



Original breve

Hemorragia alveolar difusa: causas y desenlaces en un instituto de tercer nivel

Ivette Buendía-Roldán^a, Carmen Navarro^a y Jorge Rojas-Serrano^{b,*}^a Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Dr. Ismael Cosío Villegas, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México, México^b Servicio Clínico de Enfermedades Intersticiales del Pulmón, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Dr. Ismael Cosío Villegas, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México, México

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 24 de marzo de 2009

Aceptado el 9 de julio de 2009

On-line el 27 de abril de 2010

Palabras clave:

Hemorragia alveolar difusa
Vasculitis asociadas a anticuerpos
anticitoplasma de neutrófilos
Granulomatosis de Wegener
Anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos
Poliangeitis microscópica

Keywords:

Diffuse alveolar hemorrhage
Vasculitis associated with antibodies
anticitoplasm of neutrophils
Wegener's granulomatosis
Antibodies anticitoplasm of neutrophils
Microscopic polyangiitis

RESUMEN

Objetivo: Identificar las causas más frecuentes de hemorragia alveolar difusa (HAD) y conocer la evolución de los casos durante su hospitalización.

Pacientes y método: Revisión de expedientes con diagnóstico de HAD. Se clasificaron los diagnósticos de acuerdo con los criterios vigentes y se determinó la evolución.

Resultados: Se identificaron 17 casos de HAD, la principal causa fueron las vasculitis asociadas a ANCA (el 41% de los casos) seguida de las secundarias a drogas (el 18% de los casos). En un 35% no se logró identificar una etiología. Seis pacientes fallecieron (35%), el único factor asociado a mortalidad fue el sexo masculino (5/6 vs. 3/11; $p=0,05$).

Conclusiones: La causa más frecuente de hemorragia alveolar son las vasculitis asociadas a ANCA, la mortalidad de la HAD es del 35% y los hombres parecen tener peor pronóstico.

© 2009 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Diffuse alveolar hemorrhage: Causes and outcomes in a referral center

ABSTRACT

Objective: To identify the most common causes of diffuse alveolar hemorrhage (DAH) and the evolution of cases during hospitalization.

Patients and methods: A review of cases diagnosed with DAH; the diagnoses were classified according to existing criteria and the progression of the cases was determined.

Results: We identified 17 cases of DAH, with the leading cause being ANCA associated vasculitis (41% of cases), followed by cases secondary to drugs (18%). In 35% of the cases, there was a failure in identifying an etiology. Six patients died (35%), the only factor associated with mortality was male gender 5/6 vs 3/11, $p=0.05$.

Conclusions: The most frequent cause of alveolar hemorrhage was ANCA associated vasculitis. The mortality in DAH is about 35%, males seem to have a worse prognosis.

© 2009 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La hemorragia alveolar difusa (HAD) es una emergencia que requiere de un diagnóstico oportuno y un tratamiento agresivo. El término HAD se refiere a distintas formas de hemorragia que se originan en la microcirculación pulmonar (capilares alveolares, arteriolas y vénulas) y que puede afectar múltiples áreas del parénquima pulmonar¹.

La primera descripción de la HAD se atribuye a Virchow en el siglo XIX, quien reportó un caso de probable hemosiderosis pulmonar idiopática¹.

La fisiopatología de la HAD se debe a daño en la microcirculación alveolar, la causa puede ser específica del pulmón (como en el daño alveolar difuso o una infección) o generalizada (como en una vasculitis sistémica). En este último caso se ha descrito la presencia de capilaritis alveolar que se ha reportado en otras enfermedades sistémicas autoinmunes, como el lupus eritematoso sistémico^{2,3}. Existe poca información acerca de las causas de HAD, provenientes de reportes o series de casos. Uno de estos estudios describió que la causa más frecuente era la granulomatosis de Wegener (el 32% de los casos) seguida de síndrome de

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: rojjas@iner.gob.mx (J. Rojas-Serrano).

Goodpasture, hemosiderosis pulmonar idiopática y otras enfermedades sistémicas autoinmunes².

Los síntomas más comunes de la HAD son hemoptisis, disnea y tos de inicio agudo o subagudo⁷. La exploración física generalmente es inespecífica. En los casos secundarios a una enfermedad sistémica puede haber signos clínicos relacionados con las enfermedades de base¹. En los estudios de laboratorio se evidencia caída de hemoglobina y hematocrito junto con elevación de azoados y cambios en el sedimento urinario en los síndromes de riñón pulmón. Debido a que el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias es un centro de referencia, decidimos identificar las causas más frecuentes de HAD y conocer la evolución de los casos durante su hospitalización.

Pacientes y método

Se revisaron los expedientes del período comprendido entre los años 2001–2006 y se consideraron como verdaderos casos de HAD los pacientes que cumplieran con los siguientes criterios:

- 1) Cuadro clínico: disnea, tos (con o sin esputo hemoptoico) y fiebre durante la última semana previa al ingreso hospitalario.
- 2) Infiltrados alveolares difusos bilaterales en estudios radiográficos.
- 3) Anemia (hemoglobina menor de 13 g en hombres y 11 g en mujeres).
- 4) Exclusión de otros diagnósticos que explicaran el cuadro pulmonar y/o la demostración de macrófagos con hemosiderina en lavado bronquioloalveolar y/o biopsia pulmonar compatible con HAD.

Se registraron las variables de laboratorio (biometría hemática, química sanguínea, examen general de orina, resultados de anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos, anti-PR3, anti-MPO, antinucleares, anti-ADN doble cadena y niveles de complemento [C3 y C4]). Se registraron los hallazgos en la radiografía de tórax y la tomografía de tórax de alta resolución (TACAR) y se registró el diagnóstico etiológico de la HAD. En caso de que el diagnóstico fuera una vasculitis de pequeño vaso, sólo se tomó como verdadera en caso de una serología positiva para anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA) junto con anti-PR3 o MPO positivos. En el caso de lupus eritematoso sistémico se clasificó al paciente como tal de acuerdo con los criterios de clasificación del ACR⁴. En los otros casos se discutió entre los autores y se llegó en consenso a un diagnóstico o bien se concluyó que no era posible determinar la causa de la HAD.

Análisis estadístico

La inferencia estadística se hizo con la prueba exacta de Fisher para las variables categóricas y la prueba de rangos sumados de Wilcoxon para las numéricas. Se tomó como significativo un valor de $p < 0,05$, a dos colas.

Resultados

Se identificaron 17 casos (tabla 1). En 16 éste fue el primer episodio de HAD y sólo uno tenía el antecedente de un cuadro previo que fue atendido en otro centro hospitalario. Nueve eran mujeres (53%) con una mediana de edad de 45,17 años. La causa más frecuente de HAD fueron las vasculitis asociadas a ANCA con 7 casos, de éstos, cinco fueron granulomatosis de Wegener y 2 casos de una poliangeítis microscópica. La segunda causa fue la

Tabla 1
Características generales de la población y cuadro clínico

Variable	Frecuencia n=17, n (%)
Mujeres	9 (53)
Edad, años*	45,17 (16–66)
Tabaquismo activo	3 (18)
<i>Manifestaciones clínicas</i>	
Disnea	12 (71)
Tos	14 (82)
Hemoptisis	14 (82)
<i>Estudios de laboratorio</i>	
Hemoglobina, g/dl*	9,9 (5,7–15,7)
Leucocitos*	11,210 (6,200–20,000)
Plaquetas*, miles	307 (156–485)
Creatinina*, mg/dl	1,18 (0,54–4,3)
Eritrocituria +++	10 (59)
<i>Causas de hemorragia alveolar</i>	
Vasculitis asociadas a ANCA	7 (41)
Medicamentos o drogas	3 (18)
Lupus eritematoso sistémico	1 (6)
No determinado	6 (35)
<i>Ecocardiograma normal</i>	5 (29)

ANCA: anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos.

* Mediana (valor mínimo–máximo).

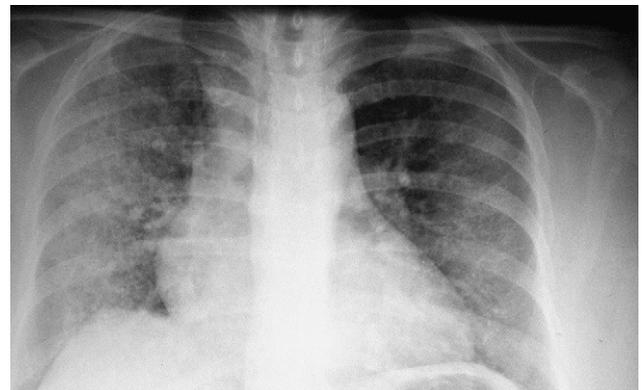


Figura 1. Radiografía de tórax con opacidades heterogéneas bilaterales diseminadas en paciente con diagnóstico de hemorragia alveolar difusa.

secundaria a drogas con tres casos, dos por cocaína y uno por propiltiuracilo, que desarrolló una vasculitis secundaria con ANCA positivos, esta paciente fue la que tenía un cuadro previo de HAD también relacionado con este fármaco.

Se tomaron cultivos para micobacterias y piógenos en 15 pacientes (88%), siendo negativos en todos ellos. La radiografía de tórax y la TACAR se solicitaron en el 100%, de la primera se encontraron opacidades de llenado alveolar difusas bilaterales en todos los estudios y en la segunda se encontraron áreas de consolidación alternando con zonas de vidrio despolido y áreas del parénquima normal (fig. 1). No se llevaron a cabo biopsias en ningún paciente.

Sobrevivieron y egresaron por mejoría 11 pacientes, seis fallecieron (35%), de los cuales 5 fueron hombres (83%), con una $p=0,05$ al compararlo con el grupo de sobrevivientes (tabla 2). Los sobrevivientes recibieron en la gran mayoría tratamiento de sostén con prednisona (el 81 vs. el 16%; $p=0,035$), no hubo diferencias en el resto de las variables estudiadas (tabla 2).

Tabla 2
Comparación entre los pacientes muertos y los sobrevivientes de hemorragia alveolar difusa

Variable	Muertos n=6	Sobrevivientes n=11	p
Sexo masculino	5 (83%)	3 (27%)	0,05
Anemia ^a	6 (100%)	6 (54%)	0,10
Elevación de azoados ^b	4 (66%)	4 (36%)	0,33
Hemoglobinuria	4 (66%)	7 (63%)	1
Ingreso a UTI	1 (16%)	5 (45%)	0,33
> 10 días en UTI	1 (16%)	4 (36%)	0,60
Ventilación mecánica	1 (16%)	3 (27%)	0,580
Bolos de metilprednisolona	6 (100%)	5 (45%)	0,62
Prednisona	1 (16%)	9 (81%)	0,035
Antibiótico	5 (83%)	9 (81%)	1
Ciclofosfamida	3 (50%)	3 (27%)	0,60
Factor reumatoide > 20	1 (16%)	1 (9%)	1
Broncoscopia	1 (16%)	5 (45%)	0,33
Hemoptisis	5 (83%)	9 (81%)	1
Disnea	4 (66%)	8 (72%)	1
Tos	5 (83%)	9 (81%)	1
Hemoglobina, gm/dl ^c	9,5 (5,7-11,6)	10,3 (6,4-15,7)	0,36
Edad, años ^c	42 (16-62)	46,9 (21-66)	0,42
Leucocitos ^c	12,7 (7,5-18,6)	11,32 (6,2-19,8)	0,51
Plaquetas ^c	288,5 (166,392)	351 (156,703)	0,54
Creatinina ^c	2,26 (0,62-3,9)	1,54 (0,54-4,3)	0,36
Días en UTI ^c	3 (0-3)	6 (0-16)	0,28

Hb: hemoglobina; UTI: unidad de terapia intensiva.

^a Definida como una cifra de Hb < 10 gm/dl.

^b Definida como una cifra de creatinina mayor a 1,2 mg/dl.

^c Mediana (valor mínimo-máximo).

Discusión

En este trabajo encontramos que la principal causa de hemorragia alveolar en nuestro medio son las vasculitis asociadas a ANCA, y de ellas la granulomatosis de Wegener es la más frecuente, datos que coinciden con lo informado en otras series, en las que se reportan a las vasculitis de pequeños vasos asociadas a ANCA como la principal causa de HAD^{5-7,9-12}. Este hallazgo confirma la necesidad de evaluar exhaustivamente la probabilidad de una vasculitis asociada a ANCA en el caso de una HAD.

La segunda causa de HAD fueron las asociadas a drogas, dos casos con cocaína y una asociada a propiltiuracilo. Esta serie sería la primera a nuestro conocimiento que informa que el uso de drogas es una causa frecuente de HAD. En el caso de la cocaína nos refuerza la importancia clínica de interrogar acerca de antecedentes de farmacodependencia; por otra parte, está bien descrito que el propiltiuracilo puede provocar una vasculitis secundaria a su uso y da ANCA positivos. La evolución de estos pacientes es hacia la mejoría y desaparición de los autoanticuerpos una vez suspendido el fármaco. Algunos podrían decir que este caso en nuestra serie debería ser catalogado como también una vasculitis asociada a ANCA; sin embargo, debido a que la asociación entre el uso de fármacos antitiroideos y las vasculitis secundarias está bien descrita y remite después de su suspensión, decidimos incluirla en el grupo de secundarios a fármacos. Tuvimos un 35% de hemorragias en la que la causa no fue determinada, a este respecto cabe comentar que algunos pacientes ingresaron al servicio de urgencias en muy malas condiciones presentando la defunción en las primeras horas de estancia y no se alcanzó a llevar un protocolo completo de estudio. A los pacientes en quienes se realizó broncoscopia sólo se tomó

lavado bronquioloalveolar, ya que está documentada la baja sensibilidad y especificidad de la biopsia transbronquial y ninguno de los pacientes fue sometido a toma de biopsia pulmonar a cielo abierto. En cuanto a los estudios de TACAR, en nuestros pacientes se corroboraron las imágenes de llenado alveolar con áreas de vidrio despulido y zonas del parénquima normal en el 100% de los pacientes.

De los 6 pacientes que ingresaron a la unidad de terapia intensiva, uno falleció (17%), este porcentaje es menor comparado con el del estudio de Semple et al, en donde reportan una mortalidad del 50% para los pacientes tratados en la unidad de terapia intensiva⁸. Debido a la naturaleza del estudio no podemos explicar esta aparente diferencia. La única variable que parece estar asociada a mortalidad es el sexo masculino. La otra variable que fue estadísticamente significativa fue el tratamiento con prednisona oral; sin embargo, esto podría ser resultado de un sesgo de supervivencia, ya que consideramos que este resultado sólo refleja que los pacientes que sobrevivieron alcanzaron a tomar las dosis de prednisona por vía oral o tenían menor gravedad al ingreso. Vale la pena comentar que no hay diferencias en el uso de bolos de metilprednisolona entre los supervivientes y los que fallecieron.

Las limitaciones del estudio son las inherentes a su naturaleza retrospectiva y al pequeño número de pacientes. Otra limitante es que los pacientes de nuestro instituto con HAD no eran evaluados de una manera sistemática y no todas las variables pudieron determinarse en todos los casos, los médicos tratantes decidieron la toma de pruebas diagnósticas de acuerdo con su criterio. Sin embargo, debido a la rareza de la HAD, el estudio da información útil a los clínicos que evalúan a este grupo de pacientes.

En conclusión, la causa más frecuente de HAD en nuestro medio son las vasculitis asociadas a ANCA, la mortalidad oscila en alrededor del 35% y el sexo masculino parece tener un peor pronóstico en esta condición.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Collard HR, Marvin IS. Diffuse alveolar hemorrhage. Clin Chest Med. 2004;25:583-92.
- Travis WD, Colby TV, Lombard C, Carpenter HA. A clinicopathologic study of 34 cases of diffuse pulmonary hemorrhage with lung biopsy confirmation. Am J Surg Pathol. 1990;14:1112-25.
- Franks TJ, Koss MN. Pulmonary capillaritis. Curr Opin Pulm Med. 2000;6:430-5.
- Petri M. Review of classification criteria for systemic lupus erythematosus. Rheum Dis Clin North Am. 2005;31:245-54.
- Schreiber J, Knolle J, Kachel R, Schüick R. Differential diagnosis of diffuse pulmonary haemorrhage. Pneumologie. 2006;60:347-54.
- Cordier JF. Pulmonary manifestations of the vasculitides. Rev Prat. 2008;58:492-8.
- Ioachimescu OC, Stoller JK. Diffuse alveolar hemorrhage: Diagnosing it and finding the cause. Cleve Clin J Med. 2008;75:258-65.
- Semple D, Keogh J, Forni L, Venn R. Clinical review: Vasculitis on the intensive care unit—part 2: Treatment and prognosis. Crit Care. 2005;9:193-7.
- Ozaki S. ANCA-associated vasculitis: Diagnostic and therapeutic strategy. Allergol Int. 2007;56:87-96.
- Brusselle B. Pulmonary-renal syndromes. Acta Clin Belg. 2007;62:88-96.
- Guillemin L, Pagnoux C. Treatment of ANCA-associated vasculitides. Presse Med. 2007;36:922-7.
- Pagnoux P. Wegener's granulomatosis and microscopic polyangiitis. Rev Prat. 2008;58:522-32.