

Hemorragia alveolar difusa

M. Andrés, C. Romera.

Sección de Reumatología. Hospital General Universitario de Alicante.

CONCEPTO

La hemorragia alveolar difusa (HAD) es un síndrome de pronóstico grave, que puede obedecer a múltiples causas. Se caracteriza por la aparición de hemoptisis, anemia, infiltrados pulmonares difusos e insuficiencia respiratoria. La mayoría de las veces es secundaria a vasculitis de pequeños vasos pulmonares. Existen tres grandes grupos: a) las pauciinmunitarias, generalmente asociadas a capilaritis y anticuerpos citoplásmicos antineutrófilos; b) las producidas por depósitos inmunológicos, que pueden detectarse mediante inmunofluorescencia, y c) un gran grupo misceláneo, que incluye toxicidad por fármacos, infecciones y causas idiopáticas. El diagnóstico se basa en la integración de síntomas, signos clínicos, estudios serológicos, de imagen e histopatológicos. Se debe recomendar la realización de una biopsia por videotoracoscopia en los pacientes con HAD de causa inexplicada, sin un diagnóstico previo de enfermedad sistémica, en los que los estudios serológicos no proporcionen datos concluyentes. Cuando se asocia a glomerulonefritis aguda, recibe el nombre de síndrome pulmonar-renal.

El daño vascular se objetiva con el acúmulo de hematíes en el espacio alveolar, que llegan ahí tras la ruptura de la membrana alveolocapilar de los vasos alveolares. La forma de presentación, la anatomía patológica (sobre todo la presencia o no de capilaritis), los resultados serológicos y del lavado broncoalveolar, entre otros, ayudarán al clínico a determinar la etiología subyacente a la HAD.

HISTORIA

La inflamación de los vasos se definió inicialmente en 1866 como poliarteritis nodosa por Kussmaul y Meier⁽¹⁾, objetivando aneurismas nodulares arteriales acompañados de inflamación de la adventicia. Posteriormente, Ferrari la caracterizó como multifocal y transmural, en 1903. En 1910, Goodpasture describió un cuadro clínico-patológico de hemorragia pulmonar y glomerulonefritis con proliferación extracapilar,

siendo llamado posteriormente en 1958 síndrome de Goodpasture, no descubriendo hasta 1964 el depósito lineal de IgG en la membrana basal que caracterizaría a estos pacientes.

En 1937, Wegener observó un cuadro similar de afectación pulmonar (incluyendo además las vías respiratorias superiores), y también con afectación renal (en forma de glomerulonefritis necrotizante), pero con presencia de granulomas.

EPIDEMIOLOGÍA

Hay una gran variedad de enfermedades asociadas con HAD, pero no hay hasta el momento estudios prospectivos que caractericen sus respectivas frecuencias de aparición.

Ante un caso de HAD, según Travis et al⁽²⁾, en una serie de 34 casos, la causa clínica más frecuente de HAD fue la Granulomatosis de Wegener (GW) en un 32%, seguido de enfermedad de Goodpasture (13%), la hemosiderosis pulmonar idiopática (13%), otras enfermedades del colágeno (13%) y la poliangeítis microscópica (PAM, 9%). En una serie de pacientes con trasplante de progenitores hemopoyéticos, la HAD sólo se detectó en el 5% de 3806 pacientes⁽³⁾.

Respecto al tipo histológico más frecuente, en las series de casos publicadas predomina ampliamente la capilaritis pulmonar^(2,4), característica utilizada para la clasificación histológica de la HAD.

ETIOLOGIA

Hay múltiples causas que se pueden presentar en forma de HAD (tabla 1). Además, para estudiar la etiología de la hemorragia alveolar aguda, con fines didácticos, se pueden emplear dos tipos de clasificaciones, una basada en la enfermedad responsable del síndrome (tabla 1) y otra en función del patrón histológico que presente (tabla 2)⁽⁵⁾.

En las distintas clasificaciones empleadas en la literatura, entidades clínicas muy similares se incluyen con distintos nombres, que puede llevar a confusión. Es por esto que hemos intenta-

Tabla 1: **Clasificación por tipos de causas**

<p>Vasculitis y enfermedades autoinmunes sistémicas</p>	<p>Amiloidosis Artritis Reumatoide Capilaritis pulmonar aislada Colitis Ulcerosa Crioglobulinemia Enfermedad de Behçet Esclerosis sistémica Granulomatosis de Wegener GN idiopática Glomerulonefritis Ig A / Púrpura de Schonlein-Henoch Glomerulonefritis por depósito IC</p>	<p>Glomerulonefritis pauciimmune Lupus Eritematoso Sistémico Miastenia gravis Poliarteritis Nodosa, Polimiositis / Dermatomiositis Síndrome Antifosfolípídico Catastrófico Síndrome autoinmune poliglandular. Síndrome de Churg–Strauss Síndrome de Goodpasture Síndrome de Sjögren Urticaria–vasculitis Vasculitis inducida por fármacos</p>
<p>Fármacos</p>	<p>Abciximimab Alemtuzumab Ácido all–trans–retinoico Amiodarona Azitromicina Benzbromarona Benziltiouracilo Carbimazol Citotóxicos (bleomicina, mitomicina) D–penicilamina Difenilhidantoína Everolimus Filgastrim Haloperidol</p>	<p>Hidralazina Infliximab Itraconazol Leflunomida Metimazol Metilergotamina Metotrexato Montelukast 5–nitroimidazol Nitrofurantoína Sales de oro Propiltiouracilo Sirólimus Sunitinib Zafirlukast</p>
<p>Drogas y tóxicos</p>	<p>Anhídrido trimelítico Cocaína inhalada o inyectada (crack)</p>	<p>Detergentes Isocianato Pesticidas</p>
<p>Infecciones</p>	<p>Bacterianas: • Procesos: endocarditis subaguda, neumonía y sepsis • Gérmenes: S. Aureus meticilin – resistente, legionela, leptospirosis, Pneumocistis jirovecii y Mycobacterium tuberculosis</p>	<p>Parásitos: • Aspergillus • Scedosporium prolificans Virus: • Citomegalovirus • Gripe A (H1N1) • Hantavirus • Hepatitis B y C • Herpes simple</p>
<p>Complicaciones de trasplantes</p>	<p>Complicaciones de: • Trasplante autólogo de médula ósea • Trasplante de células madres • Trasplante de sangre de cordón umbilical</p>	<p>Enfermedad injerto contra huésped Rechazo agudo de trasplante pulmonar Post–trasplante renal</p>
<p>Coagulopatías y tratamientos sobre la hemostasia</p>	<p>Coagulación intravascular diseminada (CID) Púrpura trombocitopénica idiopática (PTI) Púrpura trombocitopénica trombótica (PTT)</p>	<p>Hemofilia Tratamientos: • Antiagregantes plaquetarios • Anticoagulantes • Trombolíticos</p>

Tabla 1 (continuación): **Clasificación por tipos de causas**

Neoplasias	Angiosarcoma pulmonar Leucemia promielocítica aguda	Mieloma múltiple Sarcoma de Kaposi
Miscelánea	Barotrauma Daño alveolar difuso Edema pulmonar de altitud Embolismo de silicona Embolismo o infarto pulmonar Enfermedad venooclusiva pulmonar Esclerosis tuberosa	Estenosis o insuficiencia mitral Hemangiomas pulmonar capilar Hemosiderosis pulmonar idiopática Hipertensión maligna Linfangiografía Linfangiomiomatosis Radioterapia Síndrome de Distrés Resp. del Adulto
Idiopáticas		

Tabla 2: **Clasificación histológica**

Capilaritis Pulmonar	
Artritis Reumatoide Colitis Ulcerosa Crioglobulinemia Difenilhidantoína Enfermedad de Behçet Enfermedad mixta del tejido conectivo Esclerosis sistémica Fibrosis Pulmonar idiopática Lupus Eritematoso Sistémico Miastenia Gravis	Nefropatía Ig A / Púrpura Schönlein-Henoch Polimiositis Propiltiouracilo Rechazo agudo de trasplante Síndrome antifosfolípido primario Enfermedad de Goodpasture Toxicidad por ácido retinoico Trasplante autólogo de médula ósea Vasculitis ANCA (E. Wegener, Churg Strauss, Poliangeítis microscópica) / capilaritis pulmonar aislada / GN pauciinmune aislada
Hemorragia pulmonar franca	
Amiodarona Anhídrido trimelítico Endocarditis subaguda bacteriana Estenosis mitral Exposición a isocianato Hemosiderosis pulmonar idiopática	Lupus Eritematoso Sistémico Mieloma múltiple Nitrofurantoína Penicilamina Enfermedad de Goodpasture Síndrome poliglandular autoinmune Trastornos de la coagulación
Daño alveolar difuso	
Inhalación de cocaína Lupus eritematoso sistémico Radioterapia	Trasplante de médula ósea Tratamiento con citotóxicos Síndrome de Distrés Respiratorio del Adulto

do englobar estas entidades para facilitar su comprensión. Es el caso de las vasculitis ANCA, cuyas manifestaciones pulmonar y renal son la capilaritis y GN pauciinmune, respectivamente, que en caso de manifestarse sólo en un órgano o de no detectarse ANCA en el suero de los pacientes, se tienden a llamar “aislada”, y no vasculitis ANCA limitada pulmonar.

CLASIFICACIÓN ANATOMOPATOLÓGICA

Capilaritis alveolar o pulmonar

Es el tipo histológico más frecuente⁽⁴⁾. Puede darse de forma aislada (llamada entonces capilaritis aislada pauciinmune, patrón histológico de la poliangeítis microscópica); o formando parte de entidades clínicas diversas (como la fibrosis

pulmonar idiopática, las vasculitis ANCA o la nefropatía IgA, entre otras).

La capilaritis consiste en una infiltración de neutrófilos en el alveolo septal (intersticio pulmonar), sin prácticamente afectación de los espacios aéreos. La presencia de neutrófilos en el septo produce una necrosis vascular, que se manifiesta con la pérdida de la integridad estructural del alveolo y entrada de hematíes al espacio alveolar y al intersticio.

Muchos de los neutrófilos pueden seguir fragmentándose, convirtiéndose en picnóticos, hallazgos que sugieren el papel patogénico de productos derivados de los neutrófilos (radicales libres de oxígeno y enzimas proteolíticas) en la formación de este daño pulmonar. Los neutrófilos fragmentados, polvo nuclear, y restos de fibrina, también entran en el espacio alveolar, pudiéndose ver necrosis fibrinoide.

Hemorragia pulmonar franca

El espacio alveolar se rellena de hematíes, sin inflamación o destrucción previa de las estructuras alveolares. La conservación de las estructuras pulmonares hace referencia a que la causa de la hemorragia es exógena al órgano afectado. Las causas más frecuentes son el aumento de la presión del ventrículo izquierdo, los trastornos de la coagulación y la toma de anticoagulantes.

Daño alveolar difuso (DAD)

Es la lesión basal del síndrome de distrés respiratorio agudo. Se caracteriza por dos fases: aguda o exudativa, y la crónica u organizativa.

- a) Fase aguda o exudativa: el daño inicial al endotelio capilar y al epitelio alveolar produce un edema intraalveolar y engrosamiento intersticial, formándose progresivamente membranas hialinas (compuestas de detritus celulares principalmente). Esto puede acompañarse de la formación de trombos, si hay un trastorno de coagulación de base.
- b) Fase organizativa: es de más difícil diagnóstico, predominando la fibrosis intersticial, asociado a una proliferación importante de neocitos tipo 2. Puede acompañarse de metaplasia escamosa. Las membranas hialinas de la fase aguda se incorporan a los septos alveolares, engrosándolos, pudiendo quedar residuos de las mismas en función de la evolución del cuadro.

Causas: fármacos y drogas (también inhaladas), enfermedades del colágeno vascular y/o

inmunomediadas, microorganismos (virus, Rickettsia, Mycoplasma, Legionella...).

HAD EN REUMATOLOGÍA

A continuación, detallaremos algunas de las patologías de relevancia en Reumatología, que pueden desarrollar a lo largo de su curso, o como debut, una HAD:

Vasculitis ANCA

Las vasculitis necrotizantes sistémicas más frecuentemente asociadas a anticuerpos anticito-plasma del neutrófilo (ANCA), son la Granulomatosis de Wegener (GW) y la Poliangeítis Microscópica (PAM)

Granulomatosis de Wegener

La GW es una vasculitis granulomatosa, de mediano vaso, que se caracteriza por la afectación de las vías aéreas superiores e inferiores, con o sin afectación renal. Según la base de datos del WG Etanercept Trial⁽⁷⁾, la HAD, al igual que la glomerulonefritis, se clasifica como manifestación grave de la enfermedad por presentar riesgo vital, detectándose en el 25% de estos casos. Los pacientes que presentaban HAD eran de mayor edad (50±16 vs 41±16 años), y más frecuentemente hombres.

El porcentaje de expresión de la proteinasa 3 (PR3) en la superficie de los neutrófilos de los pacientes con vasculitis ANCA se ha correlacionado con una mayor tasa de recaída⁽⁶⁾. Sin embargo, tradicionalmente se ha utilizado la elevación de título de anticuerpo (cANCA) como predictor de recaída por los altos datos de sensibilidad (93%) y especificidad (97%) que disponíamos^(8,9); aunque los datos más recientes sean menos esperanzadores (Sensibilidad: 71%; Especificidad: 75%)^(10,11). Sin embargo, lo que sí parece estar claro es que los pacientes con altos títulos de ANCA tras la remisión, son los que tienen mayor riesgo de recaída⁽¹¹⁾.

Poliangeítis microscópica

Es una vasculitis necrotizante, de pequeño vaso, que se caracteriza porque siempre se acompaña de afectación renal. Ésta consiste en una glomerulonefritis necrotizante, focal y segmentaria, diferenciándose de la de la GW en la ausencia de la afectación de las vías respiratorias altas y la ausencia de granulomas. Por el contrario, puede afectar a las vías respiratorias bajas, produciendo

do una HAD (siendo ésta debida mayoritariamente a una capilaritis pulmonar) en un 20-60% de los pacientes⁽¹²⁾. La HAD aumenta la mortalidad de la PAM, falleciendo el 30% de los pacientes ante el primer episodio, y bajando la supervivencia después al 82% al primer año, y 68% al quinto año^(13,14).

Lupus Eritematoso Sistémico (LES)

La enfermedad pleural está infradiagnosticada en el LES, objetivando pleuritis (con o sin fibrosis) hasta en el 50-83% de las autopsias, y derrame pleural hasta en el 16-50% de las radiografías de tórax. Hay dos manifestaciones con riesgo vital⁽¹⁵⁾:

Neumonitis lúpica (1-4%)

Cuadro respiratorio agudo acompañado de tos, fiebre y disnea, con o sin hemoptisis, que anatómicopatológicamente se presenta como un daño alveolar difuso.

Hemorragia alveolar difusa (0,5-5,7%)

Es una de las manifestaciones con mayor mortalidad, presentándose como debut de la enfermedad en el 11-20% de los casos. Los pacientes con mayor riesgo son aquellos con manifestación renal activa, observándose en tal caso hasta el 60-83% de los casos según series históricas⁽¹⁶⁾.

PRESENTACIÓN CLÍNICA

La HAD puede aparecer a cualquier edad, con o sin enfermedad de base establecida. Los pacientes con HAD se presentan con una variedad de síntomas, signos y resultados de laboratorio que pueden sugerir el diagnóstico de base (por ejemplo, GW o complicaciones de un determinado tratamiento), o sólo permitir el diagnóstico general del síndrome sin especificar una determinada etiología.

Síntomas

El debut de la HAD es habitualmente agudo, de menos de una semana de duración. Tos, hemoptisis, fiebre y disnea son frecuentes como síntomas iniciales. Algunos pacientes, se presentan con distrés respiratorio severo agudo, requiriendo ventilación mecánica. La hemoptisis puede estar ausente hasta en el 33% de los casos con HAD de cualquier causa⁽¹⁴⁾. En este caso, nuevos infiltrados alveolares (localizados o difusos), una caída en la hemoglobina o el

hallazgo de fluido progresivamente más hemorrágico en el lavado broncoalveolar, favorecen el diagnóstico. La anamnesis puede ser clave en caso de sospecha contacto con tóxicos o fármacos diversos.

Exploración física

La exploración pulmonar no es específica, a no ser que haya signos físicos que sugieran una vasculitis o conectivopatía subyacente. Conforme evoluciona el cuadro, la disnea, la hipotensión y la desaturación se pueden ir instaurando.

ESTUDIOS COMPLEMENTARIOS

Hallazgos radiográficos

Radiografía de tórax

Suele ser inespecífica, aunque normalmente muestra nuevas opacidades alveolares parcheadas o difusas. En caso de episodios recurrentes de HAD, puede evolucionar a opacidades intersticiales y fibrosis pulmonar⁽¹⁴⁾. Además, se puede observar derrame pleural (que puede asociarse en caso de LES o en un cuadro sistémico de vasculitis).

TAC torácico

El TAC torácico (preferiblemente de alta resolución) confirma la presencia de vidrio deslustrado u opacidades que rellenan espacios de aire, normalmente bilaterales, aunque también pueden ser unilaterales. Puede dar el diagnóstico por imagen, o comprobar la evolución y/o la respuesta al tratamiento.

Ecocardiograma

Puede ser útil para diagnóstico de una estenosis mitral como causa de la HAD, o para comprobar una complicación de la enfermedad de base, como un derrame pericárdico.

Hallazgos en el laboratorio

A menudo inespecíficos.

Reactantes de fase aguda (VSG, PCR), hemograma, función renal, coagulación

La VSG está habitualmente elevada, particularmente en los casos en que la HAD está producida por enfermedades sistémicas. Elevación del recuento total de leucocitos y/o una caída del nivel de la hemoglobina, son también frecuentes. En caso de ausencia de sangrado evidente,

el cuadro de distrés y la anemización nos puede hacer sospechar la posibilidad de una HAD subyacente.

Es importante hacer un estudio básico de coagulación, que nos guiará para saber si hay un trastorno en la hemostasia ya sea exógeno (por un efecto excesivo de la terapia anticoagulante previa del paciente); o endógeno (secundario a un síndrome antifosfolípido, etc).

Muchas de las enfermedades causantes de HAD pueden producir un síndrome pulmonar-renal que debuta con HAD asociada a una glomerulonefritis focal y segmentaria necrotizante. En este caso, buscaremos el deterioro de la función renal y/o sedimento urinario anormal (hematuria, proteinuria y cilindros de ambos).

Autoinmunidad

Las pruebas de autoinmunidad pueden ser claves en el diagnóstico de la enfermedad de base, por lo que la realización de anticuerpos antinucleares, antiDNA, ANCA, anticuerpos extraíbles del núcleo y anticuerpos anti membrana basal glomerular entre otros, estaría indicado. Además, en caso de afectación renal simultánea, estas pruebas se pueden aplicar al tejido renal (determinación de inmunoglobulinas por medio de inmunofluorescencia, determinación de fracciones del complemento, etc). También se pueden detectar anticuerpos antifosfolípido. La determinación de las fracciones del complemento también podría ser orientativa.

Gasometría arterial

Puede cuantificar el nivel de hipoxemia y con ello la severidad del distrés, con o sin repercusión en el pH.

Detección de drogas o niveles de fármacos

Otros

Hemocultivos, determinación de anticuerpos antiestreptococo (ASLO), útiles en caso de sospecha de GN postestreptocócica o de una endocarditis.

Pruebas funcionales pulmonares

En la gasometría arterial podemos encontrar grados variables de hipoxemia, siendo a menudo suficientemente grave como para requerir soporte ventilatorio.

Un marcador sensible de HAD es el aumento secuencial de la capacidad de difusión del monóxido de carbono (DLCO). Esto resulta de la

disponibilidad aumentada de hemoglobina en el espacio alveolar. Aunque el aumento de la difusión pulmonar se considera un signo clásico, normalmente la DLCO no puede ser calculada en los pacientes con HAD, ya que la inestabilidad clínica suele impedir la realización de las pruebas funcionales respiratorias.

La triada de aumento de la DLCO, alteraciones del intercambio gaseoso e infiltrados difusos pulmonares, es útil para diagnóstico en formas subagudas, o para detectar exacerbaciones en la enfermedad establecida.

LAVADO BRONCOALVEOLAR (LBA)

EL LBA secuencial es fundamental para el diagnóstico del síndrome y confirmar que el sangrado proviene del pulmón, así como excluir infecciones (de forma rutinaria, se deben cursar muestras para cultivo bacteriano, micobacteriano, fúngico y/o para *Pneumocistis jirovecii*)⁽¹⁴⁾. La rentabilidad de la pruebas es mayor si se realiza en las primeras 48 horas del inicio del cuadro

El modo de realización del LBA es con la introducción del fibrobroncoscopio hasta los bronquios subsegmentarios, depositando allí 50-60 mL de suero salino estéril, que se aspira después progresivamente. La HAD se confirma cuando este líquido que se recupera es progresivamente más hemorrágico, un hallazgo característico de la HAD de cualquier causa. Los macrófagos cargados de hemosiderina (teñidos en azul con la tinción de Prussian, llamados habitualmente siderófagos), son característicamente encontrados en los pacientes con HAD. Esto puede ser de gran ayuda para el diagnóstico en caso de opacidades pulmonares difusas sin hemoptisis.

PRONÓSTICO

La HAD es un cuadro de riesgo vital, siendo el pronóstico peor cuando la causa es una enfermedad sistémica, como en el caso de las vasculitis. El momento agudo es crítico, pero también lo es la evolución, en parte por la gravedad de la enfermedad de base, y en parte por la propia evolución a la fibrosis pulmonar tras episodios repetidos de HAD. En general, la supervivencia sin tratamiento a 5 años no llega al 50% (GW (50%), PMA (35-40%) y Churg-Strauss (20-30%), siendo mejor (hasta el 80%) en el caso del síndrome Goodpasture o el LES⁽¹⁴⁾.

TRATAMIENTO

Para el manejo de los pacientes con HAD se requiere la participación multidisciplinar de aquellas especialidades implicadas en su manejo. Generalmente, dadas las patologías asociadas a la HAD, serán los neumólogos, reumatólogos, nefrólogos e intensivistas los que con mayor frecuencia se enfrenten a esta entidad.

Dado que la HAD es un síndrome clínico-patológico que puede ser originado por multitud de enfermedades -como se ha descrito previamente- diferenciaremos en este apartado el manejo general de todos los pacientes con HAD y el manejo específico de las entidades que con mayor frecuencia son responsables del síndrome.

Tratamiento general

El manejo general de todo paciente con HAD implica una monitorización estrecha de sus constantes (tensión arterial, frecuencia cardíaca, saturación arterial de oxígeno, etc.) para su soporte vital, requiriendo en un elevado porcentaje el ingreso en una Unidad de Cuidados Intensivos. La modalidad de oxigenoterapia necesitada por los pacientes dependerá de la presencia y grado de hipoxemia e insuficiencia respiratoria que padezcan, siendo frecuente la necesidad de intubación mecánica. El uso de membrana de oxigenación extracorpórea como medida de soporte para la HAD se ha probado con algún éxito tanto en pacientes pediátricos^(17,18) como en adultos^(19,20).

Dada la existencia de un proceso de sangrado activo a nivel alveolar, una vía terapéutica razonable sería el uso de fármacos procoagulantes con el objetivo de frenar el sangrado. Los agentes antifibrinolíticos -ácido tranexámico y ácido épsilon-aminocaproico- que se emplean de forma rutinaria en los pacientes con hemoptisis agudas, carecen de datos y estudios de eficacia en HAD. En los últimos años, se han comunicado casos de pacientes con HAD tratados con factor VII recombinante activado (FVIIIRA), con resultados esperanzadores. Henke et al⁽²¹⁾, comunicaron su experiencia con FVIIIRA intravenoso en 3 pacientes con HAD, uno asociado a una PAM, otro asociado al LES y el tercero asociado a un trasplante alogénico de progenitores hemopoyéticos. Los tres pacientes, con formas muy graves de HAD, fueron tratados, junto con el esquema inmunosupresor habitual, con FVIIIRA intravenoso, a dosis variables (90 mcg/kg en un paciente y 120 mcg/kg en los dos restantes),

siendo repetida a las 24-48h en caso de no mejoría o recidiva. Los tres pacientes mejoraron de forma muy significativa, no requiriendo oxigenoterapia suplementaria. El FVIIIRA también se ha administrado de forma intrapulmonar mediante broncoscopia, diluyéndose 50 mcg/kg de FVIIIRA en 50ml de suero salino, y administrándose 25 ml de la solución en cada bronquio principal mediante lavado broncoalveolar. En una serie de 6 pacientes⁽²²⁾ con HAD de diferentes causas, la respuesta al FVIIIRA intrapulmonar se consideró buena o excelente en todos ellos. Futuros estudios prospectivos y controlados deberían comprobar la eficacia y seguridad del FVIIIRA en pacientes con HAD.

Tratamiento de enfermedad subyacente

Vasculitis asociadas a ANCA

La HAD asociada a las vasculitis sistémicas se relaciona con un proceso inflamatorio de los capilares alveolares (es decir, vasos de pequeño calibre) que conlleva una disrupción de la barrera alveolo-capilar y el paso de hematíes al espacio aéreo alveolar. Las vasculitis sistémicas que más se relacionan con HAD son la PAM, la GW y la granulomatosis alérgica (o síndrome de Churg-Strauss), todas ellas asociadas, en mayor o menor medida, a la presencia en suero de los pacientes de ANCA, concretamente frente a la enzima PR3 típicamente en la GW y frente a la mieloperoxidasa en la PAM y el síndrome de Churg-Strauss.

El tratamiento específico de las vasculitis ANCA implica el uso de terapia inmunosupresora, ya que sin tratamiento su mortalidad se aproxima al 80% a los 2 años del diagnóstico. Con los esquemas actuales de inmunosupresión se consigue una elevada tasa de remisión completa de la enfermedad (en torno a un 80-90% de los pacientes), con una supervivencia a los 5 años del 80%. Sin embargo, un 10-20% de los pacientes permanecen activos a pesar del tratamiento, y cerca del 50% de aquellos que alcanzan la remisión recidivarán en un plazo de 5 años⁽²³⁾, sobre todo en la GW. Estos datos y los problemas secundarios al tratamiento inmunosupresor convencional (infecciones, neoplasias, infertilidad, etc.) motiva la búsqueda de nuevos esquemas terapéuticos más eficaces y seguros.

El fármaco actualmente considerado clave en el esquema de inducción de remisión de la HAD asociada a vasculitis ANCA es la ciclofosfamida⁽²⁴⁾: su introducción supuso una clara mejoría en la supervivencia de los pacientes⁽²³⁾, hasta

ese momento sólo tratados con glucocorticoides. La ciclofosfamida se puede administrar por vía oral (2 mg/kg/día durante 3-6 meses, con posterior reducción a 1,5 mg/kg/día 3 meses más) o por vía endovenosa, que es el esquema preferido en la actualidad; el estudio CYCLOPS⁽²⁵⁾ demostró una eficacia similar de la ciclofosfamida en pulsos endovenosos en la inducción para la remisión de las vasculitis ANCA comparada con la ciclofosfamida oral, con menor tasa de leucopenia y menor dosis acumulada de fármaco; la tasa de infección fue similar en ambos grupos.

El esquema actualmente recomendado de administración de ciclofosfamida en estas entidades es de 15 mg/kg intravenosos, inicialmente en la semana 0 y 2, espaciando posteriormente a cada 3 semanas, hasta alcanzar 3 meses de remisión completa. Junto a la ciclofosfamida, se asocia el uso de glucocorticoides en dosis de 1 mg/kg/día de prednisona o equivalente, pudiendo emplearse inicialmente 3-5 bolus endovenosos de 6-metilprednisolona (6-MP), 500-1000mg cada uno, en pacientes graves.

Los datos respecto a otros inmunosupresores para la inducción de remisión son más escasos: micofenolato mofetil demostró en un pequeño estudio⁽²⁶⁾ controlado con ciclofosfamida en pulsos conseguir una tasa de remisión similar, aunque probablemente se requieren estudios con mayor número de pacientes para detectar diferencias estadísticamente significativas. El metotrexate no está recomendado para vasculitis ANCA con afectación pulmonar, puesto que en los estudios realizados se han excluido pacientes con esta manifestación por considerarse como una manifestación grave. Recientemente se han publicado 2 ensayos clínicos con rituximab para el manejo de vasculitis ANCA: el estudio RAVE⁽²⁷⁾, que compara rituximab 375 mg/m² semanal 4 dosis, con el esquema actual basado en CYCLOPS, y el estudio RITUXVAS⁽²⁸⁾, donde los pacientes se aleatorizan a rituximab 375 mg/m² semanal 4 dosis más 2 dosis de ciclofosfamida endovenosa, o al esquema CYCLOPS. A pesar de importantes diferencias metodológicas y de objetivo (el estudio RITUXVAS se centró exclusivamente en la afectación renal), en ambos estudios se demostró que rituximab es igualmente eficaz que la ciclofosfamida para la inducción de remisión, siendo una muy interesante alternativa para el manejo de estos pacientes.

En casos refractarios múltiples tratamientos se han empleado, con resultados muy dispares.

Cabe destacar la posible utilidad de la plasmaféresis en la HAD asociada a vasculitis ANCA^(29,30). Estaría indicada en pacientes con HAD grave (sin que dispongamos de una definición clara), así como en casos de glomerulonefritis grave (con creatinina superior a 5,7 mg/dL o necesidad de hemodiálisis desde su debut) o de coexistencia de ANCA y anticuerpos anti-membrana basal glomerular. Se recomienda la realización de 7 sesiones, 60 ml/kg, durante un período de 2 semanas. Los resultados en la serie retrospectiva de Klemmer PJ et al⁽²⁹⁾, fueron excelentes, controlando la HAD en los 20 pacientes de la serie, aunque un paciente falleció 16 días después del tratamiento de un tromboembolismo pulmonar. Aquellos pacientes con afectación renal asociada (70%) también mostraron una mejoría significativa con el tratamiento, igual que se vio en el estudio MEPEX⁽³¹⁾. No se detectaron complicaciones asociadas a la aféresis.

Una vez conseguida la remisión, se instaura tratamiento con el fin de evitar la recidiva de la enfermedad. Actualmente el fármaco recomendado para el mantenimiento de la remisión es la azatioprina, a dosis de 2 mg/kg/día, que no mostró diferencias en el estudio CYCAZAREM⁽³²⁾ frente a la ciclofosfamida oral en la tasa de recidiva y en el perfil de seguridad en los 18 meses del seguimiento del estudio. Recientemente también se ha comparado la azatioprina con el micofenolato mofetil en mantenimiento de remisión⁽³³⁾, viéndose que la tasa de recidiva de la enfermedad fue significativamente superior en el grupo tratado con micofenolato, con similar tasa de eventos adversos. En pacientes con enfermedad recidivante a pesar de azatioprina, se puede cambiar a micofenolato, ciclofosfamida, leflunomida o rituximab, con posible respuesta⁽³⁴⁾, aunque los datos de eficacia en pacientes refractarios son pobres y provienen de estudios no controlados.

Lupus eritematoso sistémico (LES)

La afectación pleuropulmonar es una manifestación frecuente en los pacientes con LES, con una prevalencia del 50% a lo largo del curso de la enfermedad⁽³⁵⁾. Dentro del LES pleuropulmonar, la HAD es una de las formas más graves, estando asociada a una mortalidad del 70-90% sin tratamiento, y a una elevada progresión a fibrosis pulmonar en los supervivientes⁽¹⁵⁾. Aparece en el 0,5-5% de los pacientes, siendo 6 veces más frecuente en el sexo femenino. Generalmente se asocia a un lupus generalizado activo. Dada su

gravedad, se requiere un diagnóstico rápido para instaurar un tratamiento precoz y así mejorar el pronóstico de la enfermedad. Ante la ausencia de estudios controlados dirigidos a la HAD asociada al LES, las recomendaciones del tratamiento se centran en series de casos y en la experiencia clínica.

Los glucocorticoides son la piedra angular del tratamiento de la HAD asociada al LES. Se suele iniciar la corticoterapia con pulsos de 6-MP 500-1000 mg 3 días, y posterior reducción a 1-2 mg/kg/día de prednisona. La adición de ciclofosfamida (oral o en pulsos intravenosos) a los glucocorticoides parece aumentar la supervivencia de los pacientes en algunas series de casos^(36,37). La ciclofosfamida es el único agente inmunosupresor recomendado para el manejo de la HAD asociada al LES. Los datos respecto a otros inmunosupresores generan dudas sobre su eficacia. Recientemente se han comunicado casos de respuesta de la HAD al tratamiento con rituximab^(38,39).

Las terapias adyuvantes parecen tener un papel relevante en la eficacia del tratamiento de la HAD asociada al LES. Se requiere una oxigenoterapia intensiva con monitorización estrecha, ya que más del 50% de los pacientes requerirán ventilación mecánica⁽¹⁵⁾. En pacientes en los que persiste la situación de gravedad a pesar de la combinación de pulsos de glucocorticoides y ciclofosfamida, la plasmaféresis puede tener su papel mejorando el pronóstico^(40,41), aunque no haya sido estudiada de forma controlada ni exista un régimen de aféresis estandarizado. El uso de antibioterapia de amplio espectro de manera profiláctica (sin evidencia de infección) iniciado junto con el tratamiento inmunosupresor se ha relacionado con una mayor tasa de supervivencia de los pacientes en algunas series⁽⁴²⁾, a pesar de la ausencia de estudios controlados al respecto, puede constituir una medida útil para el manejo de la HAD asociada al LES.

Enfermedad de Goodpasture

La enfermedad de Goodpasture (EG) también se conoce como la enfermedad de los anticuerpos anti-membrana basal glomerular (MBG), debido a la presencia de estos anticuerpos en el suero de los pacientes. Van dirigidos contra la cadena alfa 3 del colágeno tipo IV, presente tanto en la membrana basal del glomérulo renal como en la barrera alveolo-capilar pulmonar. La EG es una rara entidad -su incidencia es de 1 caso por cada 2 millones de habitantes⁽⁴³⁾- que cursa con insu-

ficiencia respiratoria por HAD junto con fallo renal rápidamente progresivo por una glomerulonefritis extracapilar con semilunas; se considera que los anticuerpos anti-MBG tienen capacidad patogénica en sí mismos para desarrollar la enfermedad.

La EG se asocia a un pésimo pronóstico sin tratamiento o con una instauración tardía del mismo, alcanzando una mortalidad superior al 95% de los pacientes^(44,45). El uso de tratamiento inmunosupresor ha mejorado el pronóstico de estos pacientes, empleándose la combinación de glucocorticoides (en pulsos intravenosos) y ciclofosfamida (oral o en pulsos intravenosos) como tratamiento de elección. Sin embargo, parece que esta combinación no es suficiente, los pacientes todavía presentan tasas de mortalidad y de dependencia de la hemodiálisis inaceptables (50-60% y 20-40%, respectivamente). Por este motivo y al papel patogénico atribuido a los anticuerpos anti-MBG, se empleó la plasmaféresis junto con el tratamiento esteroideo e inmunosupresor. Aun no existiendo evidencia de peso dada la rareza de la enfermedad, diversas series de casos y un pequeño estudio controlado^(46,47) han mostrado resultados esperanzadores, con reducción de la mortalidad al 7-20%, con dependencia de diálisis del 40-60% (incrementada al reducir la mortalidad). Se suelen realizar ciclos diarios de plasmaféresis de volumen completo hasta la mejoría clínica. La respuesta al tratamiento, de existir, suele ser rápida, y parece depender en gran medida de la función renal al diagnóstico de la enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Gómez-Román JJ. Diffuse Alveolar Hemorrhage. Arch Bronconeumol 2008;44:428-36.
2. 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;14:112-1125.
3. Afessa B, Tefferi A, Litzow MR, Krowka MJ, Wylam ME, Peters SG. Diffuse alveolar hemorrhage in hematopoietic stem cell transplant recipients. Am J Respir Crit Care Med 2002;166:641-645.
4. Jennings CA, King TE Jr, Tudor R, Cherniack RM, Schwarz MI. Diffuse alveolar hemorrhage with underlying isolated, pauciimmune pulmonary capillaritis. Am J Respir Crit Care Med 1997;155:1101-1109.

5. Beasley B. The Pathologist's approach to acute lung injury. *Arch Pathol Lab Med.*2010;134:719-727.
6. Stone JH; Wegener's Granulomatosis Etanercept Trial Research Group. Limited versus severe Wegener's granulomatosis: baseline data on patients in the Wegener's granulomatosis etanercept trial. *Arthritis Rheum* 2003;48:2299-309.
7. Rarok AA, Stegeman CA, Limburg PC, Kalleberg CG. Neutrophil membrane expression of proteinase 3 (PR3) is related to relapse in PR3-ANCA associated vasculitis. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:2232-2238.
8. Van de Woude FJ, Rasmussen N, Lobatto S, et al. Autoantibodies against neutrophils and monocytes: tool for diagnosis and marker of disease activity in Wegener's granulomatosis. *Lancet* 1985;1(8426):425-429.
9. Tervaert JW, van der Woude FJ, Fauci AS, et al. Association between active Wegener's granulomatosis and anticytoplasmic antibodies. *Arch Intern Med* 1989;149:2461-2465.
10. Boomsma MM, Stegeman CA, van der Leij MJ, et al. Prediction of relapses in Wegener's granulomatosis by measurement of antineutrophil cytoplasmic antibody levels: a prospective study. *Arthr Rheum* 2000;43:2025-2033.
11. Standers JS, Huitma MG, Kalleberg CG, Stegeman CA. Prediction of relapses in PR3-ANCA-associated vasculitis by assessing responses of ANCA titres to treatment. *Rheumatology (Oxford)*.2006;45:724-729.
12. Puéchal X. Antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides. *Joint Bone Spine* 2007; 74:427-35.
13. Schwarz MI, Brown KK. Small vessel vasculitis of the lung. *Thorax* 2000;55:502-510.
14. Ioachimescu OC, Stoller JK. Diffuse alveolar hemorrhage: Diagnosing it and finding the cause. *Cleve Clin J Med* 2008;75:258-260.
15. Torre O, Harari S. Pleural and pulmonary involvement in systemic lupus erythematosus. *Presse Med* 2011;40:e41-e51.
16. Churg A, Franklin W, Chan KL, Kopp E, Carrington CB. Pulmonary hemorrhage and immune-complex deposition in the lung. *Arch Pathol Lab Med* 1980;104:388-91.
17. Morris SH, Haight AE, Kamat P, Fortenberry JD. Successful use of extracorporeal life support in a hematopoietic stem cell transplant patient with diffuse alveolar hemorrhage. *Pediatr Crit Care Med* 2010; 11:e4-7.
18. Hernandez ME, Lovrekovic G, Scheers G, Helfaer M, Friedman D, Stafford P, et al. Acute onset of Wegener's granulomatosis and diffuse alveolar hemorrhage treated successfully by extracorporeal membrane oxygenation. *Pediatr Crit Care Med* 2002;3:63-6.
19. Ahmed SH, Aziz T, Cochran J, Highland K. Use of extracorporeal membrane oxygenation in a patient with diffuse alveolar hemorrhage. *Chest* 2004;126:305-309.
20. Guo Z, Li X, Jiang LY, Xu LF. Extracorporeal membrane oxygenation for the management of respiratory failure caused by diffuse alveolar hemorrhage. *J Extra Corpor Technol* 2009;41:37-40.
21. Henke D, Falk RJ, Gabriel DA. Successful treatment of diffuse alveolar hemorrhage with activated factor VII. *Ann Intern Med.* 2004;140:493-494.
22. Heslet L, Nielsen JD, Levi M, Sengeløv H, Johansson PI. Successful pulmonary administration of activated recombinant factor VII in diffuse alveolar hemorrhage. *Crit Care* 2006;10:R177.
23. Hoffman G, Kerr G, Leavitt R, Hallahan C, Lebovics R, Travis W, et al. Wegener's granulomatosis: an analysis of 158 patients. *Ann Intern Med* 1992;116:488-98.
24. Mukhtyar C, Guillevin L, Cid MC, Dasgupta B, de Groot K, Gross W et al; European Vasculitis Study Group. EULAR recommendations for the management of primary small and medium vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2009;68:310-317.
25. de Groot K, Harper L, Jayne DR, Flores Suarez LF, Gregorini G, Gross WL, et al; EUVAS (European Vasculitis Study Group). Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2009;150:670-680.
26. Hu W, Liu C, Xie H, Chen H, Liu Z, Li L. Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for inducing remission of ANCA vasculitis with moderate renal involvement. *Nephrol Dial Transplant.* 2008;23: 1307-1312.
27. Stone JH, Merkel PA, Spiera R, Seo P, Langford CA, Hoffman GS, et al; RAVE-ITN Research Group. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2010;363:221-232.
28. Jones RB, Tervaert JW, Hauser T, Luqmani R, Morgan MD, Peh CA, et al; European Vasculitis Study Group. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. *N Engl J Med* 2010;363:211-220.
29. Klemmer PJ, Chalermskulrat W, Reif MS, Hogan SL, Henke DC, Falk RJ. Plasmapheresis therapy for diffuse alveolar hemorrhage in patients with small-vessel vasculitis. *Am J Kidney Dis* 2003;42:1149-1153.
30. Casian A, Jayne D. Plasma exchange in the treatment of Wegener's granulomatosis, microscopic polyangiitis, Churg-Strauss syndrome and renal limited vasculitis. *Curr Opin Rheumatol.* 2011;23:12-17.
31. Jayne DR, Gaskin G, Rasmussen N, Abramowicz D, Ferrario F, Guillevin L, et al. Randomized trial of plasma exchange or high-dosage methylprednisolone as adjunctive therapy for severe renal vasculitis. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:2180-2188.
32. Jayne D, Rasmussen N, Andrassy K, Bacon P, Tervaert JW, Dadoniené J, et al; European Vasculitis Study Group. A

- randomized trial of maintenance therapy for vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. *N Engl J Med* 2003;349:36-44.
33. Hiemstra TF, Walsh M, Mahr A, Savage CO, de Groot K, Harper L, et al; European Vasculitis Study Group (EUVAS). Mycophenolate mofetil vs azathioprine for remission maintenance in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010;304:2381-2388.
 34. Jayne D. Review article: Progress of treatment in ANCA-associated vasculitis. *Nephrology (Carlton)*. 2009;14:42-48.
 35. Vitali C, Bencivelli W, Isenberg DA, Smolen JS, Snaith ML, Sciuto M, et al. Disease activity in systemic lupus erythematosus: report of the Consensus Study Group of the European Workshop for Rheumatology Research. I. A descriptive analysis of 704 European lupus patients. European Consensus Study Group for Disease Activity in SLE. *Clin Exp Rheumatol* 1992;10:527-539.
 36. Schwab EP, Schumacher HR Jr, Freundlich B, Callegari PE. Pulmonary alveolar hemorrhage in systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* 1993;23:8-15.
 37. Koh WH, Thumboo J, Boey ML. Pulmonary haemorrhage in Oriental patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 1997;6:713-736.
 38. Pottier V, Pierrot M, Subra JF, Mercat A, Kouatchet A, Parrot A, et al. Successful rituximab therapy in a lupus patient with diffuse alveolar haemorrhage. *Lupus* 2011;20:656-659.
 39. Nellessen CM, Pöge U, Brensing KA, Sauerbruch T, Klehr HU, Rabe C. Diffuse alveolar haemorrhage in a systemic lupus erythematosus patient successfully treated with rituximab: a case report. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:385-386.
 40. Hoshi K, Matsuda M, Ishikawa M, Mitsunashi S, Gono T, Hashimoto T, et al. Successful treatment of fulminant pulmonary hemorrhage associated with systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol* 2004;23:252-255.
 41. Badsha H, Teh CL, Kong KO, Lian TY, Chng HH. Pulmonary hemorrhage in systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* 2004;33:414-421.
 42. Santos-Ocampo AS, Mandell BF, Fessler BJ. Alveolar hemorrhage in systemic lupus erythematosus: presentation and management. *Chest* 2000;118:1083-1090.
 43. Kluth DC, Rees AJ. Anti-glomerular basement membrane disease. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:2446-2453.
 44. Benoit FL, Rulon DB, Theil GB, Doolan PD, Watten RH: Goodpasture's syndrome: A clinicopathologic entity. *Am J Med* 1963;58:424-444.
 45. Merkel F, Pullig O, Marx M, Netzer KO, Weber M: Course and prognosis of anti-basement membrane antibody (anti-BM-Ab)-mediated disease: Report of 35 cases. *Nephrol Dial Transplant* 1994;9:372-376.
 46. Herody M, Bobrie G, Gouarin C, Grunfeld JP, Noel LH: Anti-GBM disease: Predictive value of clinical, histological and serological data. *Clin Nephrol* 1993;40: 249-255.
 47. Johnson JP, Moore JJ, Austin HA, Balow JE, Antonovych TT, Wilson CB: Therapy of anti-glomerular basement membrane antibody disease: Analysis of prognostic significance of clinical, pathologic and treatment factors. *Medicine* 1985;64:219-222.