

Tratamiento con corticosteroides de la fibrosis intersticial difusa pulmonar

Biopsia pulmonar y estudios radiológicos y fisiológicos antes y durante el tratamiento

Doctores Douglas R. Gracey y Mathew B. Divertie

La biopsia pulmonar durante el curso de un tratamiento intenso con esteroides en un caso de fibrosis pulmonar intersticial idiopática (síndrome de Hamman-Rich) no mostró evidencia de los cambios que habían sido observados en la biopsia inicial. Esto estaba de acuerdo con la mejoría experimentada por el enfermo, y puesta en evidencia por los resultados de los tests de la función pulmonar y por radiografías torácicas seriadas. Dosis masivas de corticosteroides pueden ser útiles en esta enfermedad, si la respuesta inicial al tratamiento no es la que se esperaba.

La ausencia de una droga específica que sea recomendada para su utilización hace el tratamiento de la fibrosis pulmonar intersticial idiopática (síndrome de Hamman-Rich) difícil. El tratamiento con los corticosteroides adrenales es el más ampliamente usado en este momento, pero su eficacia es aún dudosa. Esta comunicación se refiere a un caso en el cual la mejoría clínica que tuvo lugar durante el uso de este método de tratamiento se comprobó, mediante

una serie de biopsias pulmonares, que fue acompañada de una regresión completa de los cambios tisulares iniciales.

COMUNICACION DE UN CASO

Un negro de veintitrés años de edad fue admitido al Hospital de Scott Air Base, en mayo de 1966, con una historia de un mes de disnea progresiva y una tos seca. Había perdido 4,5 kilogramos (10 libras) durante este tiempo. Durante los siete años precedentes había fumado un paquete de cigarrillos diario, pero no había estado expuesto a ningún otro agente conocido productor de enfermedad pulmonar. No existía historia familiar de enfermedad pulmonar.

El examen físico mostró una respiración rápida y superficial, con un ritmo respiratorio de 40/minuto; una temperatura de 98,4° F (36,9° C); el pulso radial mostraba un ritmo de 90 pulsaciones por minuto, y la presión arterial era de 130/80 mm. de Hg. Se oían estertores finos y húmedos en la parte posterior de ambas bases pulmo-

nares. Los hallazgos de la exploración física eran por lo demás completamente normales.

El análisis de orina, el recuento de hemáties, el valor estimado de la hemoglobina, la fórmula y recuento de leucocitos, la velocidad de sedimentación y la electroforesis de proteínas séricas dieron resultados normales. Un test de aglutininas en frío fue positivo a una concentración de 1:256. Los tests cutáneos para la tuberculosis, coccidiomicosis, blastomicosis e histoplasmosis, dieron todos resultados negativos, y los resultados de los tests serológicos para las enfermedades citadas fueron también normales.

El electrocardiograma se consideró que estaba dentro de los límites normales, pero una radiografía de pulmón reveló extensos infiltrados fibronodulares diseminados en ambos campos pulmonares (figura 1).

Los estudios de la función pulmonar en el momento de ser admitido dieron cifras compatibles con una combinación de lesiones gravemente restrictivas y ligeramente obstructivas (cuadro I).

Los estudios de los gases de la sangre arterial mostraron una hipoxemia cuando el enfermo estaba quieto, y una desaturación mayor durante el ejercicio, que eran coexis-

tentes con un defecto respiratorio en el intercambio de gases (cuadro II). El enfermo alcanzó una presión de oxígeno arterial solamente de 402 mm. de Hg mientras respiraba oxígeno al 100 por 100, y se pensó que esto era debido a anomalías significativas en la ventilación-perfusión dentro del pulmón.

La biopsia de un nódulo linfático preesclerótico del lado derecho no condujo a ningún diagnóstico. En junio de 1966, se hizo una biopsia de la laringe, a través de una incisión, para toracotomía. El examen microscópico reveló una grave neumonitis intersticial crónica y una fibrosis mínima. En algunas zonas se comprobó una pérdida completa de la arquitectura pulmonar normal (figura 2). A continuación, los cultivos de bacterias patógenas, del *mycobacterium tuberculosis* y de hongos fueron negativos. Con estas bases, y en ausencia de causa precipitante, se hizo un diagnóstico de fibrosis pulmonar intersticial idiopática.

Quince días después de la biopsia pulmonar se empezó un tratamiento con 60 miligramos de prednisona en días alternos. Después de diez días no se había obtenido ningún resultado, y se aumentó la dosis a 80 miligramos en días alternos. La radiografía de tórax no mostró ningún cambio. La capacidad vital y la cantidad de flujo

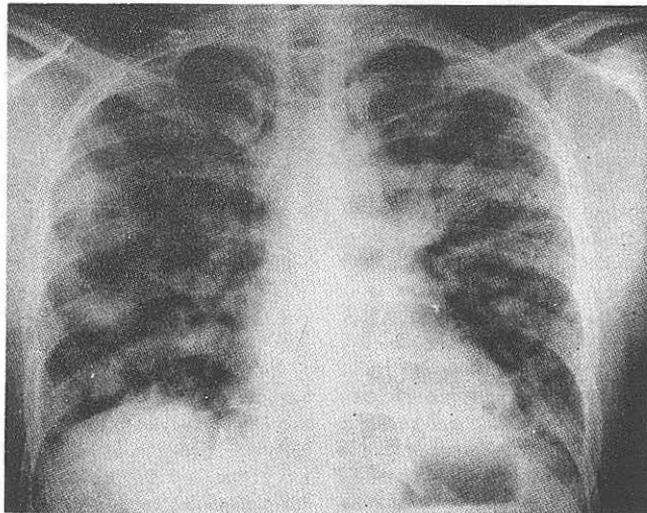


Figura 1.—Proceso infiltrativo fibronodular difuso en ambos pulmones, según radiografía de mayo de 1966.

CUADRO I
DATOS DE LA FUNCION PULMONAR

Fecha	Capacidad vital		Capacidad pulmonar total		Litros/seg.	Litros/min.
	Litros	% del valor pronosticable	Litros	% del valor pronosticable		
5/66	1.87	36.2	1.89	20
6/66	1.50	29.1	4.06	56.6	1.85	23
7/66	1.19	23.1	2.73	38.1	0.86	21
8/66	2.11	40.9	3.57	49.8	1.70	18
10/66	3.01	58.3	4.25	59.3	3.73	12
1/67	3.20	62.0	4.63	64.6	3.84	10
5/67	3.31	64.2	4.82	67.2	3.65	9
3/68	3.40	65.9	4.84	67.5	3.61	6
11/68	3.23	62.6	4.83	67.4	3.31	10

La capacidad vital normal pronosticable fue 5,16 litros; la capacidad pulmonar total normal pronosticable fue 7,17 litros.

MMF significa máxima cantidad de flujo en mitad de la espiración.

MV significa ventilación por minuto en reposo.

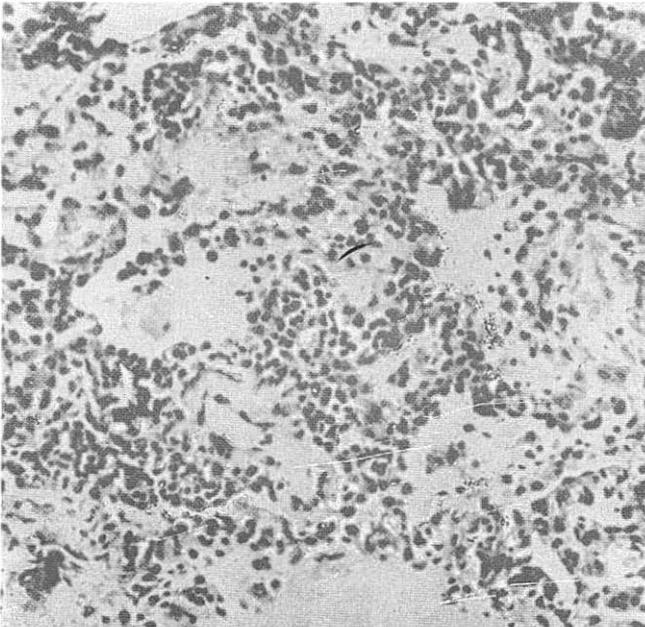


Figura 2.—Tejido obtenido mediante biopsia de pulmón en junio de 1966. Se pueden ver una marcada infiltración intersticial, unas paredes alveolares gruesas, fibrina en los alveolos y edema (hematoxilina-eosina, x 100).

CUADRO II
ESTUDIOS DE GASES EN LA SANGRE ARTERIAL

Fecha	Enfermo respirando el aire de la habitación						Enfermo respirando oxígeno al 100 %		
	En reposo			En ejercicio			En reposo		
	pO ₂ (mm Hg)	pCO ₂ (mm Hg)	pH	pO ₂ (mm Hg)	pCO ₂ (mm Hg)	pH	pO ₂ (mm Hg)	pCO ₂ (mm Hg)	pH
5/66	61	48	7.43	46	43	7.38	402	44	7.37
9/66	81	36	7.44	68	42	7.38	582	40	7.41
11/66	89	41	7.43	71	48	7.38	601	42	7.44

máximo a mitad de la espiración del enfermo disminuyeron. Después de un mes de seguir este programa, se aumentó la dosis de prednisona a 60 miligramos diarios, con el resultado de una mejoría subjetiva. La radiografía de tórax, los tests de la función pulmonar (cuadro I) y la valoración de los gases de la sangre arterial (cuadro II) también mostraron mejoría.

Después de un mes de tratamiento se disminuyó la dosis de prednisona en 10 miligramos por día, y después de un mes, en otros 10 miligramos por día. Dos meses más tarde se cambió la dosis a 25 miligramos diarios. A continuación, la reducción de las dosis se fue haciendo lentamente hasta febrero de 1967, fecha en que se prescribió una dosis de 15 miligramos en días alternos. Para septiembre de 1967, el tratamiento había sido interrumpido completamente. Una mejoría gradual y significativa en los niveles gaseosos de la sangre arterial del enfermo (cuadro II) continuó a través de todo el tratamiento. Durante el curso de su tratamiento diario con esteroides, el aspecto del enfermo sugería el del síndrome de Cushing, pero no experimentó ningún otro efecto adverso debido a la citada medicación; después que se interrumpió el tratamiento con esteroides desapareció la apariencia característica del síndrome de Cushing.

La capacidad difusora del monóxido de carbono (CO), medida por el método de la respiración única en enero de 1967, dio un valor de 14,5 ml/min/mm. de Hg, mucho más baja que el espectro pronosticable para el enfermo (29 ± 5). A continuación,

se llevaron a cabo tests de la capacidad de difusión del CO en estado-estable (1), y éstos mostraron una mejoría continua, hasta que se encontraron valores limítrofes con los normales (cuadro III).

En marzo de 1967 se hizo una biopsia del pulmón derecho con una aguja a tórax cerrado. Se obtuvo una porción adecuada de tejido, y un estudio cuidadoso de la muestra mostró una arquitectura pulmonar casi normal (figura 3). Una radiografía de tórax efectuada en este momento mostró una desaparición esencialmente completa de los infiltrados nodulares (figura 4). Una radiografía hecha un año más tarde —aproximadamente siete meses después de que el tratamiento fuera interrumpido— no mostró ningún cambio.

Se vio al enfermo por última vez en noviembre de 1968, y en esta fecha estaba completamente asintomático y trabajando con regularidad.

COMENTARIO

Ha sido la opinión general que se obtienen los mejores resultados cuando la fibrosis pulmonar intersticial idiopática es tratada en la fase aguda antes de que se haya desarrollado una fibrosis significativa (2 y 3). Incluso en estas circunstancias, algunos enfermos con esta afección no han respondido en forma alguna al uso del tratamiento con corticosteroides (4 y 5), mientras que otros han experimentado una mejoría sintomática sin ningún beneficio objetivo (6). En algunos casos, la interrupción del tratamiento con esteroides ha sido seguida

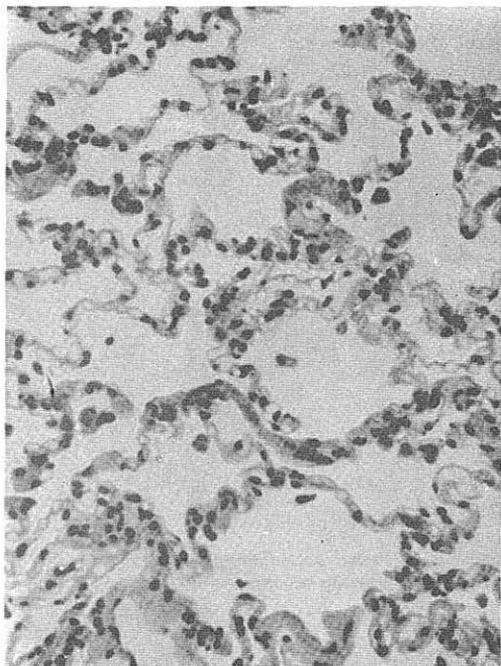


Figura 3.—Muestra de pulmón obtenida después del tratamiento, en marzo de 1967, mediante una biopsia con aguja. Existe una fibrosis mínima, pero no hay evidencia de una neumonía intersticial residual (hematoxilina-eosina, x 100).

por una recaída incontrolable y, finalmente, por la muerte del enfermo. Otros enfermos han respondido al tratamiento con una mejoría sintomática acompañada de un aclaramiento visible en las radiografías y una mejoría mensurable en la función pulmonar (7) semejante a la mostrada por nuestro enfermo.

Aunque estas indicaciones de mejoría son útiles, el examen directo es el único

método en que podemos confiar para determinar la respuesta tisular al tratamiento. El presente caso es de interés porque, que nosotros sepamos, es el primero en que se ha obtenido una biopsia antes y durante el tratamiento con esteroides. La porción de tejido obtenida mediante la biopsia con aguja fue abundante y se pensó que era representativa de una amplia porción de un pulmón que había sido afectado por un proceso difuso.

Cuando la dosis de esteroides fue elevada a un nivel alto y su uso aumentado a dosis diarias, la situación del enfermo comenzó a mejorar. Esta mejoría en su estado clínico y fisiológico se mantuvo durante treinta meses, y no ha experimentado ninguna limitación en su actividad, a pesar de la interrupción de su medicación catorce meses antes de que se hicieran los últimos tests de su función pulmonar. La dosis óptima de corticosteroides es desconocida en la actualidad, pero la secuencia de los hechos en este caso parece sugerir que las dosis altas pueden ser útiles cuando los niveles iniciales usados en el tratamiento parecen ineficaces.

A pesar de que la mejoría en los enfermos con enfermedad pulmonar intersticial puede ocurrir sin tratamiento con esteroides, la secuencia de los hechos en este caso sugiere un efecto beneficioso de los esteroides después de que se aumentaron las dosis. Hoy día no se piensa que el colágeno sea inerte, y se sabe que tienen lugar intercambios metabólicos (8).

Nosotros pensamos que la correlación de la mejoría tisular, fisiológica y radiológica en este caso hablan en favor de una reversibilidad potencial de este síndrome.

CUADRO III

ESTUDIOS DE DIFUSION DEL MONOXIDO DE CARBONO EN ESTADO-ESTABLE

Fecha	Difusión del monóxido de carbono	
	Observada	Pronosticable
5/67	8.3	29.5 ± 7.5 (22.0 to 37.0)
3/68	20.2	
11/68	21.4	

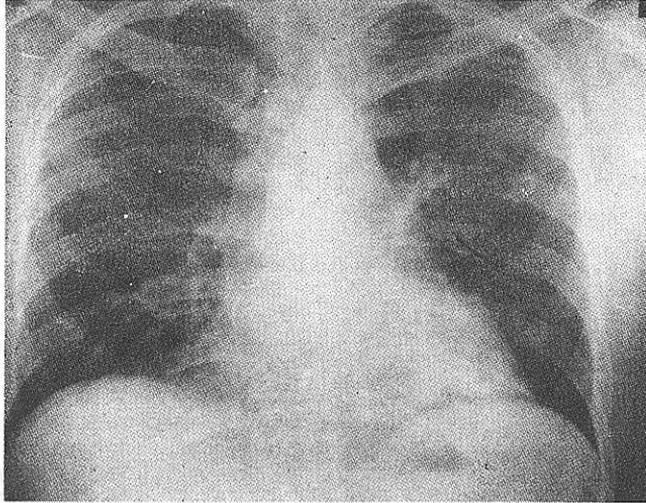


Figura 4.—Aclaramiento casi completo del infiltrado del parénquima pulmonar, en marzo de 1967, cuando se hizo punción biopsia percutánea de pulmón.

BIBLIOGRAFIA

1. **Bates, D. V.; Boucot, N. G.; and Dormer, A. E.:** "The Pulmonary Diffusing Capacity in Normal Subjects". *J. Physiol.*, 129, 237, 252 (Aug. 1955).
2. **Livingstone, J. L., et al:** "Diffuse Interstitial Pulmonary Fibrosis: A Clinical, Radiological, and Pathological Study Based on 45 Patients". *Quart J. Med.*, 33, 71, 103 (Jan. 1964).
3. **Ford, W. B., et al:** "Interstitial Pulmonary Fibrosis". *J. Thoroc. Cardiovasc. Surg.*, 47, 799, 808 (Jun. 1964).
4. **Muschenheim, C.:** "Some Observations of the Hamman-Rich Disease". *Trans. Amer. Clin. Climat. Assoc.*, 72, 73, 83 (1960).
5. **Herbert, F. A., et al:** "Pathophysiology of Interstitial Pulmonary Fibrosis: Report of 19 Cases and Follow-Up With Corticosteroids". *Arch. Intern. Med.*, 110, 628, 648 (Nov. 1962).
6. **Freedman, A., and Deaton, W. R., Jr.:** "Diffuse Interstitial Fibrosis of the Lungs (Hamman-Rich Syndrome): Successful Palliation of a Case With Steroid Therapy". *Dis. Chest.*, 34, 557, 561 (Nov. 1958).
7. **Nahmias, B. B.; Churchwell, A. G., and Bowles, F. N.:** "Diffuse Interstitial Pulmonary Fibrosis (Hamman-Rich Syndrome): A Correlation of Clinical, Physiologic, Roentgenologic and Pathologic Findings in a Patient Studied for Three Years, Before and After Adrenocorticosteroid Treatment". *Amer. J. Med.*, 31, 154, 162 (Jul. 1961).
8. **Gerber, G.; Gerber, G.; and Altman, K. I.:** "Studies on the Metabolism of Tissue Proteins: I. Turnover of Collagen Labeled With Proline-U-C14 in Young Rats". *J. Biol. Chem.*, 235, 2653, 2656 (Sept. 1960).