

Exacerbaciones agudas en el paciente con enfermedad pulmonar intersticial difusa

Tabaj Gabriela C, Andini A, Roldán R.

Consultorio Especializado en EPID - Hospital del Tórax Dr. Antonio A. Cetrángolo
Vicente López, Buenos Aires, Argentina
gabrielatabaj@gmail.com

Introducción

La exacerbación aguda (EA) en un paciente con enfermedad pulmonar intersticial difusa (EPID) representa un episodio de deterioro agudo de la función pulmonar que en general motiva el ingreso hospitalario¹.² En muchos casos el manejo es dentro de una unidad cerrada, en donde deben tomarse decisiones acerca del tratamiento y soporte ventilatorio.

Podemos identificar dos escenarios clínicos de la EA-EPID: el primero es el caso del paciente con diagnóstico conocido de EPID que presenta una EA y el segundo es la EA como "debut" clínico de una EPID no diagnosticada. Hasta un 29% de los EA se dan en personas sin diagnóstico previo de EPID³.

A nivel de la fisiopatología, el daño alveolar difuso (DAD) de la EA-EPID evoca una injuria pulmonar aguda. Se observa DAD en las autopsias de EA en pacientes con fibrosis pulmonar idiopática (FPI) pero también en las enfermedades del tejido conectivo (ETC), neumonía intersticial no específica (NINE) idiopática y neumonitis por hipersensibilidad (NHS)³.

Con respecto a la epidemiología, la incidencia de EA-FPI es de aproximadamente 41 casos por cada 100.000 personas/año y se estima que el 10% de los pacientes con FPI experimenta una EA en los 2 años siguientes al diagnóstico. La mayor prevalencia se observa en pacientes con FPI avanzada^{1,2}.

A diferencia de lo que ocurre en FPI, en el caso de la

EA en el paciente con EPID no FPI no contamos con definiciones de consenso. Si bien hay escasez de datos epidemiológicos, la incidencia anual estimada de EA en pacientes con NINE idiopática es del 4.2% y en ETC de 1.25 a 3.3% (siendo más frecuente en el paciente con artritis reumatoidea)^{3,4}.

Definiciones de la EA-EPID

Se entiende como exacerbación de una FPI a la ocurrencia de un deterioro respiratorio, clínicamente significativo, sin causa evidente. En el año 2007 se acuñaron los siguientes criterios¹:

1. Progresión de la disnea de menos de un mes de evolución.
2. Presencia de nuevas alteraciones en la tomografía computada (TC) de tórax de alta resolución (e.g. opacidades en vidrio esmerilado bilateral o consolidaciones) sobre un trasfondo de patrón de neumonía intersticial usual o NIU).
3. Exclusión de diagnósticos alternativos (e.g. infección, insuficiencia cardíaca, arritmia, neumotórax o tromboembolismo pulmonar).

Si bien la gran mayoría de los estudios sobre tratamiento se basaron en ellos para definir una exacerbación¹, en el año 2016 se propuso modificar estos criterios, flexibilizando el tiempo de duración del deterioro de la disnea y eliminando la exigencia de exclusión de infección. Es así como actualmente se denomina "exacerbaciones agudas gatilladas" a aquellas que se generan en el contexto de infección, aspiración, posterior a procedimientos y cirugías, y a toxicidad por drogas. Mientras que se reserva el término de "exacerbaciones agudas idiopáticas" a aquellas en las que no identificamos un desencadenante claro².

Definición revisada 2016²:

1. Diagnóstico conocido de FPI
2. Empeoramiento de la disnea en los últimos 30 días
3. Opacidades bilaterales en vidrio esmerilado y/o consolidaciones nuevas sobre un contexto de NIU (esta definición eliminó el criterio de exclusión de tromboembolismo pulmonar y/o infecciones)

Si bien en el caso de la EA en el paciente con EPID no FPI no contamos con definiciones de consenso, clínicamente se observa un empeoramiento de los síntomas respiratorios de menos de 1 mes de duración con aumento de la producción de esputo, fiebre o síntomas de tipo resfrío. Un parámetro de utilidad es el descenso de la PaO₂/FiO₂ <225 o descenso de la PO₂ mayor de 10 mmHg. En general, los pacientes con patente de NIU son los que presentan mayor riesgo de Ea⁴.

En el paciente con FPI, se han descrito factores de riesgo para EA^{1,2}:

- Enfermedad avanzada (valores bajos de capacidad vital forzada (CVF), capacidad de difusión del monóxido de carbono (DLCO), distancia recorrida en la prueba de la marcha de los 6 minutos, hipoxemia),
- EA previa,
- Sexo masculino,
- Presencia de hipertensión pulmonar,
- Enfermedad coronaria,
- Alto índice de masa corporal (IMC),
- Exposición a niveles altos de ozono y dióxido de nitrógeno (escapes, combustiones, soldaduras),
- Procedimientos quirúrgicos, BAL, criobiopsia.

Independientemente de la enfermedad de base, las exacerbaciones son eventos impredecibles. Se han identificado posibles gatillos^{2,4}:

- Factores intrínsecos: desbalance homeostático epitelial que afecta la diferenciación fibrocítica, polarización inmune de los macrófagos y autoinmunidad (anti proteínas ligando de fosfolípidos)
- Factores externos: polución, microaspiración, infecciones (10-30% de EA-EPID), toxicidad medicamentosa, post BAL, VATS (barotrauma, hiperoxia, estiramiento mecánico, sobrecarga de volumen), embolia pulmonar

Si no se logra identificar un desencadenante, la EA se considera idiopática.

Injuria Epitelial: Durante la EA, la injuria alveolar y la pérdida de la integridad de las células epiteliales desencadenan un aumento de la producción de fibrina y remodelamiento. Esto se ve reflejado en neutrofilia en el

BAL y DAD en la anatomía patológica. Los procesos neutrofilicos se transmiten potencialmente mediante defensinas, las cuales tienen una respuesta incrementada en pacientes con EA-FPI. Las defensinas son péptidos antimicrobianos y citotóxicos dentro de los neutrófilos de los mamíferos, lo que podría conferirle un rol como biomarcador. Los fibrocitos, que de por sí aumentan en la FPI estable, se incrementan aún más durante las EA. Los fibrocitos migran al sitio de injuria diferenciándose en fibroblastos con reparación, remodelación y fibrosis^{1,3,5,6}.

Infecciones: Los pacientes con EA-FPI presentan cambios en el microbioma con aumento de *Campylobacter* sp. y *Stenotrophomonas* sp. y disminución de *Veillonella* sp. comparado con pacientes con FPI estables. Más aún, la mayoría de las EA ocurren en invierno y otoño y la inmunosupresión aumenta el riesgo de EA^{3,7}.

Microaspiración: En análisis post hoc de los estudios controlados con placebo en FPI ninguno de los pacientes que desarrollo EA-FPI recibía tratamiento antiácido. Los pacientes con EA-FPI presentan valores elevados de pepsina en el BAL (aspiración oculta?)^{3,8}.

Evaluación diagnóstica del paciente con sospecha de EA-EPID

Ante un paciente que se interna por EA-EPID, el primer paso es el intento de identificar algún desencadenante potencialmente tratable como las infecciones o el TEP. La supervivencia es peor en las EA idiopáticas que en las que se identifica la causa. Además, la TCAR aporta información valiosa ya que, por un lado, la extensión en la TC es predictor de pronóstico y además, ante un background de fibrosis en un paciente con SDRA se debe pensar en EPID previa (EA-EPID). En general, se trata de evitar biopsia pulmonar debido a su alto riesgo y escaso valor en la toma de decisiones ulterior.

Si el paciente debuta con una EA, se solicitan auto-Acs con el fin de descartar ETC, vasculitis, e IPAF y si se constatan evidencias de autoinmunidad no debe demorarse el tratamiento inmunosupresor.

Se debe descartar TEP mediante Angio TC o centello V/Q, doppler de MMII ya que los pacientes con FPI presentan mayor riesgo de TVP. Además, solicitar ecodoppler cardiaco y proBNP para identificar la presencia de hipertensión pulmonar y/o insuficiencia cardiaca.

Con el objeto de identificar una potencial infección se solicita hemograma, antígenos urinarios para legionella y neumococo, procalcitonina, PCR para virus (nasal o esputo), cultivos de sangre y secreciones respiratorias. El rol de la broncoscopia es controversial ya que su rédito es en general bajo: solo el 13% de las FBC en EA-EPID arrojan resultados anormales, y un cuarto de los pacientes sometidos a FBC tienen que pasar a UTI luego del procedimiento. En caso de contar con lavado broncoalveolar, enviar a cultivos para bacterias, hongos y micobacterias, además de PCR para virus. En pacientes inmunosuprimidos pedir PCP y Herpes.

Pronóstico

La EA en EPID es un evento amenazante de la vida con una alta tasa de mortalidad (más del 50% pese al tratamiento)^{3,7}. Entre el 35% y el 46% de las muertes en FPI son por EA y la supervivencia media de un paciente con EPID luego de una EA de 1 a 4 meses^{3,9}. La EA cursa con mayor mortalidad en FPI que en otras EPID. Se han descrito factores asociados con mal pronóstico como baja función pulmonar previa, hipoxemia previa, mayor extensión en la TC.

Tratamiento

Con respecto al tratamiento, a la fecha no se cuenta con evidencia de calidad. En general se utilizan en principio antibióticos y esteroides. En EA-FPI, las guías recomiendan el uso de corticoides (recomendación débil, basada en opinión de expertos y reportes retrospectivos)^{1,2}. En general ante un paciente con EA-EPID luego de descartar razonablemente un proceso infeccioso, se indican pulsos de metiprednisolona por 3 días, según los protocolos de cada institución de entre 250 y 500 mg por día^{4,2}.

El pilar terapéutico es el soporte al paciente: cuidados paliativos, tratamiento sintomático (opioides), oxígeno si hay hipoxemia. Se indican antibióticos de rutina, de amplio espectro, que cubran gérmenes intracelulares, y ante la ausencia de evidencia de infección un curso de 7 a 10 días es razonable³.

En pacientes inmunosuprimidos, descartar también infecciones oportunistas. Si el paciente se encontraba en tratamiento con inhibidores de bomba de protones o con antifibróticos, se recomienda mantener el tratamiento

durante la hospitalización.

Conclusiones

Las EA-EPID son eventos amenazantes de la vida con una mortalidad potencialmente alta. Si bien la presentación clínica es similar en el paciente con FPI y aquel con otra EPID no FPI, la EA es más frecuente en los casos con FPI. Debido a la falta de opciones terapéuticas basadas en la evidencia se requieren más estudios en este campo.

Bibliografía

1. Collard HR, Moore BB, Flaherty KR, Brown KK, Kaner RJ, King TE Jr, et al. Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network Investigators. Acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 636-43.
2. Collard HR, Ryerson CJ, Corte TJ, Jenkins G, Kondoh Y, Lederer DJ, et al. Acute Exacerbation of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An International Working Group Report. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 194: 265-75.
3. Leuschner G, Behr J. Acute Exacerbation in Interstitial Lung Disease. *Front Med (Lausanne)*. 2017 Oct 23;4:176.
4. Park IN, Kim DS, Shim TS, Lim CM, Lee SD, Koh Y, et al. Acute exacerbation of interstitial pneumonia other than idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* (2007) 132:214–20.
5. Konishi K, Gibson KF, Lindell KO, Richards TJ, Zhang Y, Dhir R, et al. Gene expression profiles of acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* (2009) 180:167–75.
6. Moeller A, Gilpin SE, Ask K, Cox G, Cook D, Gauldie J, et al. Circulating fibrocytes are an indicator of poor prognosis in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* (2009) 179:588–94.
7. Tomioka H, Sakurai T, Hashimoto K, Iwasaki H. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: role of *Chlamydomydia pneumoniae* infection. *Respirology* (2007) 12:700–6.
8. Lee JS, Collard HR, Anstrom KJ, Martinez FJ, Noth I, Roberts RS, et al. Anti-acid treatment and disease progression in idiopathic pulmonary fibrosis: an analysis of data from three randomised controlled trials. *Lancet Respir Med* (2013) 1:369–76.
9. Kondoh Y, Taniguchi H, Katsuta T, Kataoka K, Kimura T, Nishiyama O, et al. Risk factors of acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* (2010) 27:103–10.