



INFORME FINAL
TESIS DE GRADO

**BIOPSIA ABIERTA DE PULMON EN PACIENTES CON SINDROME DE
DIFICULTAD RESPIRATORIA AGUDA (SDRA) DE ETIOLOGIA NO CLARA:
EXPERIENCIA DEL HOSPITAL SANTA CLARA E.S.E.**

Investigador principal:

Germán Andrés Viatela Hoyos, Internista, Fellow Neumología

Tutor:

Guillermo Ortiz, MD Internista Neumólogo Intensivista

Antonio Lara, MD Internista Neumólogo Intensivista

Paulina Ojeda, MD Patóloga Pulmonar

Universidad El Bosque- Facultad de Postgrados

Hospital Santa Clara

Santa Fé de Bogotá

Diciembre de 2008



INSTRUMENTO DE APROBACION DEL PROTOCOLO

TITULO

**BIOPSIA ABIERTA DE PULMON EN PACIENTES CON SINDROME DE
DIFICULTAD RESPIRATORIA AGUDA (SDRA) DE ETIOLOGIA NO CLARA:
EXPERIENCIA DEL HOSPITAL SANTA CLARA E.S.E.**

ALUMNO

GERMAN ANDRES VIATELA HOYOS

APROBADO SI _____ NO _____

TUTOR _____

OBSERVACIONES _____

FECHA _____

FIRMA _____

ASESOR METODOLOGICO _____

OBSERVACIONES _____

FECHA _____

FIRMA _____



NOTA DE SALVEDAD

**LA UNIVERSIDAD EL BOSQUE, NO SE HACE RESPONSABLE DE LOS
CONCEPTOS EMITIDOS POR EL INVESTIGADOR EN SU TRABAJO, SOLO
VELARA POR EL RIGOR CIENTIFICO, METODOLOGICO Y ETICO DEL MISMO
EN ARAS DE LA BUSQUEDA DE LA VERDAD Y LA JUSTICIA.**



AGRADECIMIENTOS

Al servicio de patología del Hospital Santa Clara E.S.E y a la Doctora Paulina Ojeda por la pronta revisión y lectura de las muestras enviadas.

Al servicio de radiología del Hospital Santa Clara E.S.E por la pronta lectura y disponibilidad de los estudios radiológicos.

Al servicio de cirugía de tórax del Hospital Santa Clara E.S.E por la realización de las biopsias pulmonares.

Finalmente al servicio de UCI adultos del Hospital Santa Clara E.S.E y al Doctor Guillermo Ortiz por su interés y sus sabios consejos para la realización de este trabajo



CONTENIDO

	Pag.
RESUMEN	1
DEFINICION DE TERMINOS	3
1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACION DE LA PROPUESTA	5
2. MARCO TEORICO Y ESTADO DEL ARTE	7
2.1 DEFINICION DE SDRA	7
2.2 EPIDEMIOLOGIA DEL SDRA	9
2.3 PATOGENESIS DEL SDRA	10
2.4 SDRA PULMONAR Y EXTRAPULMONAR	13
2.5 EVIDENCIA DE LA IMPORTANCIA DE LA BIOPSIA EN SDRA	14
3. OBJETIVOS	17
3.1 OBJETIVO GENERAL	17
3.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS	17
4. METODOLOGIA	18
4.1 DISEÑO DEL ESTUDIO	18
4.2 POBLACION DEL ESTUDIO	18
4.3 CRITERIOS DE SELECCIÓN	18



	Pag.
4.4 DEFINICION OPERATIVA DE LAS VARIABLES	19
4.5 DESARROLLO DEL ESTUDIO	20
4.6 CONSIDERACIONES ETICAS	23
4.7 CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES REALIZADAS	24
 5. RESULTADOS	 25
5.1 INGRESO A LA UCI	25
5.2 DIAGNOSTICO DE SDRA DE ETIOLOGIA NO CLARA	26
5.3 BRONCOSCOPIA	27
5.4 EVOLUCION AL QUINTO DIA DESPUES DE BRONCOSCOPIA	 28
5.5 BIOPSIA PULMONAR	29
5.6 TRATAMIENTO	31
5.7 DESENLACE	33
5.8 DESCRIPCION DETALLADA DE LOS CASOS	40
 6. DISCUSION	 68
 7. CONCLUSIONES	 72
 REFERENCIAS	 73
 ANEXOS	
ANEXO A DEFINICION OPERATIVA DE VARIABLES	79
ANEXO B INSTRUMENTO DE RECOLECCION DE DATOS	107



LISTA DE TABLAS

	Pag.
TABLA 1 CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES CON SDRA A SU INGRESO A LA UCI	26
TABLA 2 REQUERIMIENTOS DE INOTROPIA	34
TABLA 3 REQUERIMIENTOS DE VENTILACIÓN MECÁNICA	35
TABLA 4 GASES ARTERIOVENOSOS Y RADIOGRAFÍA DE TÓRAX	36
TABLA 5 PUNTAJE DE INJURIA PULMONAR	37
TABLA 6 ESTUDIOS DE LABORATORIO CLÍNICO	38
TABLA 7 CAUSA PROBABLE DE SDRA, HALLAZGOS PATOLÓGICOS, INTERVENCIÓN Y DESCENLACE	39



LISTA DE FIGURAS

	Pag.
FIGURA 1 RADIOGRAFIA DE TORAX Y TAC DE TORAX CASO NUMERO UNO	41
FIGURA 2 HISTOPATOLOGIA CASO NUMERO UNO	42
FIGURA 3 RADIOGRAFIA DE TORAX Y TAC DE TORAX CASO NUMERO DOS	44
FIGURA 4 HISTOPATOLOGIA CASO NUMERO DOS	46
FIGURA 5 RADIOGRAFIA DE TORAX Y TAC DE TORAX CASO NUMERO TRES	48
FIGURA 6 HISTOPATOLOGIA CASO NUMERO TRES	49
FIGURA 7 RADIOGRAFIA DE TORAX Y TAC DE TORAX CASO NUMERO CUATRO	52
FIGURA 8 HISTOPATOLOGIA CASO NUMERO CUATRO	54
FIGURA 9 HISTOPATOLOGIA CASO NUMERO CINCO	58
FIGURA 10 HISTOPATOLOGIA CASO NUMERO SEIS	60



	Pag.
FIGURA 11 HISTOPATOLOGIA CASO NUMERO SIETE	63
FIGURA 12 RADIOGRAFIA DE TORAX Y TAC DE TORAX CASO NUMERO OCHO	66
FIGURA 13 HISTOPATOLOGIA CASO NUMERO OCHO	67



RESUMEN

El SDRA se encuentra asociado de forma directa con una alta mortalidad en los pacientes que se encuentran gravemente enfermos, un buen número de estudios recientes muestran una mortalidad que se encuentra entre 35 – 60 % teniendo en cuenta la definición aceptada por el consenso Europeo – Americano.

Existe la necesidad de buscar estrategias encaminadas a mejorar los desenlaces clínicos en este tipo de pacientes, el poder identificar aquellos factores causantes del daño pulmonar agudo o SDRA puede convertirse en un elemento determinante en el establecimiento de tratamientos tempranos que puedan evitar la progresión de la enfermedad en pacientes críticamente enfermos y mejorar las tasas de mortalidad. En este sentido la utilidad de la biopsia pulmonar abierta no ha sido esclarecida completamente en nuestro medio a pesar de que recientemente se han publicado trabajos que sugieren su utilidad como herramienta diagnóstica ante pacientes con SDRA.

Partiendo de lo anterior, mediante este estudio queremos describir la experiencia que este procedimiento realizado de manera temprana puede brindar en el contexto clínico de pacientes con falla respiratoria de causa no establecida que cumplan criterios clínicos y radiológicos de SDRA y de esta manera se pueda



realizar una intervención terapéutica específica con el objetivo de mejorar la sobrevida.

Una vez se realice el diagnóstico de SDRA de etiología no clara se procederá a realizar recolección de datos mediante un formulario estructurado (estudio descriptivo –serie de casos- con diseño lineal de base múltiple intrasujeto) en varios momentos de la evolución clínica del paciente (en el momento del diagnóstico, en el momento de realizar la broncoscopia, a los cinco días después de realizada la broncoscopia, en el momento de realizar la biopsia pulmonar, a los 7 días post biopsia pulmonar).

Se espera que con esta serie de casos, la realización temprana de biopsia pulmonar en pacientes con SDRA de etiología no clara gane vigencia como herramienta diagnóstica que permita realizar una intervención terapéutica temprana con el fin de mejorar la sobrevida en este tipo de pacientes. Como tal esta descripción de la experiencia en el Hospital Santa Clara E.S.E representa el primer paso para una nueva línea de investigación que con una mayor muestra permita realizar una descripción estadística mucho más precisa que incluya el análisis del impacto de este procedimiento en la sobrevida de estos pacientes.



DEFINICION DE TERMINOS

BIOPSIA PULMONAR: procedimiento que consiste en la toma de una muestra quirúrgica del parénquima pulmonar para ser estudiado, puede ser llevada a cabo mediante toracotomía o videotoracoscopia

FIBROBRONCOSCOPIA: método diagnóstico y terapéutico que permite visualizar la vía aérea superior e inferior y realizar diferentes procedimientos como lavado bronquial, lavado bronquioloalveolar, biopsia bronquial y biopsia transbronquial.

LAVADO BRONQUIOLOALVEOLAR: procedimiento realizado mediante fibrobroncoscopia, consiste en la instilación y posterior aspiración de solución salina en las vías aéreas distales lográndose la obtención de componentes celulares y no celulares representativos de los fenómenos inflamatorios e inmunológicos que están teniendo lugar en todo el parénquima pulmonar.

SINDROME DE DIFICULTAD RESPIRATORIA AGUDA (SDRA): edema pulmonar no cardiogénico y falla respiratoria en paciente críticamente enfermo que cumple criterios establecidos como el desarrollo de nuevos infiltrados pulmonares



que comprometen cuatro cuadrantes y severa hipoxemia sin presencia de insuficiencia cardiaca congestiva.



1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACION DE LA PROPUESTA

El SDRA se encuentra asociado de forma directa con una alta mortalidad en los pacientes que se encuentran gravemente enfermos, un buen número de estudios recientes muestran una mortalidad que se encuentra entre 35 – 60 % teniendo en cuenta la definición aceptada por el consenso Europeo – Americano.

Existe la necesidad de buscar estrategias encaminadas a mejorar los desenlaces clínicos en este tipo de pacientes, el poder identificar aquellos factores causantes del daño pulmonar agudo o SDRA puede convertirse en un elemento determinante en el establecimiento de tratamientos tempranos que puedan evitar la progresión de la enfermedad en pacientes críticamente enfermos y mejorar las tasas de mortalidad. En este sentido la utilidad de la biopsia pulmonar abierta no ha sido esclarecida completamente en nuestro medio a pesar de que recientemente se han publicado múltiples trabajos que sugieren su utilidad como herramienta diagnóstica ante pacientes con SDRA, por tal motivo mediante esta descripción de la experiencia del Hospital Santa Clara E.S.E queremos conocer el beneficio que este procedimiento realizado de manera temprana puede brindar en el contexto clínico de pacientes con falla respiratoria de causa no establecida que cumplan criterios clínicos y radiológicos de SDRA y de esta manera orientar una intervención terapéutica específica con el objetivo de mejorar mortalidad.



2. MARCO TEORICO Y ESTADO DEL ARTE

2.1 DEFINICION DE SDRA

El síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) fue descrito por primera vez por Ashbaugh et al (1), en su artículo clásico describe doce casos de pacientes con dificultad respiratoria aguda, cianosis, hipoxemia refractaria, disminución de la distensibilidad pulmonar y aparición de infiltrados pulmonares con compromiso difuso en los cuatro cuadrantes en la radiografía de tórax, la entidad desconocida hasta ese momento se denominó síndrome de dificultad respiratoria del adulto, mas sin embargo surgió gran controversia por la falta de claridad en los criterios diagnósticos y clínicos limitando la descripción de la historia natural de la enfermedad (2,3).

Posteriormente, hacia 1988 se da el primer esfuerzo encaminado a generar una definición universal de SDRA: el Lung Injury Score por parte de Murray et al. (4), teniendo en cuenta la radiografía de tórax, el nivel de hipoxemia, la presencia de presión positiva al final de la espiración [PEEP] y la distensibilidad pulmonar con un puntaje de 0 a 4 para cada ítem, un total en el puntaje de Lung Injury Score mayor de 2,5 definía SDRA. (5)



La Conferencia de Consenso Americano-Europea (CCAE) sobre SDRA definió esta patología teniendo en cuenta la presencia de cuatro criterios: 1. Inicio agudo; 2. Relación $\text{PaO}_2/\text{F}_\text{I}\text{O}_2 \leq 200$ (independientemente del nivel de PEEP aplicada); 3. La aparición de infiltrados bilaterales en la radiografía de tórax; 4. Presión de oclusión de la arteria pulmonar menor o igual a 18 mmHg o ausencia de signos clínicos de hipertensión de aurícula izquierda. Además de establecer una definición de SDRA, se estableció la definición del daño pulmonar agudo, como un proceso que además de compartir los criterios de SDRA se diferencia por el criterio de oxigenación que en esta se define con una relación $\text{PaO}_2/\text{F}_\text{I}\text{O}_2 \leq 300$ (independiente del nivel de PEEP) (6). Es claro que estos criterios diagnósticos tienen limitaciones en cuanto a la interpretación por parte del clínico pero se siguen usando actualmente (7,8). La mejor forma para definir la exactitud de los criterios diagnósticos de SDRA es compararlos con los hallazgos de la autopsia teniendo el hallazgo del daño alveolar difuso como referencia estándar, para tal fin recientes trabajos han sido publicados. El primero por Esteban y colaboradores (9) encontró que la exactitud de los criterios Americano-Europeos era solo moderada con una sensibilidad del 75%, especificidad 84%, LR (+) 4.7 y LR (-) 0.3, la definición fue mucho más eficiente para pacientes con factores de riesgo extrapulmonares que para pacientes con factores de riesgo pulmonares. Por otro lado Ferguson y colaboradores (10) compararon los hallazgos de autopsia con tres diferentes definiciones: Murray, Criterios americano-europeos y Delphi. De los tres



los criterios americano-europeos tuvieron más sensibilidad sin alcanzar una significancia estadística importante.

2.2 EPIDEMIOLOGIA DEL SDRA

La epidemiología del SDRA es variada y depende básicamente del tipo de paciente, sus características clínicas y los criterios definitorios del síndrome respiratorio, de esta manera la frecuencia de los eventos es más alta en países desarrollados, con un valor estimado de 1.5 a 75 casos por 100000 habitantes (11, 12). Independiente de las diferencias de los estimados, miles de casos ocurren a nivel mundial cada año y se asocian con altas tasas de morbilidad, mortalidad y costos hospitalarios (13,14). Por otra parte los porcentajes de mortalidad de la injuria pulmonar aguda varían dependiendo de varios factores como la edad del paciente, la presencia de comorbilidad y de disfunción multiorgánica (14). Hace dos décadas la mortalidad del SDRA se reportaba del 50 al 70% pero en los últimos años ha declinado dramáticamente, aún no se han establecido las causas de este comportamiento, mas sin embargo los avances en la terapia intensiva de soporte juegan un papel vital en esta dinámica (15). En ensayos más recientes se ha estimado una mortalidad al día 28 entre el 25% y el 30%, la mayoría de pacientes con desenlaces entre los primeros 7 a 10 días de evolución ya se de muerte o suspensión de tratamiento (16). Por otro lado un importante porcentaje de pacientes tienen una recuperación lenta, e inclusive el 10% requiere más de un mes de ventilación mecánica.



2.3 PATOGENESIS DEL SDRA

En la micro anatomía de la barrera alveolo-capilar la presencia del endotelio micro vascular y del epitelio alveolar juega un papel decisivo en la génesis del SDRA. La fase aguda de la injuria pulmonar y del SDRA se caracteriza por la presencia de edema y fluido rico en proteínas en el espacio aéreo como consecuencia de un aumento de la permeabilidad de la barrera alveolo capilar (17). El grado de injuria del epitelio alveolar es un predictor importante en el desenlace del paciente. Normalmente este epitelio está compuesto por dos tipos de células, los neumocitos tipo I que representan el 90% de la población total y son las más sensibles a la injuria, por su parte los neumocitos tipo II representan el 10% restante y son más resistentes a la injuria, su función incluye la producción de surfactante pulmonar, transporte de iones y la proliferación y diferenciación de neumocitos tipo I (2).

La pérdida de la integridad del epitelio en la injuria pulmonar y el SDRA tiene numerosas consecuencias. Primero, bajo condiciones normales, la barrera epitelial es mucho menos permeable que la barrera endotelial (14,18), de esta manera, la injuria epitelial puede contribuir al edema alveolar. Segundo, la pérdida de la integridad epitelial y la injuria de los neumocitos tipo II altera el transporte normal y limita la remoción del fluido edematoso que se ubica en el espacio alveolar (19). Tercero, la lesión de los neumocitos tipo II reduce la producción y renovación del surfactante pulmonar contribuyendo a la inmunosupresión y estado pro



inflamatorio. Cuarto, la pérdida de la barrera epitelial puede originar shock séptico en pacientes con neumonía bacteriana, finalmente, si la injuria del epitelio alveolar es severa desencadena un procesos de fibrosis (20). Por otro lado los datos de nuevos estudios experimentales afirman que la presencia de leucocitos y numerosos mediadores solubles influyen en la patogénesis de esta enfermedad, específicamente la presencia del neutrófilo como principal célula inflamatoria que origina injuria pulmonar y SDRA (21,22). Como se sabe esta célula es rica en proteasas y oxidantes que al ser liberados originan mayor daño en la barrera alveolo capilar (23,24), los neutrófilos llegan al pulmón a través de la liberación de mediadores solubles que a su vez activan receptores de superficie, dentro de estos mediadores se puede encontrar lipopolisacáridos, fragmentos de complemento, factores lipídicos y citoquinas (25). En cuanto a estas últimas su papel en la génesis del SDRA es complejo (26), la cascada de liberación de citoquinas inicia con la activación de monocitos y macrófagos en el pulmón, la cual a su vez estimula la producción de factor de necrosis tumoral (FNT) e interleukina 1β (27) que activan otras células incluyendo el epitelio alveolar, el endotelio y fibroblastos pulmonares perpetuando y amplificando la cadena inflamatoria mediante la producción de citoquinas de segunda línea como interleukina 8 e interleukina 10, la evidencia reciente sugiere que el proceso inflamatorio en el SDRA es el resultado de un balance entre mediadores pro-inflamatorios y anti-inflamatorios (28,29).



Es claro que el solo hecho del aumento de permeabilidad de la barrera alveolo-endotelial explica en gran parte el desarrollo de SDRA, existen muchos otros elementos que contribuyen a la génesis de esta patología, incluyendo factores asociados al mismo paciente como edad, sexo, raza que en algún momento de la historia natural delimitan diferencias en cuanto a fisiopatología y mortalidad (30).

Los hallazgos patológicos del SDRA consisten en la presencia de membrana hialina el cual es el marcador principal de daño alveolar difuso, además, presencia de injuria capilar, y áreas de exposición de membrana basal por lesión celular (31). El espacio alveolar está lleno de fluido edematoso rico en proteínas y células inflamatorias, el espacio intersticial contiene macrófagos, eritrocitos y neutrófilos. La fase aguda puede resolver o progresar a fibrosis que se caracteriza por hipoxemia persistente, aumento del espacio muerto, hipertensión pulmonar y pérdida de la distensibilidad pulmonar, la radiografía de tórax muestra imágenes sugestivas de fibrosis pulmonar y la TAC engrosamiento septal y cambios de “panal de abejas” (32). El estudio patológico demuestra fibrosis con depósito de colágeno, inflamación aguda y crónica y resolución incompleta del edema. La fase de recuperación del SDRA se caracteriza por resolución de la hipoxemia, mejoría del espacio muerto y la distensibilidad pulmonar aunque persisten focos microscópicos de fibrosis (33).



2.4 SDRA PULMONAR Y EXTRAPULMONAR

Actualmente se habla de la presencia de dos síndromes con comportamiento clínico diferente, el SDRA pulmonar y el SDRA extrapulmonar (34). Esto con base en varios estudios que han reportado diferencias significativas en cuanto a la presentación radiológica (35), la mecánica respiratoria, y la respuesta al PEEP (36,37), de esta manera en el SDRA de origen pulmonar veremos mayor presencia de consolidación versus la presencia en el SDRA extrapulmonar de edema, colapso alveolar y mejor respuesta a la ventilación en pronó (38,39).

En cuanto a los hallazgos histopatológicos existen diferencias descritas en la literatura entre el SDRA pulmonar y el extrapulmonar (40,41), se ha observado un predominio del colapso alveolar, exudado fibrinoso y edema de la pared alveolar en el SDRA de origen pulmonar. En la microscopia electrónica se observa que en el SDRA pulmonar existe un severo daño del epitelio alveolar con neumocitos tipo I y II fragmentados, el endotelio capilar intacto, hiperdistensión ductal, aumento de la población de neutrófilos, proliferación de fibroblastos, depósito de colágeno tipo 3 y membrana hialina; por su parte en el SDRA extrapulmonar se observa abundante edema intersticial con neumocitos tipo I y II conservados (42). Las diferencias tan marcadas en los hallazgos histopatológicos entre el SDRA pulmonar y el extrapulmonar están tal vez fundamentadas por los diferentes procesos de remodelamiento de la arquitectura pulmonar de acuerdo al tipo de noxa (43).



2.5 EVIDENCIA DE LA IMPORTANCIA DE LA BIOPSIA PULMONAR EN SDRA

El poder identificar de manera temprana aquellos factores que originen el desarrollo de injuria pulmonar aguda o SDRA puede convertirse en un factor determinante para el establecimiento de tratamientos específicos y de esta manera reducir el uso de tratamientos empíricos que pueden generar potenciales daños y efectos colaterales así como aumento de costos intrahospitalarios además que se mejora la sobrevida de estos pacientes (44). Un número de enfermedades específicas incluyendo neumonía infecciosa, bronquiolitis obliterante con neumonía de organización (BOOP), neumonía eosinofílica aguda y capilaritis pulmonar pueden generar SDRA y tienen terapias específicas independientes del SDRA. La literatura es clara en el sentido de que las herramientas disponibles para el diagnóstico de SDRA de etiología no clara en paciente críticamente enfermo son limitadas en cuanto a su rendimiento, de esta manera tenemos que una historia clínica completa, examen físico exhaustivo, radiografía de tórax, citología de esputo y cultivos solo nos darán un 30% de rendimiento diagnóstico, por su parte el uso de broncoscopia y lavado bronquial solo identificará el 40% al 60% de las causas cuando la estabilidad del paciente permita realizar el procedimiento, y finalmente la realización de biopsia pulmonar a cielo abierto ofrecerá una exactitud diagnóstica entre el 80% al 95% (45,46,47).

Muchos son los detractores del uso de la biopsia pulmonar a cielo abierto en pacientes críticamente enfermos ya que para ellos este procedimiento podría



aumentar la morbilidad (44), pero la evidencia demostrada en los estudios hechos por Flabourious en 1999 (45), Patel en el 2004 (44), y más recientemente Baumann en 2008 (48) demostraron que la biopsia pulmonar es un procedimiento seguro si se realiza bajo condiciones especiales y a pacientes seleccionados, el promedio de complicaciones menores vario entre 10%-40% e incluyó hemotórax, neumotórax y fistulas broncopleurales de bajo flujo, en ningún caso se presentó mortalidad asociada al procedimiento quirúrgico.

Actualmente existe suficiente evidencia que apoya el uso de biopsia pulmonar en pacientes críticamente enfermos con SDRA de etiología no establecida, claro está que los primeros estudios realizados carecían de poder estadístico ya que tenían carácter retrospectivo, es así como McKenna en 1984 (49), Papazian en 1998 (50) Patel en 2004 (44), Kuo en 2006 (51) y Valente también en 2006 (52) (este último como única publicación en Suramérica) describieron series de casos y análisis de bases de datos históricas que sugerían que la biopsia pulmonar representaba una herramienta útil que permitía determinar la etiología del SDRA además de establecer intervenciones terapéuticas específicas; pero no es hasta el año 2007 cuando Papazian y colaboradores publican su estudio de carácter prospectivo, en el cual se recolecta durante 8 años un total de 100 pacientes inmunocompetentes con SDRA de etiología no clara a quienes se les realiza biopsia pulmonar temprana cuando el rendimiento de la broncoscopia y el lavado bronquial era limitado, se encontró que en 78 casos la biopsia permitió realizar un diagnóstico



certero facilitando la instauración de tratamientos farmacológicos específicos. Tres puntos son llamativos en este estudio, el primero consiste en que una de las causas más frecuentes de SDRA fue la infección por citomegalovirus (es importante ya que todos los pacientes eran inmunocompetentes), segundo es que las complicaciones asociadas a la biopsia se presentaron solo en 10 pacientes y fueron catalogadas como menores, estas comprendieron neumotórax y fistulas broncopleurales de bajo flujo, por último y tal vez representa el valor más importante de este trabajo es que los autores lograron demostrar que el subgrupo al cual se le realizó biopsia pulmonar a cielo abierto tuvieron mejor sobrevida que el subgrupo al cual no se le realizó dicho procedimiento (53).

Recientemente la biopsia pulmonar en casos de SDRA ha ganado aún más importancia ya que existen trabajos en los cuales el uso de esteroides limita el daño alveolar mediante el control del componente inflamatorio de esta entidad teniendo repercusión en los desenlaces clínicos (54). Tal vez el autor con más experiencia sobre el tema es Umberto Meduri que con estudios aleatorizados y meta-análisis ha demostrado como la regulación de la respuesta inflamatoria con el uso de metilprednisolona en la fase aguda de SDRA se puede asociar a una mejoría en la disfunción pulmonar y extra pulmonar traducido en la reducción del tiempo de ventilación mecánica y estancia en la unidad de cuidado intensivos. (55, 56, 57, 58)



3. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GENERAL

Describir la experiencia de la Unidad de Cuidado Intensivo adulto del Hospital Santa Clara E.S.E en el uso de la biopsia pulmonar abierta como herramienta en el manejo de pacientes con Síndrome de Dificultad Respiratoria del Adulto (SDRA) de etiología no clara.

3.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS

1. Establecer la utilidad de la biopsia pulmonar en el diagnóstico de patologías que originen SDRA en pacientes hospitalizados en unidad de cuidado intensivo.
2. Evaluar el impacto de la biopsia pulmonar en el cambio de decisiones terapéuticas con base en los hallazgos histopatológicos.
3. Estimar el impacto que la biopsia pulmonar tiene en la sobrevida a los 7 días de los pacientes con diagnóstico de SDRA de etiología no clara.



4. METODOLOGIA

4.1 DISEÑO DEL ESTUDIO

Serie de casos, diseño línea de base múltiple intrasujeto

4.2 POBLACION DEL ESTUDIO

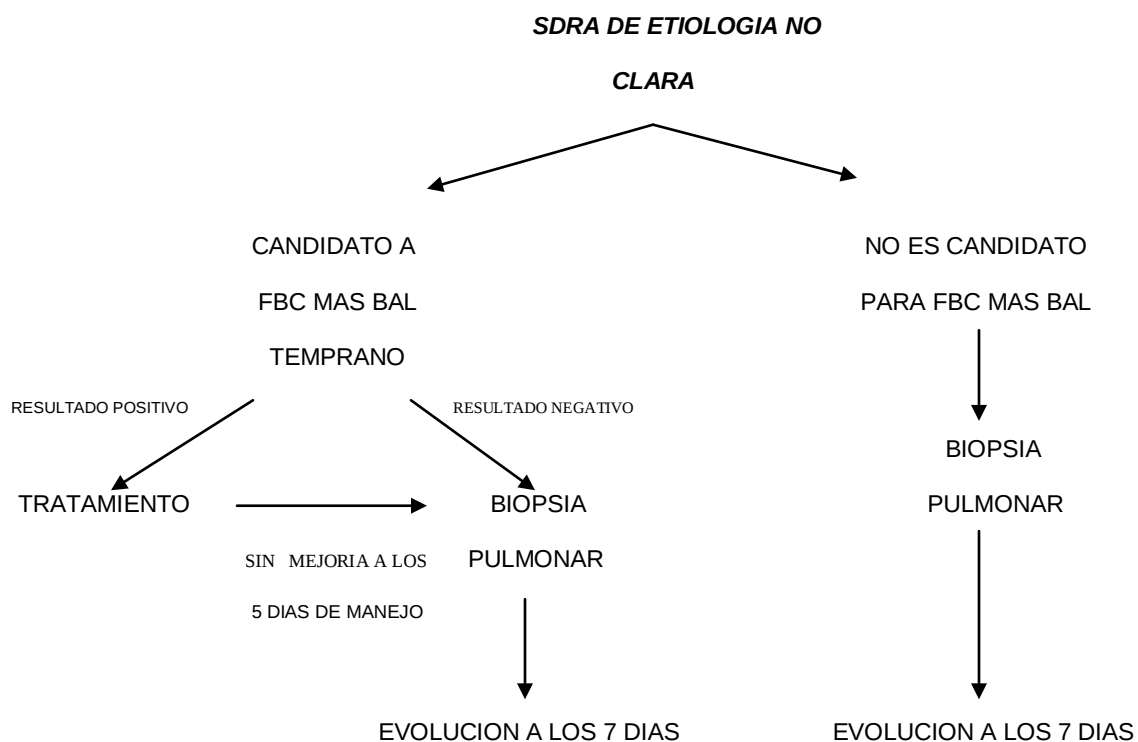
Pacientes mayores de 18 años que estén hospitalizados en alguna de las 24 camas de unidad de cuidados intensivos del Hospital Santa Clara E.S.E. en la ciudad de Bogotá desde el primero de febrero del año 2007 hasta el primero de octubre del 2008.

4.3 CRITERIOS DE SELECCION

Pacientes mayores de 18 años, críticamente enfermos, hospitalizados en alguna de las camas de la unidad de cuidados intensivos del Hospital Santa Clara E.S.E, que durante su ingreso o en algún momento de su evolución clínica tengan el diagnóstico de SDRA de etiología no clara, en cuyo caso sea candidato para realización de biopsia pulmonar en común acuerdo con el intensivista y el cirujano de tórax y autorizada con firma previa de consentimiento informado por parte de la familia, o por otro lado pacientes con diagnóstico de SDRA de etiología no clara a



quienes se les realice fibrobroncoscopia mas lavado broncoalveolar diagnóstico que no sea conclusivo o que a pesar de arrojar un resultado positivo el paciente no tenga mejoría en los siguientes cinco días de manejo. El criterio de mejoría se establecerá mediante la evolución clínica, paraclínica, radiológica, puntaje de lesión pulmonar y concepto del grupo médico tratante.



4.4 DEFINICION OPERATIVA DE LAS VARIABLES

Ver anexo 1



4.5 DESARROLLO DEL ESTUDIO

El estudio se desarrollará en las siguientes fases:

Fase 1: logística

En esta fase se realizará el anteproyecto y se concretará el instrumento de recolección de datos (ver anexo 2).

Fase 2: recolección de datos

Se registrará por medio de la base de datos establecida por los investigadores los siguientes datos: historia clínica, fecha de ingreso al hospital, fecha de ingreso a UCI, fecha de diagnóstico de SDRA, procedencia, edad, género, presencia de inmunocompetencia o inmunocompromiso, APACHE, presencia de inotropía, presencia de ventilación mecánica y sus parámetros, presencia de catéter central, gases arteriovenosos, presencia de radiografía de tórax y cantidad de cuadrantes comprometidos, química sanguínea que incluye cuadro hemático, nitrógeno ureico, creatinina, glicemia, sodio, potasio, tiempos de coagulación, puntaje de injuria pulmonar, posibles causas de SDRA para el grupo tratante, y tratamiento instaurado. Si el paciente no es candidato para fibrobroncoscopia se llevará a biopsia pulmonar en común acuerdo con el grupo tratante y el servicio de cirugía de tórax con previa firma del consentimiento informado por parte de la familia, por otro lado si el paciente es candidato para fibrobroncoscopia esta se realizará en las primeras 24 horas de diagnóstico de SDRA, se recolectarán sus resultados que incluyen las tinciones microbiológicas (gram, ZN, HE, papanicolau, grocot,



gomori, diff quick), y los cultivos los cuales se consideraran positivos cuando el crecimiento bacteriano exceda 10^4 unidades formadoras de colonia. Se anotará si los hallazgos del lavado broncoalveolar determinaron algún cambio en la terapéutica inicialmente instaurada. Se evaluará estrechamente la evolución clínica del paciente y al quinto día se realizará una nueva recolección de los datos descritos en el inicio de este apartado, si definitivamente no existe mejoría clínica, paraclínica, ventilatoria y para el grupo tratante no hay buena evolución, el paciente será llevado a biopsia abierta de pulmón con previa firma de consentimiento informado por parte de la familia.

El día de la biopsia se realizará una nueva recolección de datos descritos en el inicio de este apartado, además se adoptarán una serie de conductas encaminadas a lograr el éxito del procedimiento: el lugar del hospital en donde se ha de practicar la intervención quirúrgica debe ser la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), debido a que el simple transporte del paciente aumenta los riesgos, el procedimiento quirúrgico debe ser ejecutado por el cirujano de tórax de mayor experiencia, ningún valor de gases arteriales contraindicará la realización del procedimiento, la terapia anticoagulante se suspenderá 12 horas antes del procedimiento. Se llevara a cabo una mini toracotomía antero lateral de 5 a 6 cm, subpectoral derecha o izquierda, a la altura del cuarto o quinto espacio intercostal, según el sitio radiológico donde se detecten los cambios parenquimatosos o las lesiones del pulmón, la decisión del sitio anatómico de la biopsia pulmonar se



tomará en conjunto con todos los miembros del equipo médico implicado, incluyendo intensivista, cirujano, neumólogo, patólogo y radiólogo. Todos los pacientes estarán vigilados por un anestesiólogo y el grupo médico tratante de turno, se encontraran ventilados de acuerdo al modo que requieran, tendrán sedación dada por fentanyl y midazolam, manejando un rango de sedación profunda en RASS -5, se decidirá o no el uso de relajante muscular dependiendo de la necesidad clínica, el FiO₂ se incrementara al 100% durante el procedimiento además de tener monitoria hemodinámica continua que incluya ritmo cardiaco, frecuencia cardiaca, frecuencia respiratoria, línea arterial, capnometría, saturación arterial de oxígeno y curva de PVC. Se realizará solamente una biopsia por paciente, se obtendrán muestras necesarias para varios destinos así: una porción para laboratorio clínico que incluye bacteriología y cultivo de gérmenes comunes, cultivo de gérmenes no usuales, hongos, micobacterias; otra porción para patología donde se realizará tinciones especiales que incluyen H-E, papanicolau, ZN, grocot y gomori, y una última porción que se congelará. Se registrara el lugar anatómico de toma de muestra, la duración del procedimiento y la presencia de alguna complicación(es) que se pueda presentar. Posteriormente y con los resultados obtenidos se anotará si existe algún cambio en la terapéutica instaurada.

Se realizará una última recolección de datos a los 7 días post biopsia que incluya: estado del paciente (vivo o muerto) causas de SDRA post biopsia pulmonar,



presencia o no de inotropía, ventilación mecánica y sus parámetros, gases arteriovenosos, evolución de radiografía de tórax, química sanguínea, puntaje de injuria pulmonar, además se tendrá en cuenta el concepto clínico sobre la evolución del paciente por parte del grupo tratante.

Fase 3: procesamiento de la información y análisis de los datos

Una vez terminada la recolección de la totalidad de la información, se realizará una depuración de las bases de datos digitadas utilizando un software estadístico (Epi-Info 2000). El análisis estadístico descriptivo incluyó el cálculo de frecuencias para las variables de interés. Las modificaciones y los procedimientos estadísticos durante el análisis de los datos se realizará en Stata 8.0 SE.

Fase 4: generación de informe y sustentación oral de los resultados

Durante esta fase se estructurará un informe de los resultados obtenidos y una presentación oral de los mismos.

4.6 CONSIDERACIONES ETICAS

Este estudio fue formulado y conducido de acuerdo con la reglamentación ética vigente (Declaración de Helsinki, Resolución 8430 de 1993). Se debe autorizar el procedimiento de biopsia pulmonar abierta con firma de consentimiento informado por parte de la familia del paciente.

[illegible]



5. RESULTADOS

Se analizaron un total de 8 pacientes reclutados en el período comprendido entre Febrero de 2007 y Octubre de 2008 quienes cursaron con cuadro clínico de Síndrome de Dificultad Respiratoria Aguda del Adulto (SDRA) de etiología no clara, que fueron manejados en la Unidad de Cuidado Intensivo del Hospital Santa Clara E.S.E y a quienes se les realizó broncoscopia y biopsia pulmonar abierta.

5.1 INGRESO A LA UCI

El 50% de los pacientes pertenecieron al sexo masculino, el promedio de edad fue de 39.5 ± 17.4 años. De dichos pacientes hubo cuatro que fueron hospitalizados en la UCI desde el mismo día de ingreso a la institución, y el resto de pacientes ingresaron a la unidad entre el día 1 y 14 después del ingreso al hospital. De dichos pacientes el 37,5% procedía del servicio de urgencias, el 12,5% del servicio de hospitalización de medicina interna y el 50% de otra institución (Tabla 1).

Hubo dos pacientes (25%) que se consideraron inmunocompetentes y seis pacientes (75%) que estaban inmunocomprometidos (Tabla 1). Entre las causas de inmunocompromiso encontradas estuvieron la farmacodependencia (dos pacientes), el alcoholismo (un paciente), el consumo de esteroides (dos



pacientes), y la existencia de comorbilidades como enfermedades del colágeno (un paciente), infección por HIV (un paciente) y diabetes mellitus (un paciente).

Tabla 1. *Características de los pacientes con SDRA a su ingreso a la UCI*

Características al ingreso a la uci	Valor
Género	
Masculino	4 (50%)
Femenino	4 (50%)
Edad	39,5 ± 17,44
Inmunocompetente	2 (25%)
Inmunocompromiso	6 (75%)
Tiempo para ingreso a UCI (días)	3,62 ± 5,62
Servicio de procedencia	
Urgencias	37,5%
Hospitalización Medicina Interna	12,5%
Otra Institución	50%
Puntaje Apache II	21.37 puntos
PaO₂/FIO₂ mmHg	122.625
PEEP cmH₂O	13.5

5.2 DIAGNOSTICO DE SDRA DE ETIOLOGIA NO CLARA

En cuanto al diagnóstico de SDRA de etiología no clara este fue realizado entre cero y nueve días después del ingreso a la UCI con un tiempo promedio para la realización del diagnóstico de 4,12 ± 2,9 días. Como causa probable del SDRA de



etiología no clara el grupo tratante consideró: tuberculosis e infección por *Pneumocystis jiroveci* en dos pacientes (25%), neumonía bacteriana severa y tuberculosis en dos pacientes (25%), neumonía bacteriana severa en dos pacientes (25%), neumonía bacteriana severa, hemorragia alveolar difusa y tuberculosis en un paciente (12.5%), y neumonía bacteriana severa, hemorragia alveolar difusa y neumonitis viral en un paciente (12.5%).

En el momento del diagnóstico de SDRA de los ocho pacientes siete tenían requerimiento de inotropia y vasopresor (87.5%), el más frecuente fue noradrenalina (Tabla 2). En cuanto al modo de ventilación cuatro pacientes (50%) estaban con SIMV mas PS, y cuatro pacientes (50%) estaban con PC, los promedios fueron: fracción inspirada de oxígeno 70%, PEEP 13.5cmH₂O, PS 17.5cmH₂O en los cuatro casos de SIMV mas PS y PIP 23.5cmH₂O en ventilación por PC (Tabla 3). La PAFI más baja era de 64 y la más alta de 156, el promedio de SvO₂ era de 88.75, los ocho paciente tenían compromiso de los cuatro cuadrantes en la radiografía portátil de tórax (Tabla 4); los puntajes de injuria pulmonar variaron entre 3 y 4.5 (Tabla 5), la distribución de los paraclínicos el día del diagnóstico de SDRA de etiología no clara se pueden ver en la Tabla 6.

5.3 BRONCOSCOPIA

De la población analizada hubo cuatro pacientes (50%) que fueron candidatos para broncoscopia la cual fue realizada en los cuatro casos el mismo día del



diagnóstico del SDRA de etiología no clara, los otros cuatro pacientes no fueron candidatos por presentar inestabilidad hemodinámica y/o altos parámetros de ventilación mecánica con PAFI severamente comprometida. En el momento de la realización de la broncoscopia tres de los cuatro pacientes se encontraban con inotropia (75%) siendo la noradrenalina la droga más usada. En cuanto al modo ventilatorio tres de los cuatro pacientes se encontraban ventilados por presión en modo PC (75%) y el paciente restante se encontraba ventilado por SIMV mas PS (15%), los promedios para PAFI eran de 160, SvO₂ de 74.74, FiO₂ de 62.5%, PEEP de 14cmH₂O y para los casos ventilados por PS el promedio de PIP era de 22cmH₂O.

El gram y los cultivos del lavado broncoalveolar fueron positivos en un caso (25%) en el que se aisló *Klebsiella pneumoniae* mientras que el KOH, el Grocott, el diffquik y el ZN fueron negativos en todos los casos. En cuanto al Papanicolau fue clasificado como I en todos los pacientes. Con respecto al recuento diferencial se evidenció un predominio de neutrófilos en un paciente (25%) y predominio de macrófagos en tres pacientes (75%).

5.4 EVOLUCION AL QUINTO DIA DESPUES DE LA BRONCOSCOPIA

Los hallazgos en el lavado bronquioloalveolar solo permitieron suspender en un paciente el tratamiento antiviral, en el resto de los tres casos el tratamiento no presentó ningún cambio.



Al quinto día de evolución después de realizada la broncoscopia, tres de los cuatro pacientes permanecían con inotropia (Tabla 2), en cuanto al modo ventilatorio tres paciente estaban ventilados en PC y un paciente en SIMV más PS (Tabla 3), además con empeoramiento en SvO₂, PAFI (Tabla 4) y compromiso radiológico (Tabla 4). En cuanto al puntaje de injuria pulmonar el promedio variaba entre 3.2 y 4 puntos (Tabla 5), la evolución de los paraclínicos se aprecia en la tabla 6, finalmente para el grupo tratante no existía ningún tipo de mejoría clínica.

5.5 BIOPSIA PULMONAR

Para el momento de la biopsia pulmonar siete de los ocho pacientes se encontraban con inotropia (87.5%), incluso un paciente tenía requerimiento de noradrenalina, dopamina y vasopresina a altas dosis (Tabla 2). Todos tenían requerimiento de ventilación mecánica, seis en modo PC y dos en SIMV más PS (Tabla 3). El promedio de la PAFI se encontraba en 128.66mmHg, y la SvO₂ no sobrepasaba 72.33 (Tabla 4). Los promedios de los paraclínicos para el día de la biopsia pulmonar se pueden apreciar en la tabla 6.

La biopsia pulmonar abierta fue realizada en los ocho pacientes analizados, y en todos los casos el procedimiento fue efectuado en la Unidad de Cuidado Intensivo. Los sitios donde se tomaron las biopsias correspondieron a: lóbulo medio (62.5%), lóbulo superior derecho (12.5%), lóbulo inferior derecho y lóbulo medio (12.5%), lóbulo (12.5%). Se presentaron complicaciones del procedimiento en cuatro



casos: un paciente que cursó con hemotórax (12.5%) que requirió drenaje a través de un nuevo tubo de tórax y tres pacientes que presentaron fuga aérea leve persistente (37.5%). En ningún caso se presentó fallecimiento de algún paciente adjudicado al procedimiento quirúrgico.

El gram y el cultivo de la biopsia pulmonar solamente fueron positivos en un caso en el que se evidenció el crecimiento de *Pseudomona aeruginosa* (12.5%). El KOH y la tinción ZN fueron negativas en todos los pacientes (100%) mientras que el Grocott fue positivo en un paciente (12.5%) en el cual se aisló *Cryptococcus neoformans* e *Histoplasma capsulatum* al mismo tiempo. El Papanicolau fue clasificado como I en 4 pacientes (50%), como II en 3 pacientes (37.5%) y como V en 1 caso (12.5%).

Como hallazgos histopatológicos en todos los pacientes se evidenció la presencia de membrana hialina y daño alveolar difuso (ver descripciones detalladas de los casos más adelante), en tres casos los hallazgos histopatológicos fundamentaron la presencia de SDRA en fase fibroproliferativa temprana (37.5%). Con los hallazgos encontrados en la biopsia se consideró que la causa del SDRA fue: neumonía bacteriana severa en cinco pacientes (62.5%) de los cuales uno fue generado por *Pseudomona aeruginosa* (12.5%), otro caso cursó con hemorragia alveolar difusa secundaria, otros dos casos se asociaron con cambios de BOOP mas SDRA en fase fibroproliferativa temprana y un último caso con cambios



únicamente de SDRA en fase fibroproliferativa. El resto de las causas comprendió neumonía por *Cryptococcus neoformans* más *Histoplasma capsulatum* en un paciente, tuberculosis en un paciente (en este punto hacemos la salvedad que aunque la tinción ZN fue negativa, los hallazgos histopatológicos confirmaban la presencia de granulomas con necrosis de caseificación) y carcinoma bronquioloalveolar en otro paciente (12.5%).

5.6 TRATAMIENTO

Al momento de diagnóstico del SDRA de etiología no clara la totalidad de los pacientes recibieron tratamiento antibiótico: tres pacientes (37,5%) que recibieron manejo con piperacilina tazobactam, a uno de los cuales se asoció vancomicina; así mismo hubo dos pacientes manejados con meropenem (25%), a uno de los cuales se asoció vancomicina (12,5%); además hubo dos pacientes (25%) que recibieron esquema con ampicilina sulbactam más claritromicina y un paciente que se trató con Trimetropin Sulfametoxazol (12.5%). Con respecto a manejo antiviral solamente fue administrado a un paciente (12,5%).

A cinco de los ocho pacientes en el momento del diagnóstico de SDRA se les inició esquema antituberculoso (etambutol, pirazinamida, rifampicina e isoniazida) fundamentado en la sospecha clínica (62.5%), y a cinco pacientes se les inició anfotericina B (62.5%).



De los pacientes a quienes se les realizó broncoscopia (n=4) solamente a uno se le modificó el tratamiento con la suspensión de anfotericina B y ganciclovir. Todos continuaron igual manejo antibiótico el cual se caracterizó por la administración de piperacilina tazobactam (25%), piperacilina tazobactam más vancomicina (25%), meropenem más vancomicina (25%) y solo meropenem (25%)

Con respecto al tratamiento farmacológico administrado posterior a la realización de la biopsia pulmonar y con base en los hallazgos histopatológicos se evidenció lo siguiente: en los ocho casos (100%) se presentó alguna modificación en el esquema terapéutico, de esta manera el tratamiento antituberculoso tetraconjugado únicamente se continuó en un caso (12,5%) al igual que el tratamiento antifúngico que también se continuó en otro caso (12,5%) suspendiendo el resto de los medicamentos; el manejo antibiótico se continuó en cinco pacientes, uno de los cuales continuo su esquema con ampicilina sulbactam y claritromicina (12,5%), otro con meropenem (12,5%) y el último con piperacilina tazobactam más vancomicina (12,5%); los otros dos pacientes sufrieron modificación de su esquema, el primero paso de piperacilina tazobactam a meropenem y el segundo de ampicilina sulbctam mas claritromicina a piperacilina tazobactam mas vancomicina. En el primer caso recolectado en este estudio se suspendieron todos los tratamientos antibiótico, antifúngico y antituberculoso y se inició la programación para quimioterapia.



En cuanto al uso de metilprednisolona con base en los hallazgos histopatológicos de SDRA en fase fibroproliferativa temprana se decidió iniciar este medicamento en tres de nuestros pacientes de acuerdo al esquema propuesto en los protocolos publicados en la literatura por el grupo del doctor Meduri.

5.7 DESENLACE

A los siete días de la biopsia pulmonar de los ocho pacientes, siete se encontraban vivos (87.5%), el caso que falleció era una paciente a la cual se diagnosticó neoplasia broncoalveolar y desafortunadamente no se logró el inicio de quimioterapia (ver caso número uno), el deceso se presentó 96 horas post biopsia pulmonar. De los siete pacientes al séptimo día de evolución solo uno se encontraba con requerimiento de inotropia pero a bajas dosis (Tabla 2), en cuanto a la parte ventilatoria un paciente se encontraba extubado y tolerando cánula nasal, los otros seis pacientes estaban ventilados en SIMV más PS con bajos parámetros ventilatorios (Tabla 3). En cuanto a PAFI y SVO₂ aún se encontraban comprometidas (Tabla 4), radiológicamente el paciente extubado no presentaba ningún tipo de compromiso en los cuatro cuadrantes, los otros seis pacientes tenían aún algún tipo de compromiso (Tabla 4). Finalmente el puntaje de injuria pulmonar se encontraba entre 0 y 2.7 (Tabla 5). Para una correlación más precisa entre probable diagnóstico de SDRA, tratamiento empírico, hallazgos histopatológicos, intervención terapéutica y desenlace se recomienda revisar la tabla 7.



ESPACIO PARA TABLA 2



ESPACIO PARA TABLA 3



ESPACIO PARA TABLA 4



ESPACIO PARA TABLA 5



ESPACIO PARA TABLA 6



ESPACIO PARA TABLA 7



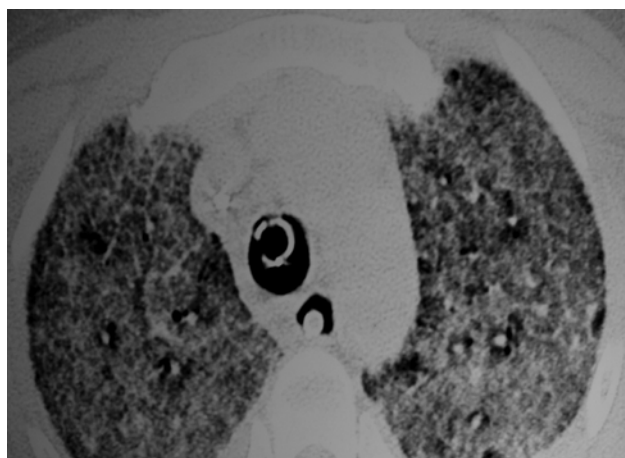
5.8 DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LOS CASOS

CASO NUMERO UNO

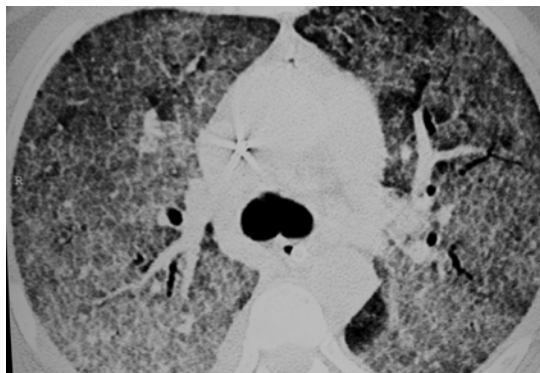
Paciente sexo femenino 47 años natural y procedente de Bogotá, auxiliar de lavandería que ingresa al servicio de urgencias del Hospital Santa Clara E.S.E por cuadro de 30 días de evolución que inicia con astenia, adinamia, tos en ocasiones con expectoración mucosa, disnea clase funcional I/IV que evoluciona a IV/IV y pérdida de aproximadamente de 10kg, sin ningún tipo de antecedente de importancia, únicamente tenía un reporte de ELISA HIV negativo tomado 15 días antes del ingreso. Al examen de ingreso se encuentra una paciente en mal estado general, taquicárdica, hipotensa, pálida con signos de dificultad respiratoria, a la auscultación con ruidos cardíacos conservados pero con abundantes estertores de tono grueso en ambos campos pulmonares, no se palpaban adenopatías o hepatoesplenomegalia, el resto del examen físico era normal. Los paraclínicos iniciales mostraban leucocitosis con desviación a la izquierda, anemia normocítica, normocrómica, el resto de la química sanguínea estaba dentro de límites normales, los gases arteriales demostraban alcalosis respiratoria asociada a un severo trastorno de la oxigenación; en su evolución la paciente desarrolla falla respiratoria hipoxémica que requiere manejo avanzado de la vía aérea mas inicio de inotropia, se traslada a la unidad de cuidado intensivo para continuar su manejo médico. Al ingreso a UCI se evidencia en la placa simple de tórax (figura 1A) la presencia de vidrio esmerilado bilateral de predominio basal motivo por el cual se traslada a TAC para realizar cortes de alta resolución; en conjunto con el servicio



A



B



C



D

FIGURA 1 (A) Radiografía de tórax simple en el momento de ingreso que demuestra presencia de vidrio esmerilado bilateral de predominio bibasal. **(B, C, D)** Cortes de TAC de tórax de alta resolución que evidencian la presencia de vidrio esmerilado más engrosamiento septal, patrón de “crazy paving” o empedrado.

de radiología se concluye la presencia de patrón de “crazy paving” o empedrado (figura 1B, 1C y 1D). A las 48 horas de evolución en UCI el grupo tratante diagnostica SDRA de etiología no clara, desafortunadamente por la evolución tórpida dada por la inestabilidad hemodinámica y los parámetros ventilatorios la paciente no fue candidata para realización de broncoscopia temprana, se

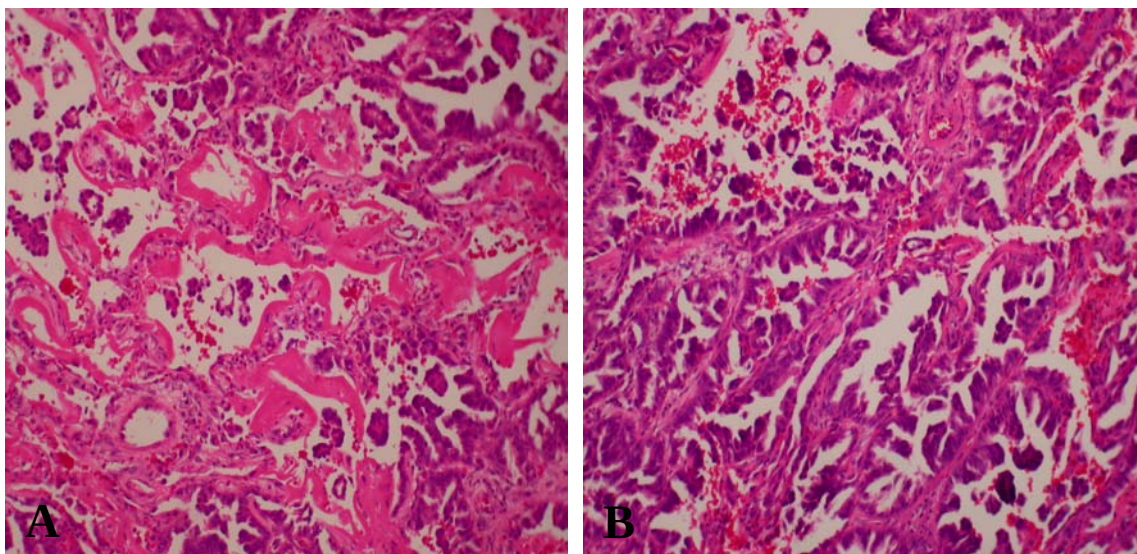


FIGURA 2 (A) Coloración H-E se observa la presencia de daño alveolar difuso y membrana hialina
(B) Coloración H-E presencia de células atípicas malignas compatibles con neoplasia broncoalveolar.

postulan como posibles causas del cuadro clínico la infección por *Pneumocystis jirovecii*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Histoplasma capsulatum* o la presencia de proteinosis alveolar, se decide iniciar tratamiento con trimetopim sulfametoxazol, tetraconjugado para tuberculosis y anfotericina B.

El caso es llevado a junta médico quirúrgica y en conjunto se decide realizar biopsia pulmonar abierta previa firma del consentimiento informado por parte de la familia, dicho procedimiento se llevó a cabo en la UCI tomando muestras del lóbulo medio, no se presentó ningún tipo de complicación. Entre las 48 y 72 horas siguientes los reportes de tinciones (ZN, Grocott, Gram, KOH) y cultivos fueron negativos, clínicamente la paciente empeoró entrando en franca falla



multiorgánica. A las 72 horas después de la biopsia pulmonar el reporte final de histopatología describía la presencia de daño alveolar difuso, membrana hialina y células atípicas de características malignas sugestivas de neoplasia broncoalveolar (figura 2A Y 2B), se iniciaron los trámites para quimioterapia pero desafortunadamente la paciente fallece.

CASO NUMERO DOS

Paciente sexo femenino de 39 años que ingresa por el servicio de urgencias del Hospital Santa Clara E.S.E por cuadro clínico de cuatro días de evolución caracterizado por disnea clase funcional III/IV asociando dolor torácico de características pleuríticas de predominio en hemitórax derecho, edema progresivo de miembros inferiores, tos con expectoración verdosa ocasional y picos febriles subjetivos no cuantificados. Con antecedente de lupus eritematoso sistémico en manejo con prednisona a 0.5 mg/kg, cloroquina 150mg día y metrotexate 7.5mg semanal. Al examen físico de ingreso se encontró una paciente en regular estado general con signos de dificultad respiratoria, hipertensa, taquicárdica, taquipneica, con disminución del murmullo vesicular en ambos campos pulmonares y presencia de edema con fóvea grado III/IV en miembros inferiores. Los paraclínicos demostraban leucocitosis más neutrofilia, elevación de azoados en relación renal con una depuración calculada por debajo de 60 ml/min, hiponatremia hiposmolar hipervolémica, gases arteriales con alkalosis respiratoria mas trastorno de la

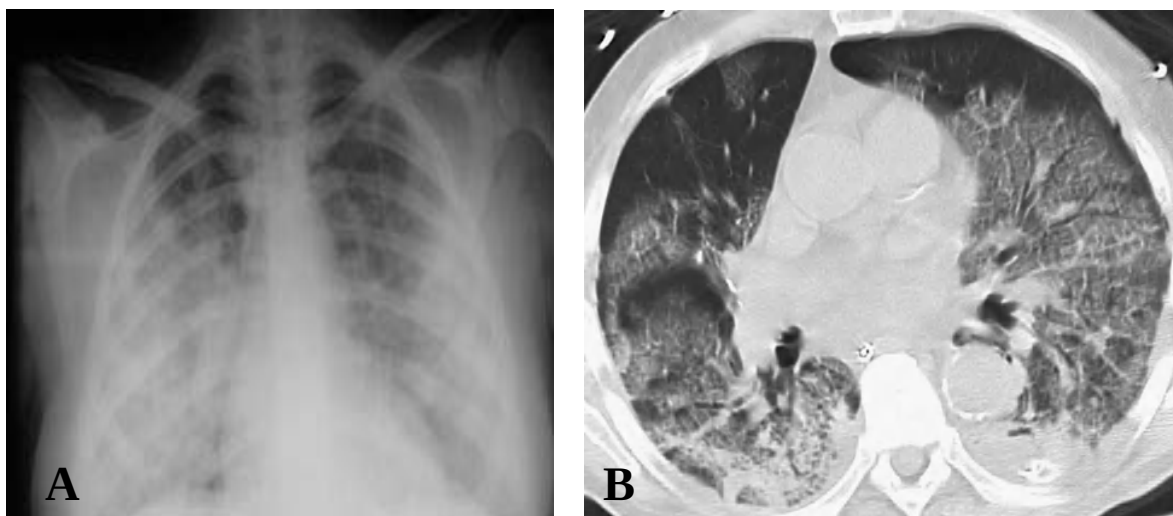


Figura 3 (A) Radiografía de tórax que evidencia la presencia de infiltrados de predominio bibasal con patrón en vidrio esmerilado. **(B)** Corte de TAC de tórax que confirma la presencia de vidrio esmerilado bibasal.

oxigenación, hemocultivos negativos, radiografía de tórax con cardiomegalia, derrames pleurales bilaterales y signos radiológicos de hipertensión pulmonar postcapilar, valorada por el servicio de nefrología quienes consideran que en el momento no hay suficientes criterios para iniciar terapia dialítica y deciden iniciar programación para biopsia renal para estadificación, manejo y pronóstico de acuerdo a criterios de cronicidad/actividad. Se realizan controles radiológicos que evidencian el aumento de infiltrados de predominio bibasal caracterizados como vidrio esmerilado (figura 3A) y se toma previa nefroprotección cortes tomográficos de tórax (figura 3B) que confirman la presencia de parches de vidrio esmerilado difusos, se decide programar para broncoscopia, mas sin embargo la paciente presenta paro cardiorrespiratorio presenciado que responde a maniobras de reanimación avanzada, durante el proceso de intubación se evidencia sangre en la



vía aérea, se traslada a UCI para manejo y estudio. En la unidad de cuidado intensivo el grupo tratante decide iniciar manejo para hemorragia alveolar difusa con bolos de metilprednisolona más ciclofosfamida, además por la sospecha de foco infeccioso no controlado que podría originar o potenciar el cuadro de hemorragia pulmonar y el antecedente de inmunosupresión farmacológica se inicia esquema antibiótico de amplio espectro (piperacilina tazobactam), más tetraconjugado para tuberculosis y antifúngico en espera de realizar desescalamiento terapéutico de acuerdo a los hallazgos de broncoscopia y lavado bronquioloalveolar, desafortunadamente la paciente presenta inestabilidad hemodinámica que requiere altas dosis de vasopresor así como altos parámetros ventilatorios con un severo trastorno de la oxigenación que impiden la realización de dicho procedimiento, además presenta criterios para terapia de remplazo renal la cual se inicia de manera temprana. A las 48 horas de evolución la paciente cumple con criterios diagnósticos de SDRA cuya etiología hasta el momento era desconocida, el caso es revisado en junta médico quirúrgica y se decide realizar biopsia pulmonar previa autorización de la familia, dicho procedimiento se lleva a cabo en la UCI, se toman muestras de lóbulo medio y se envían a laboratorio clínico y patología. Como complicación del procedimiento a las 72 horas se evidencia marcada anemización más derrame pleural derecho persistente, con sospecha de hemotorax el servicio de cirugía de tórax realiza toracostomía cerrada evidenciando la salida de sangre y coágulos al paso del tubo mejorando

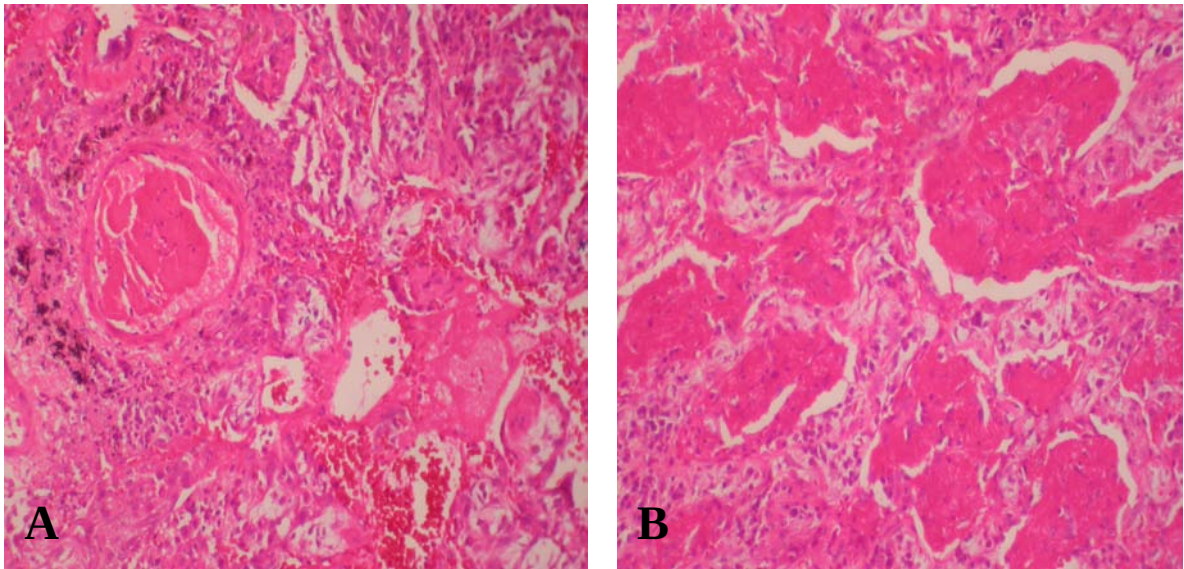


Figura 4 (A) Tinción H-E se observa intenso infiltrado inflamatorio agudo en intersticio con abundantes detritos intralveolares, además presencia de membrana hialina. (B) Tinción H-E se observa intenso infiltrado inflamatorio agudo en intersticio, presencia de membrana hialina.

inmediatamente la mecánica ventilatoria, la hemoglobina y los índices de oxigenación. Entre las 48 y 72 horas los reportes de las diferentes tinciones fueron negativos pero el cultivo de la muestra de tejido pulmonar fue positivo para *Pseudomona aeruginosa* que expresaba una penicilasa de alto techo en el antibiograma (resistencia a piperacilina tazobactam), los hallazgos histopatológicos demostraron la presencia de daño alveolar difuso, membrana hialina y cambios compatibles con neumonía bacteriana (figura 4A y 4B), se decide suspender todos los esquemas antibióticos ordenados e iniciar meropenem. A los siete días de evolución la paciente había mejorado la respuesta inflamatoria, con disminución progresiva en las dosis de inotropía y parámetros ventilatorios además con PAFI en 260 y puntaje de injuria pulmonar en 1.7 mas sin embargo trece días post biopsia pulmonar la paciente presenta marcado



deterioro neurológico ingresando nuevamente en falla multiorgánica esta vez refractaria al manejo y falleciendo al día catorce post biopsia.

CASO NUMERO TRES

Paciente sexo masculino 42 años que ingresa a la UCI del Hospital Santa Clara E.S.E remitido de otra institución, con cuadro clínico de dos meses de evolución consistente en disnea clase funcional II/IV asociado a tos con expectoración mucohialina, fiebre y pérdida de peso no cuantificada, en los últimos veinte días presentaba cefalea y cambios comportamentales. En el hospital de referencia toman paraclínicos que evidencia pancitopenia, elevación de azoados en relación prerenal, gases arteriales con severo trastorno de oxigenación, radiografía de tórax que demuestra la presencia de micronodulo bilateral que se confirma con cortes de TAC de tórax (figura 5A y 5B). A las 48 horas de ingreso el paciente presenta falla respiratoria hipoxémica motivo por el cual intuban y remiten a nuestra institución. No existía ningún tipo de antecedente de importancia.

Al ingreso a nuestra UCI encontramos un paciente desnutrido, caquético en malas condiciones generales con palidez generalizada, presencia de estertores de tono grueso bilaterales, hepatoesplenomegalia palpable y adenopatías inguinales. Los paraclínicos demostraban persistencia de pancitopenia, con disfunción hepática (prolongación tiempos de coagulación, hipoglicemia, hipoalbuminemia),

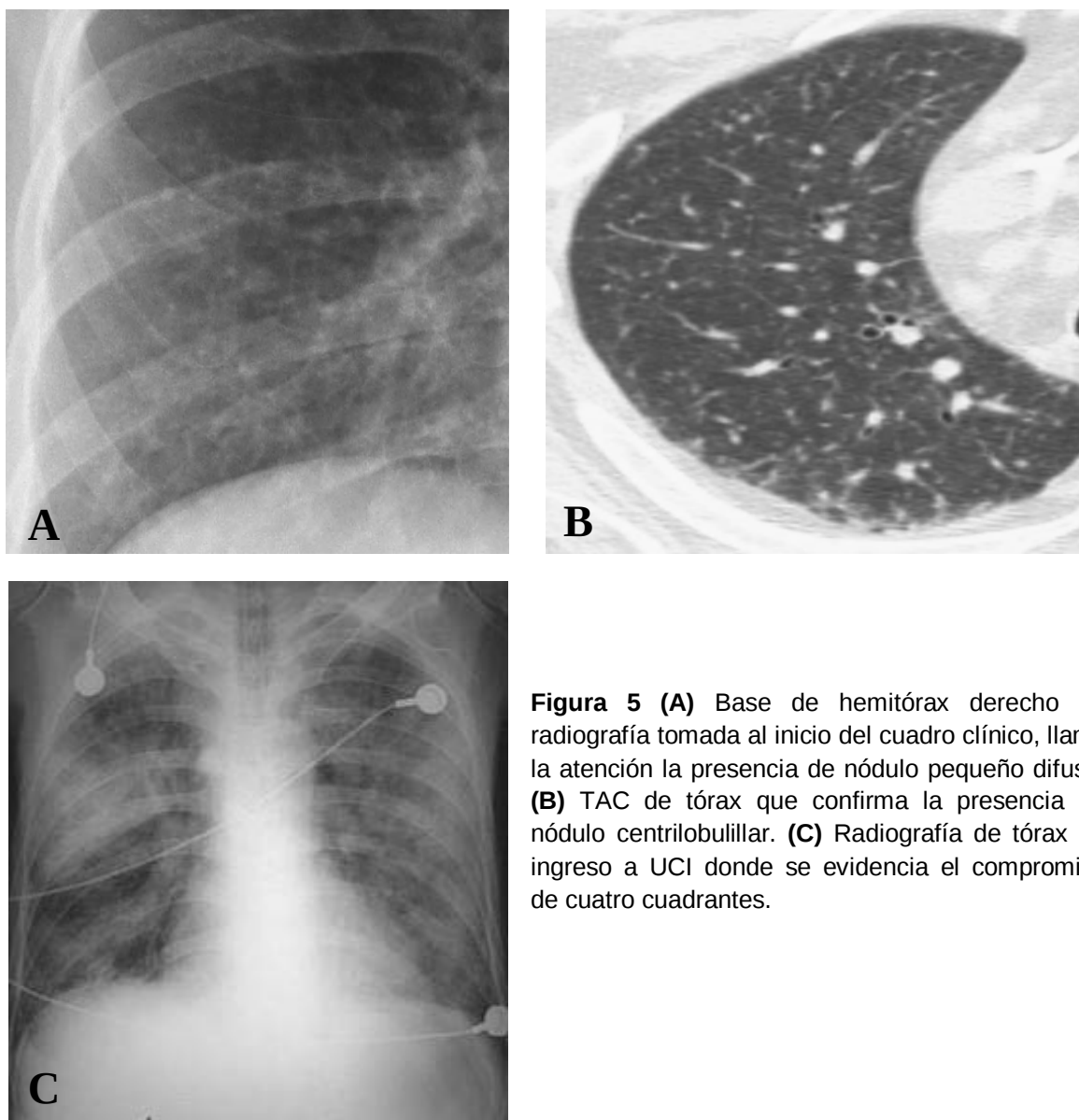


Figura 5 (A) Base de hemitórax derecho en radiografía tomada al inicio del cuadro clínico, llama la atención la presencia de nódulo pequeño difuso. **(B)** TAC de tórax que confirma la presencia de nódulo centrilobulillar. **(C)** Radiografía de tórax de ingreso a UCI donde se evidencia el compromiso de cuatro cuadrantes.

gases arteriovenosos con acidosis metabólica, hipoperfusión tisular y severo trastorno de oxigenación, la radiografía de tórax mostraba infiltrados en los cuatro cuadrantes (figura 5C), se decide iniciar manejo antibiótico con piperacilina tazobactam, antituberculoso y anfotericina B, ajustar dosis de medicamentos inotrópicos y ajustar parámetros ventilatorios.

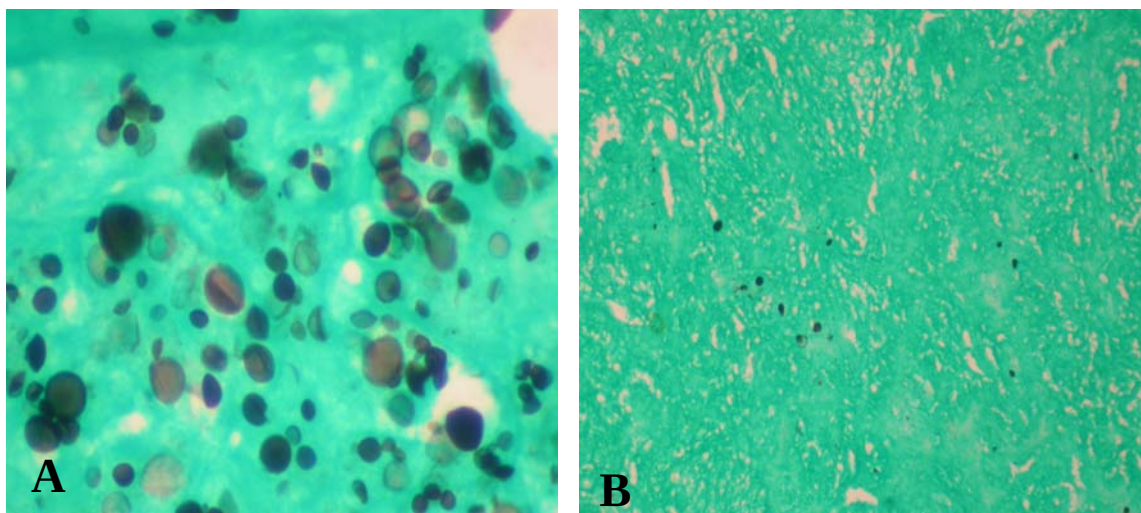


Figura 6 (A) Coloración de Grocott donde se evidencia la presencia de estructuras micóticas compatibles con *Cryptococcus immitis*. **(B)** Coloración de Grocott donde se evidencia la presencia de estructuras micóticas compatibles con *Histoplasma capsulatum*.

Se procede a diagnosticar SDRA de etiología no clara y se realiza broncoscopia el mismo día de ingreso a nuestra unidad, se realiza lavado bronquioloalveolar que se envía a laboratorio clínico y patología.

Por cuadro de cefalea y cambio comportamental se toma TAC cerebral que evidencia marcada atrofia cerebral, se realiza punción lumbar previa corrección de plaquetas y tiempos de coagulación, en el citoquímico de dicha muestra se observa la presencia de pleocitosis, predominio de linfocitos, hiperproteinorraquia con tinta china positiva para *Cryptococcus immitis*, se continua manejo antibiótico instaurado por sospecha de compromiso pulmonar por el mismo germen y/o por



tuberculosis, se solicita serología para HIV. A las 6 horas el reporte del gram del lavado es negativo, a las 48 y 72 horas los reportes restantes no aíslan germen alguno, así mismo el cultivo es negativo. Con evolución tórpida dependiendo de altos parámetros de ventilación, hipoxemia refractaria que requiere ventilación en pronó, alta necesidad de inotrópicos se decide llevar al paciente a biopsia pulmonar abierta previa autorización firmada de la familia, el procedimiento se realiza en la UCI, se toman dos cuñas una de lóbulo medio y otra de lóbulo inferior derecho, como complicación se origina una fuga aérea de bajo flujo que se maneja con tubo de tórax. A las 72 horas post biopsia los reportes de laboratorio y patología denotan tinción de Grocott positiva para *Cryptococcus immitis* e *Histoplasma capsulatum* (figura 6A y 6B), la histopatología no describe presencia de daño alveolar difuso o membrana hialina se descarta infección bacteriana e infección por micobacterias, se decide suspender tratamiento farmacológico instaurado y continuar con dosis acumuladas de anfotericina B. A los 7 días el paciente estaba extubado, sin inotropia por lo cual se traslada a pisos para continuar su manejo, posteriormente se conoce reporte reactivo de serología HIV.

CASO NUMERO CUATRO

Paciente sexo femenino de 22 años que ingresa al servicio de urgencias del Hospital Santa Clara E.S.E por cuadro de 24 horas de evolución caracterizado por



astenia, adinamia, emesis de contenido alimentario, y picos febriles subjetivos no cuantificados. Con antecedentes de diabetes mellitus tipo 1 e hipotiroidismo en manejo irregular con insulina NPH y levotiroxina. Al ingreso se encuentra una paciente en regular estado general taquicardica, normotensa, con signos clínicos de deshidratación y somnolencia, el resto del examen físico estaba dentro de límites normales. Los paraclínicos tomados en urgencias demostraban la presencia de marcada hiperglicemia (645mg/dl), azoados elevados en relación prerenal, hiponatremia hiposmolar hipovolémica, parcial de orina con cuatro cruces de cetonas, y gases arteriales con acidosis metabólica, radiografía de tórax dentro de límites normales (figura 7A). Con diagnóstico de cetoacidosis diabética se inicia manejo agresivo con líquidos endovenosos, infusión de insulina, reposición de potasio, durante su evolución en el servicio de urgencias presenta falla respiratoria hipoxémica que requiere intubación orotraqueal e inicio de ventilación mecánica, se traslada a UCI para continuar su estudio y manejo médico, en la revisión radiológica durante las primeras 48 horas de estancia en la UCI se evidencian signos de edema pulmonar atribuidos a la reanimación agresiva con líquidos endovenosos, se decide optimizar balances negativos para una pronta liberación de la ventilación y solicitar un ecocardiograma transtoracico. A las 72 horas de evolución la paciente inicia con respuesta inflamatoria dada por taquicardia, fiebre sostenida en 38.9 grados y leucocitosis, con aparición de cayademia en el cuadro hemático, además con hipotensión que no respondía a líquidos endovenosos requiriendo inicio de medicamentos vasopresores.

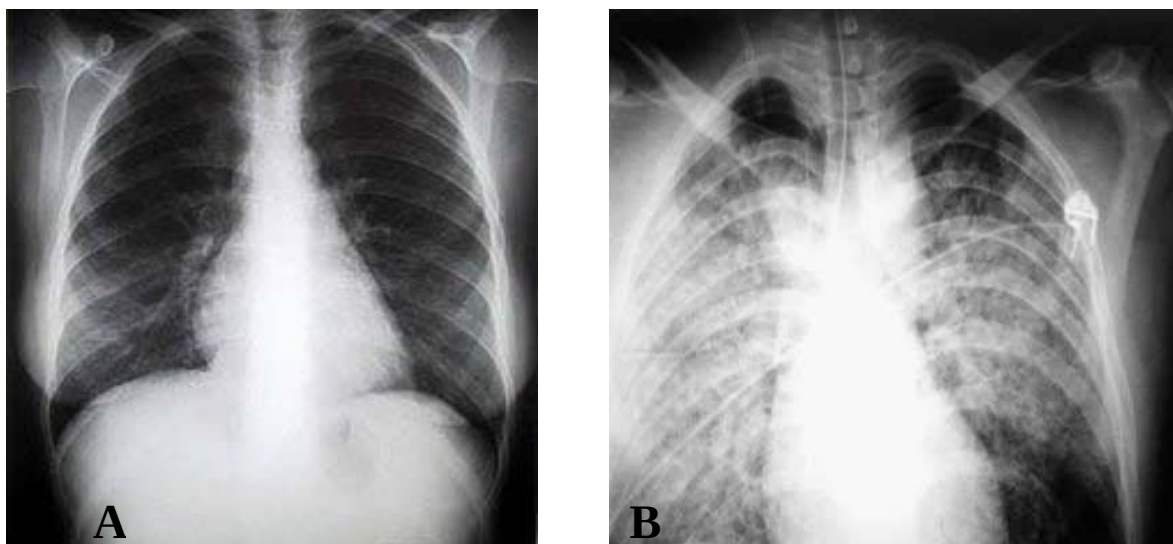


Figura 7 (A) Radiografía de tórax tomada en el momento del ingreso a urgencias, sin alteraciones pleuroparenquimatosas y de la silueta cardiomediatínica. **(B)** Radiografía de tórax tomada en el momento de diagnóstico de SDRA, notese la presencia de infiltrados alveolares que comprometen los cuatro cuadrantes.

Los primeros reportes de urocultivo y hemocultivos tomados en urgencias no aislaban ningún tipo de germen, clínicamente al examen físico no se observaba ningún foco infeccioso (flebitis, celulitis, abscesos) pero era llamativo el olor fétido procedente de fosas nasales, se decide tomar un TAC de senos paranasales que evidencia la presencia de sinusitis etmoido maxilar y esfenoidal, teniendo en cuenta el tiempo de evolución y por tratarse de una patología nosocomial se inicia cefepime; se toma ecocardiograma transtorácico que evidencia una FEVI del 65% el resto del examen estaba dentro de límites normales. Durante la evolución resuelve la respuesta inflamatoria y tolera el destete de vasopresores pero a pesar de mantener balances negativos persisten e inclusive aumentan los infiltrados en la radiografía de tórax (figura 7B). A los 7 días de ingreso a la UCI la paciente ya tiene un control satisfactorio de su descompensación metabólica pero nuevamente



presenta respuesta inflamatoria marcada con elevación de leucocitos, fiebre y taquicardia además de elevación progresiva de la PCR y persistencia de los infiltrados en la radiografía de tórax (figura 3B), sin ningún hallazgo al examen físico que evidencie infección y con un CPIS sugestivo para neumonía asociada a ventilación, se decide policultivar y ampliar espectro antibiótico a meropenem mas vancomicina, además requiere nuevamente inicio de inotropia, el comportamiento de la mecánica ventilatoria dicta presiones altas de la vía aérea, con distensibilidades caídas y resistencias elevadas, se diagnóstica SDRA de etiología no clara y se procede a realizar broncoscopia mas lavado bronquioloalveolar. A las 5 horas la tinción de gram es negativa en el lavado bronquioloalveolar, a las 24 horas los reportes determinan un diferencial con predominio de macrófagos y presencia significativa de fagocitados, las tinciones son negativas, el cultivo con 72 horas de incubación es negativo. El grupo tratante decide continuar antibiótico por cinco días con la sospecha diagnóstica de SDRA secundario a neumonía asociada a ventilador. Cumplido el quinto día se realiza una nueva evaluación en la cual se determina que la paciente ha tenido una evolución tórpida con hipoxemia refractaria que ha requerido ventilación por presión control y en posición prona, con persistencia de la respuesta inflamatoria, con aumento en los infiltrados en la radiografía de tórax y deterioro en el puntaje de injuria pulmonar, en conjunto con

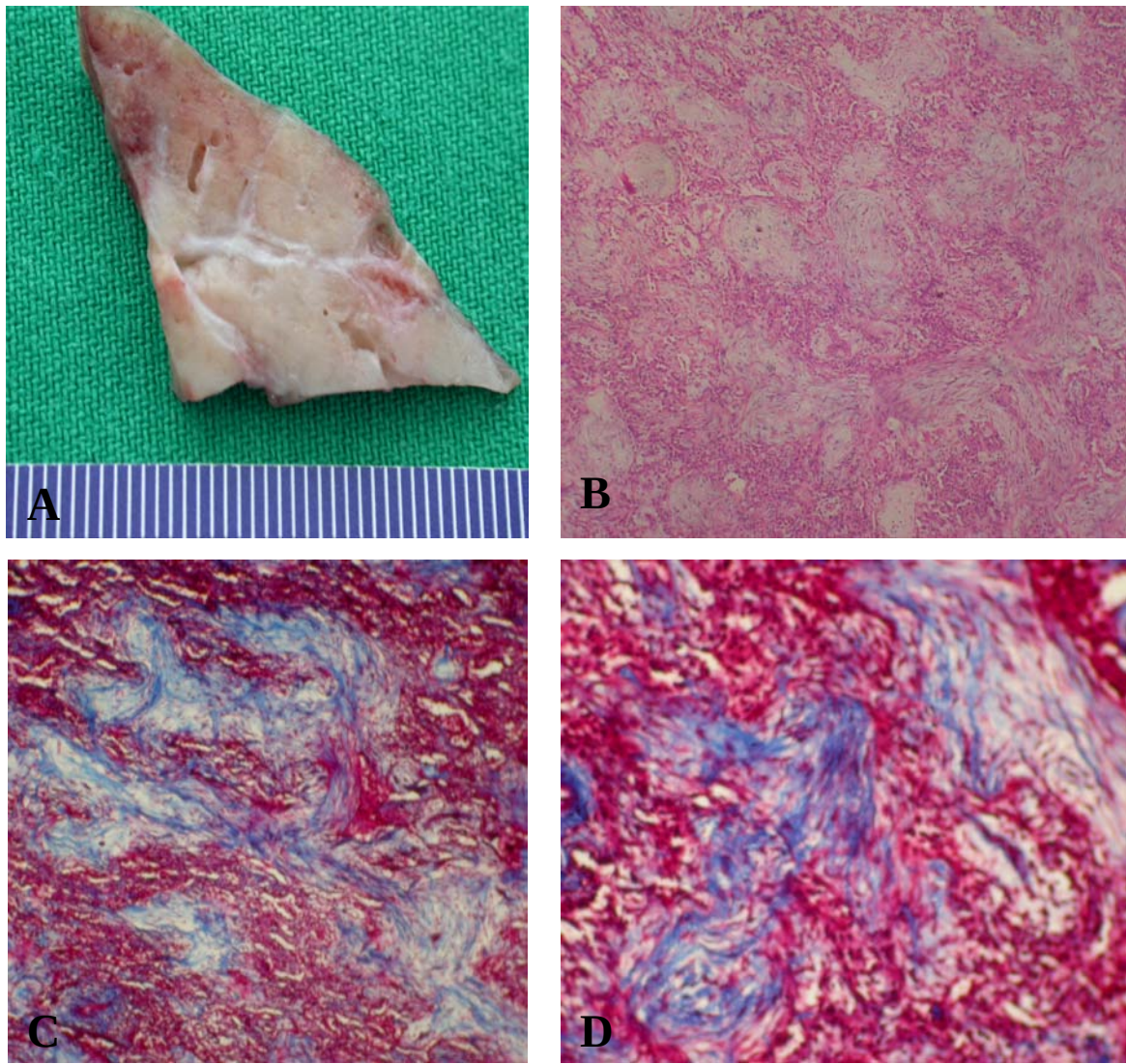


FIGURA 8 (A) Muestra quirúrgica obtenida de llingula a través de biopsia pulmonar abierta, notese las características macroscópicas. (B) H-E zonas de daños alveolar difuso, presencia de membrana hialina y presencia de focos de colágeno inmaduro que caracteriza el SDRA en fase fibroproliferativa temprana. (C, D) Tinción tricromo, en azul se tiñen las fibras de colágeno.

el servicio de cirugía de tórax y previa firma del consentimiento informado se decide realizar biopsia pulmonar a cielo abierto, el procedimiento se lleva a cabo en la UCI tomando muestras de la llingula (figura 8A) y sin originar ningún tipo de complicación. Los reportes de tinciones especiales y cultivos de la biopsia fueron negativos, el reporte histopatológico demuestra la presencia de SDRA en fase



friproliferativa temprana más cambios sugestivos de proceso infeccioso bacteriano (figura 8B, 8C y 8D), de esta manera se decide continuar la antibioticoterapia e iniciar manejo de acuerdo al protocolo de Meduri que comprende el uso de metilprednisolona, a los 7 días de evolución la paciente tiene una importante mejoría en la mecánica ventilatoria hasta el punto en que se puede extubar satisfactoriamente, radiológicamente los infiltrados comenzaron a disminuir, una nueva valoración a los 30 días post biopsia pulmonar muestra una paciente extubada, sin respuesta inflamatoria, con gases arteriales normales y una radiografía de tórax con escasos infiltrados bibasales.

CASO NUMERO CINCO

Paciente de raza negra, sexo femenino 37 años que ingresa a la UCI del Hospital Santa Clara E.S.E remitida de otra institución. El cuadro clínico llevaba dos meses de evolución consistente en síntomas respiratorios inespecíficos dados por tos con expectoración amarilla, picos febriles aislados asociados a pérdida de peso no cuantificada y disnea I/IV, había consultado en dos oportunidades por dichos síntomas pero sin obtener mejoría. Previo al ingreso a nuestra UCI la paciente presenta agudización del cuadro clínico con evolución de la disnea hasta clase funcional IV/IV por lo que consulta a hospital inicial de referencia donde encuentran elevación de azoados, anemia microcítica heterogénea y clínicamente presencia de taquicardia, hipertensión arterial y estertores de tono grueso bilaterales, a las 12 horas de manejo presenta falla respiratoria hipoxémica por lo



cual realizan intubación orotraqueal y remisión a nuestra institución. Como antecedentes de importancia la paciente tenía diagnóstico de lupus discoide hecho por biopsia de piel en manejo con cloroquina 250mg cada 12 horas y corticoides tópicos.

En el momento de ingreso se observó una paciente en regular estado general manejando altos parámetros ventilatorios y requiriendo inotropia. Presentaba zonas de alopecia y placas hiperpigmentadas induradas en cuero cabelludo y región malar, a la auscultación se evidenciaba la presencia de estertores difusos bilaterales, el resto del examen físico estaba dentro de límites normales. Los paraclínicos en nuestra institución evidenciaban leucocitosis, neutrofilia, trombocitopenia, anemia microcítica hipocrómica y elevación discreta de los azoados, con una radiografía de tórax en que se observaba infiltrado de tipo alveolar que comprometía cuatro cuadrantes, se decide solicita perfil de inmunidad que incluyó ANAS, ANTI DNA, C3/C4 y se inició antibiótico en esquema de piperacilina tazobactam mas vancomicina. A las 72 horas de evolución en la UCI se realiza diagnóstico de SDRA de etiología no clara, en ese momento la paciente se encontraba ventilada por volumen, con inotropia, manejando una PAFI de 142, puntaje de injuria pulmonar en 3.5 y sin mejoría en los infiltrados radiológicos, como posibles causas del cuadro clínico y teniendo en cuenta los antecedentes de la paciente se sugiere la posibilidad de infección bacteriana, hemorragia alveolar difusa, infección viral e infección micótica por lo cual se decide continuar el



esquema antibiótico de amplio espectro (piperacilina tazobactam más vancomicina), adicionando antifungico, ganciclovir y tres bolos de metilprednisolona; así mismo se decide realizar broncoscopia mas lavado bronquioloalveolar procedimiento que se llevo a cabo sin complicaciones. A las 5 horas el reporte de la tinción de gram es positivo para un bacilo gram negativo motivo por el cual se continua la antibioticoterapia, entre las 24 y 36 horas posterior al lavado el reporte del resto de las tinciones es negativo incluyendo el azul de prusia que no permitió identificar hemosiderofagos y descartando la presencia de hemorragia alveolar difusa, el reporte del cultivo del lavado llega a las 36 horas y es positivo para *Klebsiella pneumoniae* sensible a piperacilina tazobactam motivo por el cual se decide continuar antibiótico pero se suspende antifungico y antiviral. A los cinco días de evolución con reportes de perfil autoinmune que demostraban ANAS y ANTI-DNA positivos con patrones característicos de lupus eritematoso sistémico y complemento consumido, y con una paciente que clínicamente no tenía buena evolución a pesar del tratamiento encaminado al cubrimiento del germen aislado, con persistencia de inotropia, PAFI comprometida, sin mejoría en el puntaje de injuria pulmonar y ventilada por presión, se decide llevar caso a revisión y concepto de junta medico quirúrgica resultando en la necesidad de realizar biopsia pulmonar abierta, se comenta con

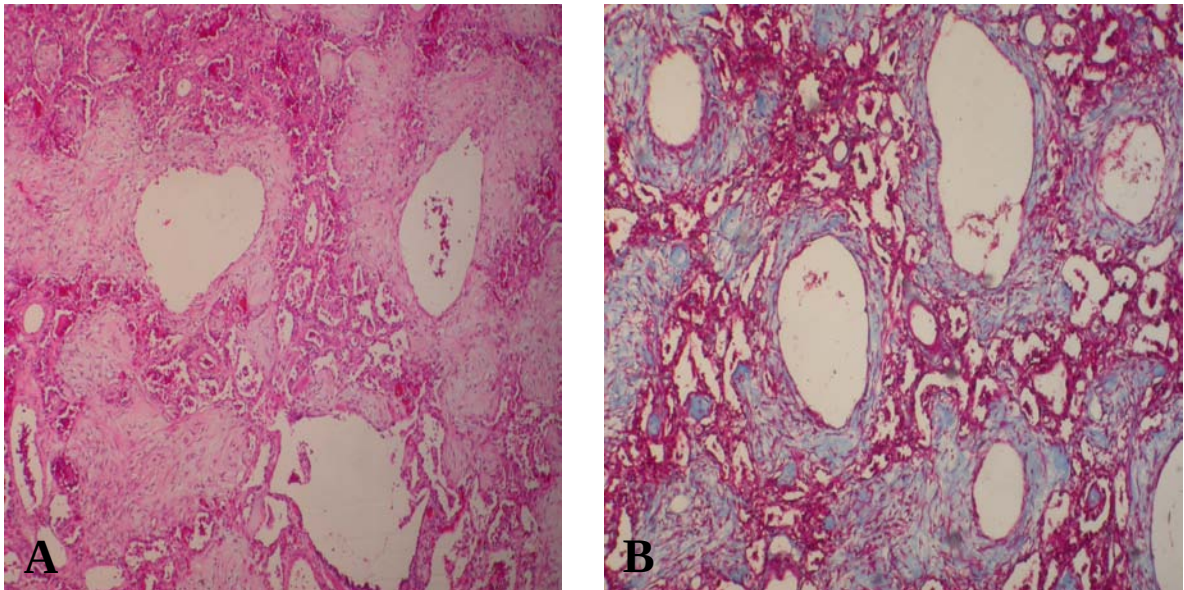


FIGURA 9 (A) Tinción H-E se observa focos de fibroblastos peribronquiolares con infiltrado inflamatorio intersticial sugestivo de proceso infeccioso bacteriano, presencia de membrana hialina. **(B)** Tinción de tricromo en color azul se observan los focos de fibroblastos más el depósito de colágeno configurando SDRA en fase fibroproliferativa temprana.

familia quienes autorizan el procedimiento. La resección en cuña del tejido pulmonar se lleva a cabo en la UCI, se toma muestra de lóbulo medio sin originar ningún tipo de complicación. La paciente continua ventilada por presión, con inotropia y cubrimiento antibiótico, a las 72 horas post biopsia los reportes de laboratorio y patología demuestran tinciones negativas y cultivos negativos, histológicamente se evidencia la presencia de daño alveolar difuso, SDRA en fase fibroproliferativa temprana y cambios sugestivos de neumonía bacteriana (figura 9A y 9B), por tal motivo se decide continuar antibioticoterapia, anexando metilprednisolona según esquema publicado en la literatura médica. A los siete días la paciente tiene una evolución favorable, sin inotropía, mejorando el puntaje de injuria pulmonar y tolerando la ventilación por volumen, con dos ingresos a



protocolo de liberación de ventilación mecánica que fueron fallidos y requiriendo reintubación por lo cual se realizó traqueostomía que permitió un adecuado destete de ventilación. A los 30 días de evolución la paciente se encontraba viva, con gases arteriales normales, radiografía de tórax con disminución de los infiltrados, en plan de decanulación por broncoscopia y bajo manejo farmacológico para su enfermedad autoinmune.

CASO NUMERO SEIS

Paciente sexo masculino 20 años que ingresa a la UCI del Hospital Santa Clara E.S.E remitido de otra institución. Cuadro clínico de tres semanas de evolución consistente en fiebre, tos con expectoración purulenta y disnea I/IV consulta a hospital de referencia donde realizan diagnóstico de neumonía adquirida en la comunidad e inician antibiótico, con evolución tórpida a las 48 horas desarrolla falla respiratoria que requiere intubación orotraqueal motivo por el cual remiten a nuestra institución. Tiene antecedentes de ingesta diaria de alcohol hasta la embriaguez, tabaquismo con un índice de 5 paquete/año y promiscuidad.

Al ingreso se observa un paciente en regular estado general taquicardico, hipotenso, sin adenopatías palpables, se auscultaban estertores de tono fino bilaterales; los paraclínicos de ingreso denotaban leucocitosis, neutrofilia, trombocitopenia, gases arteriales con severo trastorno de la oxigenación, radiografía de tórax con infiltrados alveolares en cuatro cuadrantes, con

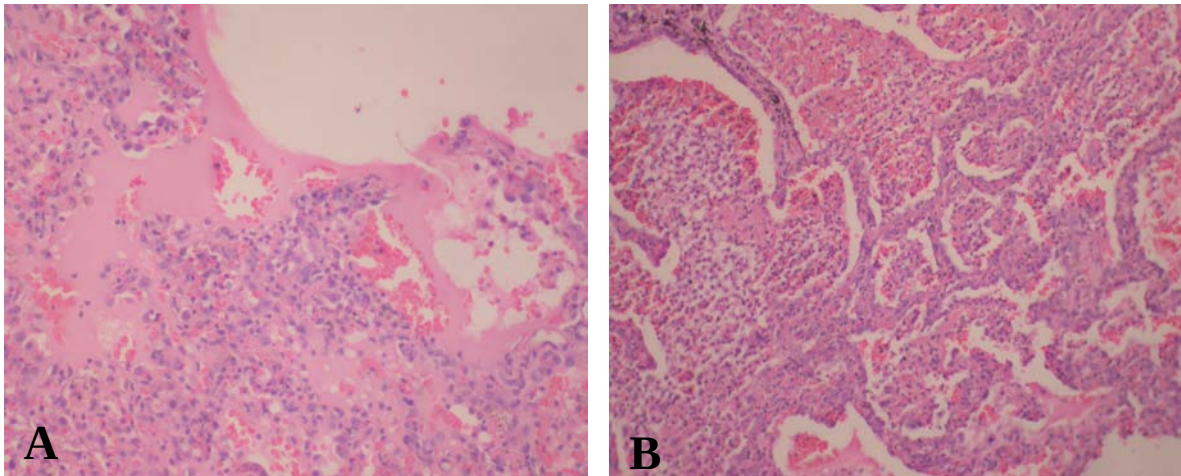


FIGURA 10 (A) Coloración H-E se observa infiltrado inflamatorio agudo, abundantes detritos celulares y membrana hialina. **(B)** Coloración H-E detritos celulares, infiltrado inflamatorio sugestivo de proceso infeccioso bacteriano.

dependencia de altas dosis de inotropia. Se decide inició de betalactámico más macrólido, además se adiciona esquema antituberculoso, se solicita serología para HIV. A las 48 horas de evolución paciente con notable deterioro en la PAFI, ventilado por presión y en posición prona, con alta dependencia de inotropia, se realiza diagnóstico de SDRA cuya etiología se atribuye a proceso bacteriano o tuberculosis, desafortunadamente por la inestabilidad del paciente se contraindica la realización de broncoscopia. El caso se lleva a revisión medico quirúrgica y se decide realizar biopsia pulmonar abierta previa autorización de la familia. El procedimiento se realiza en la UCI, se toma muestra de tejido del lóbulo superior derecho, como complicación se genera fuga aérea persistente de bajo flujo que se maneja con tubo de tórax. A las 72 horas los reportes de laboratorio y patología no identifican ningún tipo de germen, las tinciones especiales son negativas, la descripción histopatológica denota la presencia de daño alveolar difuso,



membrana hialina, cambios sugestivos de neumonía bacteriana y presencia de SDRA en fase fibroproliferativa temprana (figura 10A y 10B). Se decide suspender tratamiento antituberculoso, continuar tratamiento antibiótico y adicionar metilprednisolona según esquema publicado recientemente en la literatura médica, el reporte de la serología HIV es negativo. A los siete días de evolución el paciente continúa ventilado pero con bajos parámetros, sin dependencia de inotropia, con mejoría en la PAFI y el puntaje de injuria pulmonar, a los nueve días tolera satisfactoriamente la extubación. Una nueva valoración a los 30 días demuestra un paciente con notable mejoría clínica y radiológica.

CASO NUMERO SIETE

Paciente de 33 años que ingresa a nuestra UCI remitido de otra institución con cuadro clínico de tres días de evolución consistente en fiebre, disnea II/IV y tos con expectoración purulenta y en ocasiones hemoptoica, consulta a hospital de referencia donde diagnostican neumonía adquirida en la comunidad e inician tratamiento antibiótico (desconocimos esquema), a las 24 horas de tratamiento presenta falla respiratoria hipoxémica motivo por el cual intuban y remiten a nuestra institución. Con antecedente de consumo crónico y masivo de bazuco.

Al ingreso a nuestra institución se observa un paciente en mal estado general, desnutrido, hipotenso a pesar de inotropia, desaturado y desacoplado al ventilador, se inicia reanimación con fluidoterapia e inotropia (dopamina,



noradrenalina, vasopresina) además se inicia ventilación mecánica por presión, paraclínicos de ingreso con marcada leucocitosis, neutrofilia, anemia normocítica normocrómica, trombocitosis, gases arteriovenosos con acidosis metabólica más severo trastorno de oxigenación y radiografía de tórax que evidencia infiltrados en cuatro cuadrantes, se decide iniciar tratamiento antibiótico con betalactámico más macrólido, a pesar de las medidas terapéuticas instauradas la mecánica ventilatoria del paciente dicta altas resistencias con distensibilidades caídas, se decide realizar diagnóstico de SDRA, sin imposibilidad de realizar broncoscopia para aislamiento microbiológico por inestabilidad ventilatoria y hemodinámica. A las 12 horas de evolución se evidencia en control radiológico presencia de neumotórax derecho secundario a barotrauma motivo por el cual se realiza toracostomía de drenaje, a las 24 horas del postoperatorio se diagnostica fistula broncopleurales de alto flujo que compromete la oxigenación del paciente sin poder realizar broncoscopia o algún otro procedimiento para subsanar dicha fistula se decide iniciar ventilación mecánica diferencial, es decir el pulmón derecho ventilado por volumen (modo SIMV) con bajos parámetros para disminuir el flujo de escape por la fistula y el pulmón izquierdo ventilado por presión control. Con evolución tórpida a pesar de antibioticoterapia, presentando criterios de falla multiorgánica y requiriendo inicio de terapia para remplazo renal, se decide previo consentimiento de la familia llevar al paciente a biopsia pulmonar abierta ya que no existía ninguna mejoría clínica. El procedimiento se llevó a cabo en la UCI, se tomó la cuña de tejido pulmonar a partir del lóbulo medio y como complicación se perpetuó

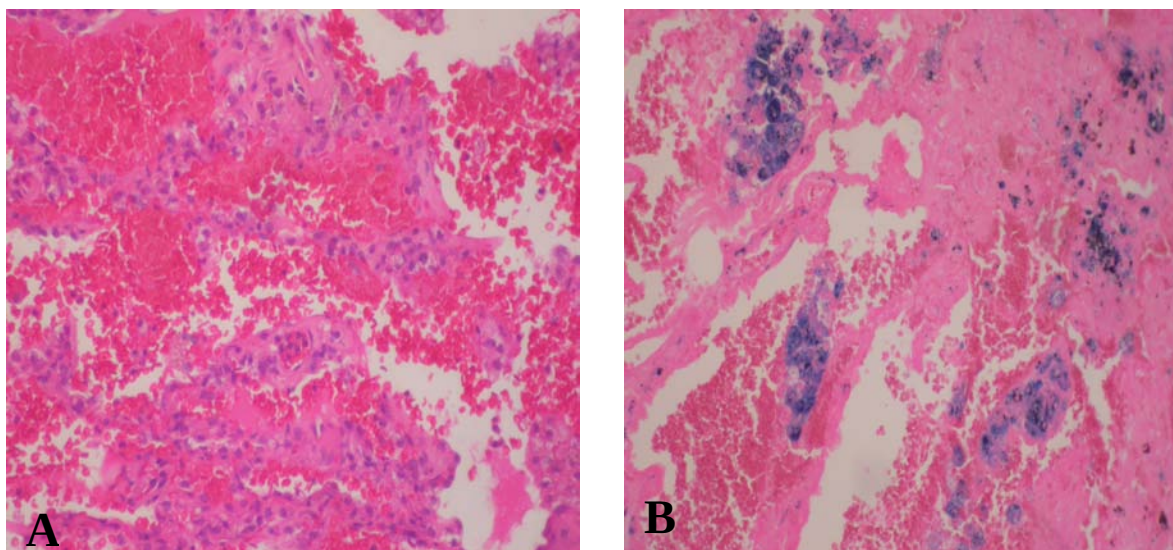


FIGURA 11 (A) Coloración H-E se observa presencia de abundantes eritrocitos intraalveolares asociado a infiltrado inflamatorio intersticial agudo. **(B)** Coloración azul de Prusia que confirma la presencia de macrófagos cargados con hemosiderina sugestivo de hemorragia alveolar difusa, además se observa la presencia de membrana hialina.

la fistula broncopleurale. A las 72 horas los reportes de laboratorio y patología denotaban tinciones negativas y como hallazgos histológicos presencia de daño alveolar difuso, membrana hialina y hemorragia alveolar difusa secundaria a proceso infeccioso bacteriano (figura 11A y 11B), se decidió continuar antibioticoterapia, soporte en UCI, soporte de diálisis y ventilación diferencial. A los 7 días post biopsia pulmonar el paciente se encontraba con evolución favorable sin ventilación mecánica diferencial, con diuresis espontánea y normalización de azoados, a los 14 días post biopsia pulmonar presenta mejoría en PAFI, puntaje de injuria pulmonar y mecánica ventilatoria hasta tal punto que tolera extubación y traslado a pisos, más sin embargo a los 25 días post biopsia presenta paro cardiorespiratorio que no responde a medidas terapéuticas, se lleva a autopsia



clínica previa autorización de la familia encontrando piopticardio como complicación de proceso infeccioso pulmonar.

CASO NUMERO OCHO

Paciente sexo masculino 76 años con cuadro de tres meses de evolución consistente en disnea II/IV asociado a tos con expectoración purulenta y picos febriles, había consultado 20 días antes por dicho cuadro requiriendo cinco días de hospitalización y antibioticoterapia con diagnóstico de neumonía adquirida en la comunidad, la radiografía de ese momento demostraba consolidación basal derecha (figura 12A) que se confirmó con TAC de tórax (figura 12B y 12C), clínicamente el paciente mejoró y egresó satisfactoriamente. A los 20 días reingresa por el servicio de urgencias por persistencia de síntomas que originan falla respiratoria hipoxémica motivo por el cual requiere intubación orotraqueal y traslado a la unidad de cuidado intensivo, con una radiografía de tórax que demuestra la presencia de compromiso de cuatro cuadrantes (figura 12D) , como antecedentes el paciente es hipertenso en manejo con IECA, fumador activo de aproximadamente 40 paquetes/año, trabajó varios años en ladrilleras y tiene un reporte de ELISA HIV negativo de hace un mes. Los paraclínicos de ingreso a la unidad demuestran anemia normocítica normocrómica, trombocitosis, azoados normales, electrolitos dentro de límites normales, gases arteriovenosos con un severo trastorno de oxigenación e hipoperfusión tisular. Clínicamente el paciente tiene evolución tórpida requiriendo ventilación por presión, además de



requerimiento de inotropia, con PAFI comprometida y alto puntaje de injuria pulmonar, cumple criterios diagnósticos de SDRA, no se puede realizar broncoscopia por inestabilidad hemodinámica y altos parámetros ventilatorios por lo cual se decide en conjunto con el servicio de cirugía de tórax realizar biopsia pulmonar abierta previa autorización escrita por parte de la familia. El procedimiento se lleva a cabo en la UCI, la cuña de tejido pulmonar se toma del lóbulo medio sin generar ningún tipo de complicación. Los reportes de laboratorio y patología no identifican ningún tipo de germen, las tinciones especiales son negativas, mas sin embargo la descripción histopatológica denota la presencia de granulomas peribronquiales con necrosis de caseificación altamente sugestivos de tuberculosis, además la presencia de granulomas a cuerpo extraño que con luz de birrefringencia denota la presencia de cristales de sílice, no se observan cambios de neumonía bacteriana, membrana hialina o daño alveolar difuso (figura 13A y 13B). Ante este hecho el grupo tratante decide suspender el esquema antibiótico, continuar el esquema antituberculoso adicionando esteroides a bajas dosis. A los siete días de evolución el paciente se encuentra extubado sin inotropia y con una notable mejoría radiológica motivo por el cual se traslada a pisos. Diez días después presenta muerte súbita que no responde a maniobras, se realiza autopsia clínica previa autorización de la familia donde se describe extenso infarto de miocardio anteroseptal como causa de muerte.

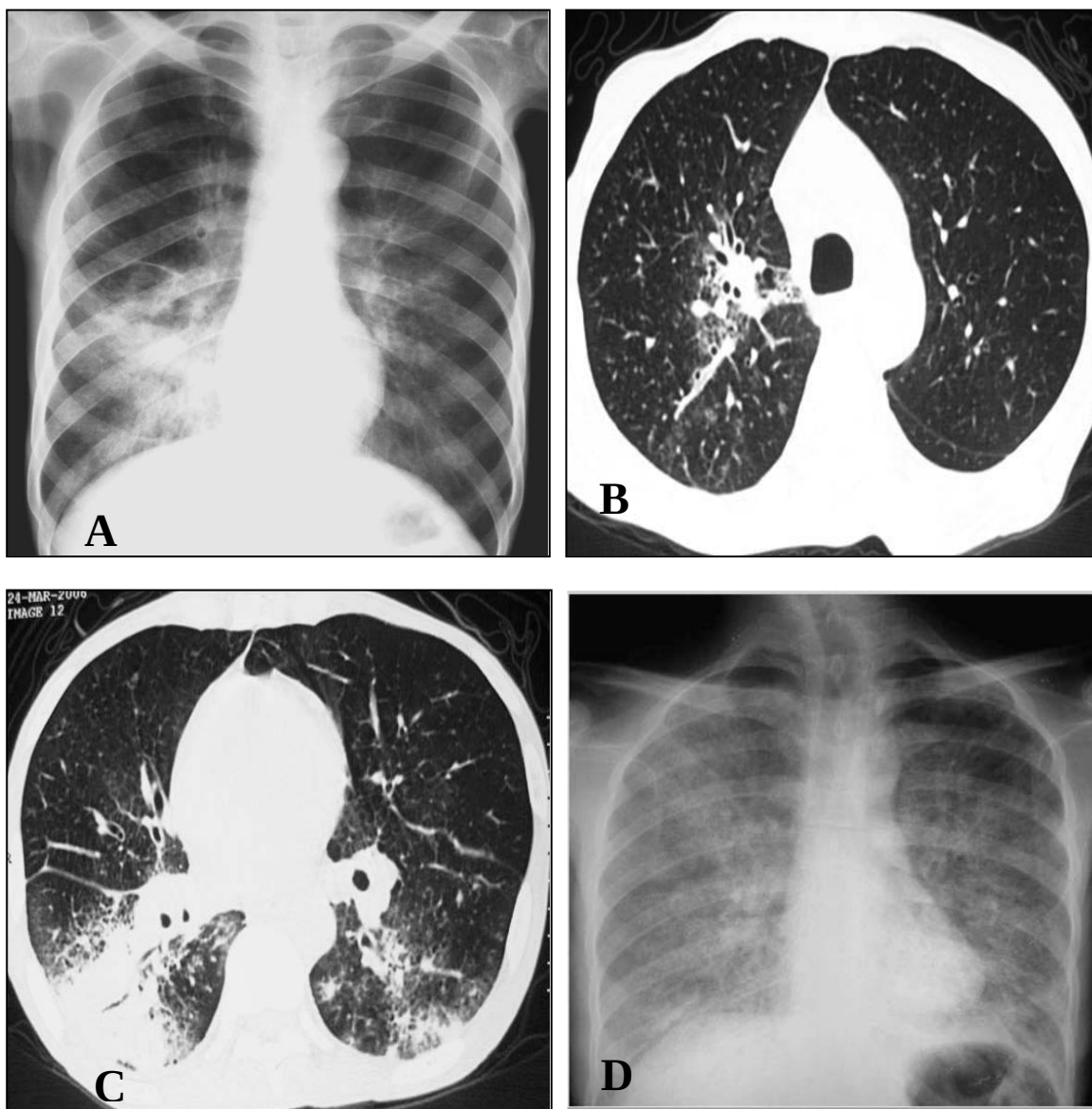


FIGURA 12 (A) Radiografía de tórax inicial que demuestra la presencia de consolidación basal derecha. (B, C) Cortes de TAC de tórax inicial que demuestran la presencia de consolidación basal derecha, llamativa la presencia de nódulo centrilobulillar y dilatación de paredes bronquiales. (D) Radiografía de tórax en el momento del ingreso a urgencias, se observa la presencia de infiltrados alveolares en los cuatro cuadrantes.

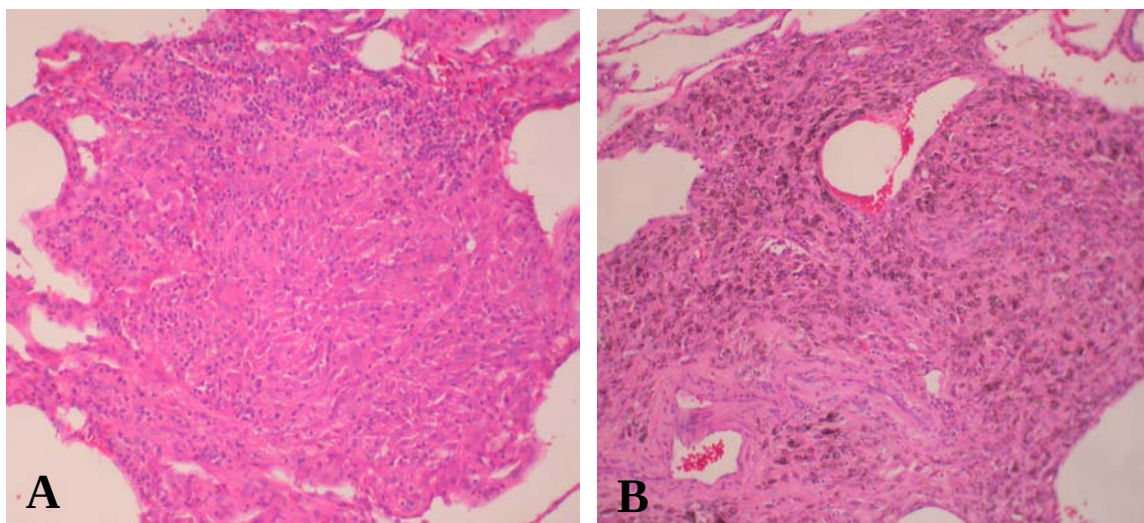


FIGURA 13 (A) Coloración H-E se observa granuloma con necrosis de caseificación en su centro sugestivo de tuberculosis. **(B)** Coloración H-E se observa granuloma a cuerpo extraño.



6. DISCUSION

Este reporte de casos demuestra la experiencia de la UCI adultos del Hospital Santa Clara E.S.E en el uso de la biopsia pulmonar abierta en pacientes con diagnóstico de SDRA de etiología no clara y de la importancia de sus hallazgos ya que a partir de ellos se puede derivar una intervención terapéutica temprana y específica que permita mejorar la sobrevida en este tipo de pacientes sin originar mayores complicaciones.

El diagnóstico clínico de SDRA se realizó en los ocho pacientes con base en los criterios validados por el consenso Europeo-Americano (6) que a pesar de sus múltiples críticas se sigue utilizando actualmente, a partir de este punto y de las posibles causas del SDRA planteadas por el grupo tratante se inició en los ocho casos un tratamiento empírico, llama la atención que en los ocho casos las posibles causas siempre fueron infecciosas y por ende la terapéutica abarco solo antibióticos; desafortunadamente las herramientas diagnósticas con que se cuenta tienen rendimiento limitado en el escenario del SDRA de etiología no clara. Por un lado las pruebas serológicas e imagenológicas solo permiten establecer diagnósticos diferenciales y sospechas etiológicas (46, 47) y por otro lado la broncoscopia y el lavado bronquioloalveolar no siempre se puede realizar por la presencia de inestabilidad hemodinámica o trastorno severo de la oxigenación que caracterizan esta patología. Es así como en nuestra experiencia dicho



procedimiento solo se pudo realizar en cuatro pacientes obteniendo muestras que fueron procesadas y leídas por personal entrenado en patología pulmonar, de los cuatro casos solo uno tuvo hallazgos positivos en el gram y los cultivos pero a pesar del tratamiento al quinto día no tuvo mejoría motivo por el cual fue llevado a biopsia pulmonar. Cabe anotar que en los cuatro casos el procedimiento broncoscópico se llevó a cabo el mismo día del diagnóstico de SDRA y en ninguno se realizó biopsia trasbronquial por el alto riesgo de neumotórax. Los estudios publicados (46, 47, 48, 49, 50) demuestran que el uso de la fibrobroncoscopia y el lavado como filtro para detectar etiologías infecciosas ayudan a reducir el número de pacientes en quienes se considere biopsia pulmonar abierta.

En cuanto al procedimiento quirúrgico, todos los casos fueron llevados a junta médico quirúrgica para revisión y concepto, además para realizar la biopsia pulmonar abierta siempre se solicitó firma del consentimiento informado por parte de la familia. El procedimiento se llevó a cabo bajo todas las medidas de seguridad para el paciente y siempre fue realizado por el cirujano de más alta experticia, de los ocho casos solo se presentaron dos complicaciones importantes, la primera un hemotórax que resolvió con un nuevo tubo de tórax y la segunda y tal vez la que representó un reto terapéutico fue la presencia de fuga aérea persistente de alto flujo que obligó al grupo tratante a realizar ventilación mecánica



diferencial, en ningún caso los fallecimientos tuvieron relación directa con el procedimiento.

Gracias a las lecturas por parte del servicio de patología pulmonar en seis casos se logró demostrar el marcador histopatológico de SDRA representado por el patrón de daño alveolar difuso y presencia de membrana hialina resultando en un 80% de concordancia entre el diagnóstico clínico y el diagnóstico microscópico, además en los ocho casos se logró un diagnóstico etiológico acertado que varió desde la presencia de neoplasia broncoalveolar, pasando por la neumonía adquirida en la comunidad clásica con algunas complicaciones sobreagregadas (BOOP, hemorragia alveolar difusa) y finalizando en compromiso pulmonar concomitante por *Cryptococcus immitis* e *Histoplasma capsulatum*, confirmando de esta manera que en siete de los ocho casos las causas de SDRA fueron definitivamente infecciosas. Un punto importante a resaltar es la importancia de la biopsia pulmonar en el momento de diagnóstico de SDRA en fase fibroproliferativa temprana, tres de nuestros pacientes presentaron dicho diagnóstico y amparados en la literatura médica mundial actual (54, 55, 56, 57, 58) decidimos iniciar metilprednisolona con excelentes resultados, la única complicación que detectamos fue la hiperglicemia que se manejó con insulina en infusión.

En el 100% de los casos la biopsia pulmonar abierta permitió realizar una intervención terapéutica específica y de esta manera a los siete días de evolución



siete pacientes estaban vivos, todos con disminución en el puntaje de injuria pulmonar, disminución e inclusive ausencia de inotropía, disminución de los parámetros ventilatorios y en un caso extubación satisfactoria, solo un caso falleció con diagnóstico de cáncer broncoalveolar en estadio avanzado.

Obviamente como limitante de este estudio está el número reducido de pacientes que no permite realizar un análisis estadístico con más poder o inclusive la construcción de una curva de supervivencia, más sin embargo este es el primer paso para continuar con una adecuada recolección de datos que se podría realizar de manera interinstitucional con el fin de establecer que la biopsia pulmonar abierta es una herramienta segura en el diagnóstico y manejo de pacientes con SDRA de etiología no clara.



7. CONCLUSIONES

La experiencia descrita de la UCI adultos del Hospital Santa Clara E.S.E permite concluir que la biopsia pulmonar abierta es un procedimiento seguro que realizado en pacientes seleccionados, en quienes no se puede realizar broncoscopia o que dicho procedimiento no arroja resultados, o que a pesar de los resultados no existe mejoría, y bajo normas de seguridad específicas permite realizar un diagnóstico etiológico acertado en casos de SDRA de etiología no clara sin originar mayores complicaciones y facilitando la instauración de una terapia específica con el fin de mejorar la sobrevida de este tipo de pacientes.



REFERENCIAS

1. Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL, Levine BE. Acute respiratory distress in adults. *Lancet* 1967;2:319-23
2. Ware, Lorraine, et al. The acute distress respiratory syndrome. *NEJM* 2002; 342 : 1335-1349.
3. Oliveira J, Pinto S. et al. Accuracy of clinical diagnosis of acute respiratory distress syndrome in comparison with autopsy findings. *J. Bras. Pneumologia* 2007; 33(4):423-428
4. Murray JF, Matthay MA, Luce JM, Flick MR. An expanded definition of the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Resp Dis* 1988; 138:720-3.
5. Matthay et al. The pulmonary physician in critical care: ALI/ARDS definitions and epidemiology. *Thorax* 2002; 57(5):452-458.
6. Bernard, GR et al. The American-European Consensus Conference on ARDS: definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *American Journal Respiratory and Critical Care Medicine* 1994; 149:818-824.
7. Wheeler, Arthur et al. Acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome, a clinical review. *Lancet* 2007; 369:1553:1565.
8. Vieira S. et al. ALI and ARDS at the intensive care unit of a general university hospital in Brazil. An epidemiological study using the American-European Consensus Criteria. *Intensive Care Medicine*. 2002; 28(11):1644-1648.
9. Esteban A, Fernandez P, Frutos-Vivar F et al. Comparison of clinical criteria for the acute respiratory distress syndrome with autopsy findings. *Ann Internal Medicine*. 2004; 141(6):440-445.



10. Ferguson ND, Davis AM et al. Development of a clinical definition for acute respiratory distress syndrome using the Delphi technique. *Journal of Critical Care* 2005; 20(2):147-154.
11. Arroliga, AC, Trepichio, A et al. Incidence of ARDS in an adult population of Northeast Ohio *Chest* 2002; 121: 1972-1976.
12. Goss CH, Brower RG, et al. Incidence of acute lung injury in the United States. *Critical Care Medicine* 2003; 31:1607-1611.
13. Avecillas J. et al. Clinical epidemiology of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: incidence, diagnosis and outcomes. *Clinics in chest medicine* 2006; 27:549-557.
14. Valta P, Uusaro A. et al. Acute respiratory distress syndrome, frequency, clinical course and costs of care. *Critical Care Medicine* 1999; 27: 2367-2374.
15. Ely EW, et al. Recovery rate and prognosis in older persons who develop acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *Annals of internal medicine* 2002; 136:25-36.
16. McIntyre RC, Pulido EJ et al. Thirty years of clinical trials in acute respiratory distress syndrome. *Critical Care Medicine* 2000; 28:3314-3331.
17. Pugin J, Verghese G et al. The alveolar space is the site of intense inflammatory and profibrotic reactions in the early phase of acute respiratory distress syndrome. *Critical care medicine* 1999; 27:304-312.
18. Medford A. et al. Vascular endothelial growth factor in acute lung injury and acute respiratory distress syndrome, paradox or paradigm? *Thorax* 2006; 61:621-626.
19. Sznajder JI et al. Strategies to increase alveolar epithelial fluid removal in the injured lung. *American Journal Respiratory and Critical Care Medicine* 1999; 160:1441-1442.
20. Bitterman PB. Pathogenesis of fibrosis in acute lung injury. *American Journal Medicine* 1992; 92:39s-43s.



21. Suchyta MR, Orme JF et al. The changing face of organ failure in ARDS. Chest 2003; 124: 1871-1879.
22. Bachofen M. et al. Structural alterations of lung parenchyma in the adult respiratory distress syndrome. Clinical Chest Medicine 1982; 3:35-56.
23. Matthay M. et al. Acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome: four decades of inquiry into pathogenesis and rational management. American Journal of Respiratory and Cell Molecular Biology 2005; 33(4): 319-327
24. Lai K. et al. Role for macrophage migration inhibitory factor in acute respiratory distress syndrome. Journal of pathology 2003; 199(4):496-508.
25. Grando S. Systemic inflammation and disseminated intravascular coagulation in early stage of ALI and ARDS: role of neutrophil and endothelial activation. Inflammation 2004; 28(4): 237-244.
26. Puneet P. et al. Chemokines in acute respiratory distress syndrome. American Journal of Physiology Lung Cell Molecular Physiology 2005; 1: 3-15.
27. Strieter RM, Belperio J.A. et al. Cytokines in innate host defense in the lung. Journal Clinic Investigation 2001; 109 (6):699-705.
28. Park W.Y. et al. Cytokine balance in the lungs of patients with acute respiratory distress syndrome. American Journal Respiratory Critical Care Medicine 2001; 164: 1896-1903.
29. Crimi E. Inflammation and ARDS. Best Pract Res Clin Anaesthesiology 2004; 18(3): 477-492.
30. Barnes K.C. et al. Genetic determinants and ethnic disparities in sepsis-associated acute lung injury. Proc. American Thoracic Society 2005; 2: 195-201.
31. Anderson WR, et al. Correlative study of adult respiratory distress syndrome by light, scanning, and transmission electron microscopy. Ultrastruct Pathol 1992; 16:615-628.



32. Gattinoni L, Pelosi P. et al. Lung structure and function in different stages of severe adult respiratory distress syndrome. JAMA 1994; 271:1772-1779.
33. Bellingam G. The pulmonary physician in critical care: The pathogenesis of ALI/ARDS. Thorax 2002; 57 (6):540-546.
34. Rocco PR, Zin WA. Pulmonary and extrapulmonary acute respiratory distress syndrome: are they different? Current Opinion in Critical Care Medicine 2005; 11 (1):10-17.
35. Desay S.R. et al. ARDS caused by pulmonary and extrapulmonary injury: a comparative CT study. Radiology 2001;218(3):689-693.
36. Goodman L.R. et al. Adult respiratory distress syndrome due to pulmonary and extrapulmonary causes: CT clinical and functional correlations. Radiology 1999; 213 (2):545-552.
37. Desai S. R. et al. Acute respiratory distress syndrome caused by pulmonary and extrapulmonary injury: a comparative CT study. Radiology 2001; 218 (3): 689-693.
38. Gattinoni L. Pelis P. et al. Acute respiratory distress syndrome caused by pulmonary and extrapulmonary disease, different syndromes? American Journal Respiratory and Critical Care Medicine 1998; 158 (1): 3-11.
39. Lim C.M. et al. Comparasion of the response to the prone position between pulmonary and extrapulmonary acute respiratory distress syndrome. Intensive Care Medicine 2001; 27(3): 477-458.
40. Hoelz C, Negri E.M. et al. Morphometric differences in pulmonary lesions in primary and secondary ARDS: a preliminary study in autopsies. Patholgy Respiratory Practice 2001; 197(8): 521-530.
41. Castro C. ARDS and diffuse alveolar damage: a pathologist's perspective. Seminar in Thoracic Cardiovascular Surgery 2006; 18(1): 13-19.
42. Menezes S. L. et al. Pulmonary and extrapulmonary acute lung injury: inflammatory and ultraestructural analyses. Journal Applied Physiology 2005; 98(5): 1777.1783.



43. Negri EM, Hoelz C. et al. Acute remodeling of parenchyma in pulmonary and extrapulmonary ARDS, an autopsy study of collagen-elastic system fibers. *Parhological Respiratory Practice* 2002; 198(5): 355-361.
44. Patel S. et al. The rol of open lung biopsy in ARDS. *Chest* 2004; 125(1):197-202.
45. Flabouris A. et al. The utility of open lung biopsy in patients requiring Mechanical ventilation. *Chest* 1999; 115(3):811-817.
46. Gaensler E. et al. Open biopsy for chronic infiltrative lung disease: clinical, roentgenographic and physiologic correlations in 502 patients. *Ann Thorac Surgery* 1980; 30:411-426.
47. Utz J. et al. Lung biopsy. *Adv Int Med* 1992; 37:337-361.
48. Baumann H. et al. Yield and safety of bedside open lung biopsy in mechanically ventilated patients with ALI or ARDS. *Surgery* 2008; 143(3):426-433.
49. Mackenna R. et al. Open lung biopsy in inmunocompromised patients. *Chest* 1984; 86(5):671-674.
50. Papazian L. et al. Open lung biopsy in patients with acute respiratory disstres syndrome. *Anesthesiology* 1998; 88:935-944.
51. Kuo C. Wu Y. et al. Open lung biopsy in early-stage acute respiratory distress syndrome. *Critical Care Forum* 2006; 10(4)R106:1-8.
52. Valente C. Souza R. et al. Impact of open lung biopsy on refractory acute respiratory failure. *J. Bras. Pneumol* 2006; 32(5):418-423.
53. Papazian L. Dodoli C. Donati Y. et al. A contributive result of open lung biopsy improves survival in ARDS patients. *Critical Care Medicine* 2007; 35(3):755-762.
54. Meduri U. et al. Effect on prolonged methylprednisolone therapy in Unresolving acute respiratory distress syndrome. *JAMA* 1998; 290(2):159-165.
55. Meduri U. et al. Prolonged Methylprednisolone treatment suppress systemic



inflammation in patients with unresolving acute respiratory distress syndrome. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine 2002; 165:983-991.

56. Meduri U. et al. Evidence of biological efficacy for prolonged glucocorticoid treatment in patients with unresolving ARDS. European Respiratory Journal 2003; 22:Suppl. 42:57s-64s.
57. Meduri U. et al. Methylprednisolone infusion in early severe ARDS, results of a randomized controlled trial. Chest 2007; 131(4):954-963.
58. Meduri U. et al. Steroid treatment in ARDS: a critical appraisal of the ARDS network trial and the recent literature. Intensive Care Medicine 2008; 34:61-69.