detectó ANCA, aunque su presencia no fue aclarada. De curso clínico variable, tiene mal pronóstico si requiere tratamiento dialítico al inicio o la biopsia renal muestra alto porcentaje de glomérulos con semilunas epiteliales.^{1,26}

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.⁴ 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%). La prueba de oro para el diagnóstico de este síndrome es la demostración de depósitos lineales de inmunoglobulinas dentro de las membranas basales alveolares y glomerulares. Estas inmunoglobulinas son del tipo IgG aunque se han reportado IgA e IgM.²⁷

El pronóstico del síndrome de *Goodpasture* ha mejorado en los últimos 30 años con el uso de plasmaféresis e inmunosupresión, así como con las medidas de soporte como la hemodiálisis contribuyen a su reconocimiento temprano.

3.8 SÍNDROME DE BEHÇET

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.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.^{23,24} 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 aneurisma, 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.

3.9 PÚRPURA DE HENÖCH-SCHÖENLEIN

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. 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.^{1,24} Los esteroides son usualmente suficiente en el tratamiento de HAD asociado con púrpura.⁸

4. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

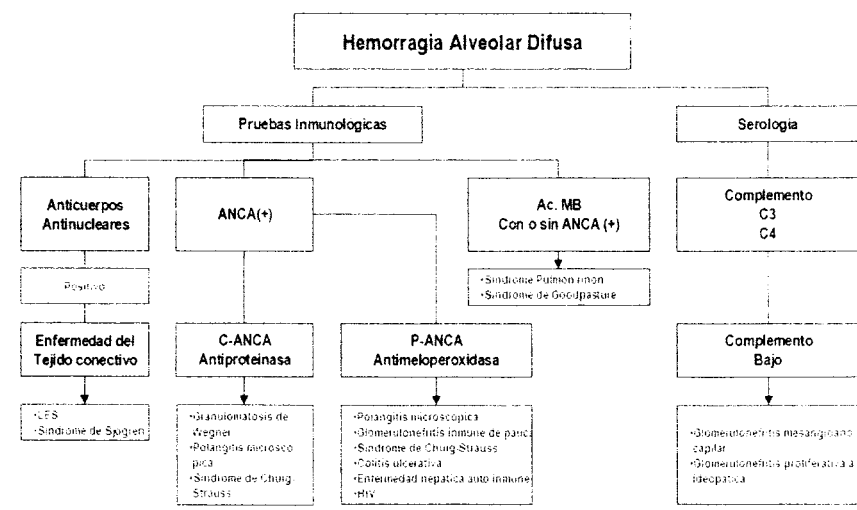
Las características clínicas de HAD con o sin capilaritis pulmonar incluyen disnea, incremento en la diferencia arterio-alveolar, hemoptisis, estertores crepitantes, anemia ferropénica y fiebre. La severidad de la hipoxemia y disnea es variable especialmente en el estadio temprano. Los signos radiológicos en la fase aguda de HAD se caracterizan por la presencia de infiltrados de ocupación alveolar en la radiografía de tórax de predominio perihilar bilateral, que va confluyendo para configurar una imagen de consolidación completa del espacio aéreo; generalmente los ápices y la periferia de los pulmones son respetados. Estas anomalías radiológicas son indistinguibles del edema pulmonar e infecciones difusas. Después de 2 o 3 días del episodio agudo del sangrado, la sangre es depositada en los alvéolos y reabsorbida por el intersticio dando lugar a un patrón reticular, si el sangrado no recurre la placa de tórax se normaliza en 1 o 2 semanas. En la presentación del caso I de nuestros pacientes se encuentra la descripción detallada de radiológica de HAD como en la que refiere la literatura¹⁻⁸

5. DIAGNÓSTICO DE HAD

En la aproximación diagnóstica del paciente con hemorragia alveolar difusa hay que seguir varios pasos, el primero por supuesto es tener 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 con biopsia transbronquial y LBA, que como se menciona no nos acerca al diagnóstico etiológico pero 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 lo que se comprueba con ayuda de exámenes de inmunología y serología. **cuadro 4.**¹⁻⁸ El diagnóstico puede presentar dificultad, ya que los hallazgos clínicos suelen no ser constantes, en ocasiones falta

uno o varios de los componentes del síndrome previamente descrito confundiendo con otras patologías que potencialmente pueden ocupar el espacio aéreo. Las pruebas funcionales respiratorias son de utilidad limitada en el diagnóstico de hemorragia alveolar difusa, durante la fase aguda se evidencia en los gases arteriales hipoxemia, 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 uno de los pocos síndromes 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 se utiliza con mayor frecuencia en el ámbito de una unidad de cuidado intensivo y dentro del contexto de una falla respiratoria aguda con infiltrados alveolares difusos.¹ 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. Es especialmente útil la determinación de anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA). Se distinguen dos tipos de ANCA: un patrón citoplasmático que representa anticuerpos contra la proteinasa 3 de los neutrófilos, los cuales son altamente sensibles y específicos para granulomatosis de *Wegener*, y un segundo patrón, el perinuclear que representa anticuerpos contra la mieloperoxidasa de los neutrófilos, se ha relacionado con poliangeítis microscópica y con síndrome ideopático pulmón-riñón.³⁻⁵ 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 ANCA, estos pueden sustituir la confirmación histopatológica, esto es particularmente cierto en los casos de hemorragia alveolar secundaria a vasculítis, en los cuales la mortalidad es alta y los hallazgos de la biopsia son frecuentemente inespecíficos.^{4,6}

Cuadro 4. Diagrama de Flujo de Hemorragia Alveolar Difusa (HAD)



Otro papel importante de los cANCA es en el seguimiento de la enfermedad de *Wegener*, ya que en los periodos 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 periodos de remisión.¹⁵ La determinación serológica de marcadores para el diagnóstico de LES es muy importante. Los Ancas 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.^{24,29} El diagnóstico de Síndrome de *Goodpasture* se facilita con los estudios de inmunofluorescencia en tejidos y la determinación sérica para anticuerpos antimembrana basal glomerular. La demostración de depósitos lineales de inmunoglobulinas a lo largo de la membrana basal alveolar o glomerular, son el patrón de oro para el diagnóstico de síndrome pulmón riñón secundarios a síndrome de *Goodpasture*. La biopsia renal es el procedimiento de elección

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.

6. TRATAMIENTO

El síndrome de hemorragia alveolar difusa es una urgencia médica, cuyo tratamiento se debe iniciar antes de determinar el diagnóstico específico. 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. Alrededor de un 40% de los pacientes con HAD requieren ventilación mecánica.^{1,30}

Los pilares del tratamiento son los corticosteroides, fármacos inmunosupresores, citotóxicos y la plasmáferesis en algunos casos. 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 metilprednisolona 1000 mg por 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, granulomatosis de *Wegener* así como polangitis microscópica, con el objetivo de prevenir el daño renal. En la enfermedad de *Wegener* se sugiere iniciar con metilprednisolona 1000 mg por día asociado con ciclofosfamida de 3 a 5 mg/kg por 3 o 5 días y después de este periodo la dosis de corticosteroides se reduce a 1 mg/kg/día y se continúa con ciclofosfamida 1.5 mg/kg/día. En el LES se recomienda el mismo régimen que en la enfermedad de *Wegener*. La plasmáferesis no tiene utilidad en nefritis lúpica.⁴

Se debe evaluar la adición de plasmáferesis especialmente en el caso de enfermedad con anticuerpos antimembrana basal glomerular. Usualmente la terapia Inmunosupresora incluye ciclofosfamida y corticosteroide.

Jonson y colaboradores randomizaron 17 pacientes con Síndrome de *Goodpasture* en un estudio prospectivo comparando la inmunosupresión como monoterapia versus inmunosupresión más plasmáferesis. Este segundo grupo tuvo mejor evolución en términos de la función renal.^{14,30}

DISCUSION

Hay un amplio rango de enfermedades que se asocian con HAD y capilaritis pulmonar. El Sx. de HAD es una patología grave que pone en riesgo la vida. Su diagnóstico debe ser planteado en forma temprana para poder iniciar un adecuado tratamiento. La rareza del Sx. de HAD hace que no la tengamos presente como diagnóstico probable. Siempre debe de ser sospechada la HAD ante un paciente que presenta disnea súbita, nuevos infiltrados alveolares difusos, hemoptisis y anemia ferropénica. La hemoptisis puede ser de aparición tardía o no presentarse. Para el diagnóstico no se debe dudar en recurrir en la realización de fibrobroncoscopia con lavado broncoalveolar ya que es la prueba diagnóstica fundamental a realizar en primer lugar y sin demora para documentar la existencia de HAD, así como para permitir la exclusión de otras enfermedades, sobretodo las de origen infeccioso. Es muy importante excluir una infección pulmonar y dar profilaxis para infecciones oportunistas particularmente a pacientes los cuales se administran dosis altas de corticosteroides solos o con inmunosupresores. La biopsia pulmonar debe realizarse cuando no se ha podido establecer un diagnóstico.

Los casos clínicos que presentamos describen a tres pacientes con HAD y capilaritis asociado a trastornos vasculares sistémicos. Nuestros tres pacientes presentaron los signos y síntomas de HAD. En los tres pacientes se realizó fibrobroncoscopia como primera prueba diagnóstica evidenciando HAD. El diagnóstico de capilaritis en ellos realizó por histopatología a través de la realización de biopsia pulmonar a cielo abierto, además en los tres casos se reportó una infiltración de la pared por polimorfonucleares y vasculitis leucocitoclásica.

La terapia en ellos fue inicialmente con corticosteroide a dosis altas y terapia antimicrobiana de amplio espectro.

El uso de ciclofosfamida se utilizó en el caso 1. Infortunadamente el caso tres falleció. En los tres casos se estableció el diagnóstico de HAD en forma temprana así como capilaritis asociada a una enfermedad vascular sistémica.

REFERENCIAS

1. Cohen Shlomo MD. Diffuse Pulmonary Hemorrhage: Evolutionary Flaw or consequence of evolutionary progress? *Am J Med Sci* 2002; 323(3): 130 – 139.
2. Collard HR, Schwarz MI. Diffuse alveolar hemorrhage. *Clin Chest Med* 2004; 25(3): 583-592.
3. Specks U. Diffuse alveolar hemorrhage syndromes. *Curr Opin Rheumatol* 2001; 13(1):12-17.
4. Green RJ, Ruoss SJ, Kraft SA, Duncan SR, Berry GJ, Raffin TA. Pulmonary capillaritis and alveolar hemorrhage. Update on diagnosis and management. *Clin Chest Med* 1996; 110 (5): 1305-1316.
5. O'Riordan A, Keogh JA, Watson A. Pulmonary renal syndrome due to anti-GBM and IgM C-ANCA disease requiring the use of novel therapeutic agents. *Ren Fail* 2005; 27(6): 791-794.
6. Travis WD. Pathology of pulmonary vasculitis. *Semin Respir Crit Care* 2004 Oct; 25 (5): 475-482.
7. Albelda SM, Geffer WB, Epstein DM, Miller WT. Diffuse pulmonary hemorrhage: a review and classification. *Radiology* 1985; 154(2):289-297.
8. Leavitt R.Y, Fauci AS, Bloch DA, Hunder GG, Arend WP, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Wegener's Granulomatosis. *Arthritis Rheum* 1990; 33:1101-1107.
9. Gal AA, Velasquez A. Antineutrophil cytoplasmic autoantibody in the absence of Wegener's granulomatosis or microscopic polyangiitis: implications for the surgical pathologist. *Mod Pathol* 2002;15(11):1236-1237.
10. Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, et al: Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 187-192.
11. Cotch MF, Hoffman GS, Yerg DE. The epidemiology of Wegener's granulomatosis: Estimates of five-year prevalence, annual mortality, and geographic distribution from population-based data source. *Arthritis Rheum* 1996; 39:87-92.
12. Walters MDS, Savage COS, Dillon MJ, Lockwood CM, Barratt TM. Antineutrophil cytoplasm antibody in crescentic glomerulonephritis. *N Engl J Med* 1988; 318:1651-1657.
13. Xiao H, Heeringa P, Liu Z, Huugen D, Hu P, Maeda N, Falk RJ, Jennette JC. The role of neutrophils in the induction of glomerulonephritis by anti-myeloperoxidase antibodies. *Am J Pathol* 2005; 167(1):39-45.
14. Nguyen T, Martin MK, Indrikovs AJ. Plasmapheresis for diffuse alveolar hemorrhage in a patient with Wegener's granulomatosis: case report and review of the literature. *J Clin Apher* 2005; 20(4):230-234.
15. Paus Jenssen, Elizabeth S. MD, FRCP; Cockcroft, Donald W. MD, FRCP. A case report of Wegener granulomatosis treated only with corticosteroids for 30 years. *Ann Allergy Asta Immunol* 2003;91(1):82-85.
16. Kalambokis, Georgios ; Stefanou, Dimitrios ; Arkoumani, Evanthis 2; Fulminant bronchiolitis obliterans organizing pneumonia following 2 d of treatment with hydroxyurea, interferon-[alpha] and oral cytarabine ocfosfate for chronic myelogenous leukemia. *Eur J Haematol* 2004;73(1):67-70.
17. Nguyen VA, Gotwald T, Prior C, Obermoser G, Sepp N. Acute pulmonary edema, capillaritis and alveolar hemorrhage: pulmonary manifestations coexistent in antiphospholipid syndrome and systemic lupus erythematosus? *Lupus* 2005; 14(7):557-560.
18. Santos Ocampo AS, Mandell FU, et al. Alveolar hemorrhage in systemic lupus erythematosus: Presentation and management. *Clin Chest Med* 2000; 118: 1083 –1090.
19. Colby TV, Carnington CB. Interstitial Lung Disease. En Thurlbeck WM and Churg AM: Pathology of the Lung, ed.2 Nueva York, Thieme, 1995: 589-737.
20. Valente RM, Hall S, et al: Vasculitis y related disorders. In Kelly WN, Ruddy S. *Textbook of Rheumatology*. London Saunders. 1997: 1099 – 1110.
21. A. Abelardo Capdevila, MD. L. Cèica Irrazábal. MC Respiratory Failure Due to Lupus Pneumonitis: Case Report and Review of the literature. *Clin Pulm Med*. 2003; 10(3): 136-142.
22. Leatherman JW, Davies SF: Alveolar hemorrhage syndromes: Diffuse microvascular lung hemorrhage in immune and idiopathic disorders. *Medicine* 1984; 63: 343-61.
23. Wiedeman HP, Matthay RA: Pulmonary Manifestations of collagen vascular disease. *Clin Chest Med*. 1989; 10: 621.
24. Desderian SS, Tellis CJ, et al: Pulmonary involvement in mixed connective tissue disease. *Clin Chest Med* 1989; 88: 45-48.
25. Langford CA, Sneller MC. New developments in the treatment of Wegener's granulomatosis, polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis, and Churg-Strauss syndrome. *Curr Opin Rheumatol* 1997; 9(1):26-30.
26. Diri, Erdal MD, Buscemi, Dolores M. MD; Nugent, Kenneth M. MD Churg-Strauss Syndrome: Diagnostic Difficulties and Pathogenesis. *Amer J Med Scie* 2003; 325(2):101-105.
27. Pagnoux, Christian, Mahr, Alfred, Cohen, Pascal, Guillevin, Loic. Presentation and Outcome of Gastrointestinal Involvement in Systemic Necrotizing Vasculitides: Analysis of 62 Patients With Polyarteritis Nodosa, Microscopic Polyangiitis, Wegener Granulomatosis, Churg-Strauss Syndrome, or Rheumatoid Arthritis-Associated Vasculitis. *Medicine* 2005; 84(2):115-128.
28. Savige J, Dimech W, Fritzier M, Goeken J, Hagen E, Jennette J et al. Addendum to the International Consensus Statement on Testing and Reporting of antineutrophil cytoplasmic antibodies. *Am J Clin Pathol* 2003; 120: 312-318.
29. 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(R), 112 – 125.
30. Hernandez ME, Lovrekoic G, Schears G, Helfaer M, Friedman D, Stafford P, Albert D, Arens R. Acute onset of Wegener's granulomatosis and diffuse alveolar hemorrhage treatment successfully by extracorporeal membrane oxygenation. *Pediatric Crit Care Med* 2002; 3(1):87-89.