

► BLOQUE 9: URGENCIAS RESPIRATORIAS EN EL PACIENTE
CON ENFERMEDADES AUTOINMUNES

Capítulo 36:

Urgencias respiratorias en enfermedades intersticiales autoinmunes

Autores

Mario Arredondo López FEA de Neumología. Servicio de Neumología. Hospital de la Axarquía (Málaga).

Maria Teresa Ramos Carrera FEA de Neumología. Servicio de Neumología. Hospital de Antequera (Málaga).

Ana M^a Aguilar Gálvez FEA de Neumología. Servicio de Neumología. Hospital de Antequera (Málaga).

Introducción

La patología broncopulmonar es frecuente en las enfermedades autoinmunes, pudiendo afectar a las vías respiratorias, parénquima pulmonar, pleura, vasos o musculatura respiratoria. Estas manifestaciones suelen ser una expresión o una complicación de la enfermedad de base, pero siempre debemos descartar causas secundarias como toxicidad farmacológica e infecciones, que suelen ser las complicaciones más frecuentes.

Debemos saber reconocer una exacerbación aguda en este tipo de patología y para ello existen una serie de criterios¹ como son:

- Diagnóstico previo de enfermedad pulmonar secundaria a patología autoinmune.
- Empeoramiento de disnea de menos de un mes de evolución.
- Hipoxemia ($\text{PaO}_2 < 60$ mmHg).
- Nueva aparición de opacidades en vidrio deslustrado o consolidaciones.
- Exclusión de causas secundarias, principalmente infecciones, enfermedad tromboembólica, enfermedad intersticial previa, neumotórax y patología cardíaca.

Entre los síntomas más frecuentes destacamos por su urgencia la disnea. Es importante diferenciar si es aguda (en horas o no existente previamente) o crónica (duración de al menos de un mes), así como valorar el grado mediante escala validada¹.

Independientemente de la causa, debemos proporcionar al paciente cuidados de soporte básicos como oxigenoterapia en caso de hipoxemia y tratamiento de confort. El uso de ventilación mecánica debe ser valorado de forma individual según riesgo-beneficio y no retraso de ventilación mecánica invasiva. El pilar fundamental de tratamiento será los corticoides (metilprednisolona o prednisona). Añadiremos antibioterapia empírica de amplio espectro en caso de sospecha de infección asociada (se remite al lector al Capítulo 8)¹.

Principales manifestaciones respiratorias

Entre las enfermedades de tejido conectivo que manifiestan patología a nivel pulmonar destacaremos artritis reumatoide (AR)¹⁻³, lupus eritematoso sistémico (LES)¹⁻⁴, esclerosis sistémica (ES)¹⁻⁵, síndrome de Sjögren (SS)¹⁻³ y enfermedad mixta del tejido conectivo (EMTC)¹⁻³. Sus principales características y plan de actuación quedan recogidas en las **Tablas 1 y 2**. A continuación describimos las principales vasculitis que afectan con más frecuencia al pulmón y la toxicidad pulmonar por fármacos.

Granulomatosis con poliangeitis (antes Wegener)

Vasculitis sistémica con inflamación granulomatosa necrotizante de las vías respiratorias superior e inferior, vasculitis necrotizante de pequeño y mediano calibre y glomerulonefritis necrotizante⁶. Como clínica cardinal se encuentra la afectación de vía aérea superior (costras nasales, sinusitis, otitis media, rinorrea, úlceras orales y/o nasales y policondritis), además de la respiratoria común a las enfermedades previas. La gravedad de los síntomas varía desde hemorragia alveolar asintomática hasta hemorragia alveolar aguda con insuficiencia respiratoria. Puede provocar estenosis traqueal y bronquial, pseudotumores inflamatorios, malacia traqueobronquial y fístulas traqueoesofágicas. La estenosis subglótica es la manifestación traqueobronquial más frecuente y puede precisar de una traqueotomía. Desde el punto de vista radiológico destacan los infiltrados pulmonares y nódulos múltiples, siendo frecuente la cavitación. Como tratamiento específico, glucocorticoides en combinación con ciclofosfamida o rituximab⁷.

Granulomatosis eosinofílica con poliangeítis (GEPA) (antes síndrome Churg-Strauss)

Caracterizado por manifestaciones del área otorrinolaringológica (ORL) (sinusitis maxilar + poliposis o rinitis) y asma de difícil control que desarrolla eosinofilia permanente (>1500 cel/ μ l y/o >10% y alrededor de 1/3 son anticuerpos anticito-

Tabla 1. Afectaciones pulmonares más frecuentes en las enfermedades autoinmunes y/o del tejido conectivo en exacerbaciones agudas.

AR	LES	ES	SS	EMTC	DM-PM
EPID (+ frec. NIU)	Pleuritis/derrame pleural	EPID (+ frec. NINE)	EPID (+ frec. NINE)	EPID (NINE, NIU)	EPID (NINE / NIU)
Bronquiolitis obliterante y folicular	Hipertensión pulmonar	Hipertensión pulmonar	Bronquiolitis	Infecciones por broncoaspiración (dismotilidad esofágica)	Infecciones por broncoaspiración (dismotilidad esofágica)
Pleuritis/derrame pleural	Infecciones	Tromboembolismo pulmonar	Hipertensión pulmonar	Hipertensión pulmonar	Hipertensión pulmonar
Hipertensión pulmonar	EPID (+ frec. NINE)	Infecciones por broncoaspiración (dismotilidad esofágica)		Pleuritis/derrame pleural	Pleuritis/derrame pleural
Hiperreactividad bronquial	Neumonitis lúpica aguda	Debilidad de musculatura respiratoria			
	Hemorragia alveolar difusa				
	Tromboembolismo pulmonar				
	Hiperreactividad bronquial				

AR: artritis reumatoide; DM-PM: dermatomiositis-polimiositis; EMTC: enfermedad mixta del tejido conectivo; EPID: enfermedad pulmonar intersticial difusa; ES: esclerosis sistémica; frec.: frecuente; LES: lupus eritematoso sistémico; NINE: neumonía intersticial no específica; NIU: neumonía intersticial usual; SS: síndrome de Sjögren.

Tabla tomada, actualizada y modificada de: Aragonés, Jiménez. Urgencias y Cuidados Críticos en Reumatología. Num edición 01. Madrid: Panamericana; 2012 p. 91-106.

plasmáticos (ANCA) positivos y específicos de proteínas mieloperoxidasa (MPO), vasculitis sistémica en forma de afectación neurológica (mononeuritis múltiple), cutánea (púrpura, nódulos subcutáneos, erupciones eritematosas) o, de forma menos habitual, de otros órganos (pericarditis). Para su diagnóstico, son necesarios 4 o más de los siguientes criterios: asma, eosinofilia >10%, mono o polineuropatía, opacidades pulmonares migratorias (sin cavitación), anomalías en senos paranasales y biopsia con vasculitis y eosinofilia extravascular⁸. Como tratamiento, administrar glucocorticoides para eventos leves (0,5 mg/kg/día durante 2-3 semanas), en casos graves pulsos de corticoides (7,5-15 mg/kg/día) o dosis altas de corticoides vía oral (1 mg/kg/día) durante 2-3 semanas. La combinación de esteroides con agentes citotóxicos como ciclofosfamida, de elección, y rituximab se reservan para inducir remisión en casos graves (con afectación cardíaca activa y peor pronóstico). Se desconoce la eficacia comparativa entre ciclofosfamida y rituximab como régimen de inducción en GEPA. Las dosis recomendadas de ciclofosfamida son 0,5-0,7 g/m² IV 3 dosis cada 2 semanas y posteriormente 3 cada 3 semanas (para un total de 6)⁹.

Tabla 2. Clínica, diagnóstico y tratamiento de patología respiratoria en enfermedades autoinmunes.

	Clínica	Exploración física	Pruebas complementarias	Diagnóstico diferencial	Tratamiento
Pleuritis/derrame pleural	Dolor pleurítico, disnea y fiebre (en LES) En AR asintomático	Abolición de murmullo vesicular y vibraciones vocales	Rx de tórax: Normal o derrame pleural leve unilateral (en AR) o bilateral (en LES) Toracocentesis: En AR , pH <7,3, LDH alta y glucosa baja. En LES , ANA + biopsia pleural; nódulos en AR	Empiema, TBC pleural, insuficiencia cardíaca, hipoalbuminemia en nefritis lúpica	AINE en leves y moderados /prednisona 0,5-1 mg/kg/día según gravedad si no efectivos. En recidivantes y/o corticorresistentes: Metotrexato, azatioprina o colchicina
EPID	Disnea de esfuerzo subaguda o crónica + tos seca	Crepitantes secos	Rx/TC de tórax: Infiltrado retículo-intersticial difuso (en LES) o predominante en lóbulos inferiores con signos de fibrosis (en AR) Laboratorio: AntiRo+ (en LES), FR + anti-CCP alto (en AR) Si no urgencia: FBC con BAL y/o biopsia si necesario	FPI, neumonía en inmunodeprimidos, insuficiencia cardíaca, bronquiectasias, linfangitis carcinomatosa, HAD, TBC miliar	Prednisona 1 mg/kg/día VO con pauta reductora. En casos graves 2-3 mg/kg/día (inicialmente 25-50 mg/día dosis máxima 150 mg) + ciclofosfamida En LES, prednisona + ciclofosfamida Trasplante pulmonar Tratamiento sintomático vs. antifibróticos si fibrosis pulmonar
HP	Disnea de esfuerzo, astenia, dolor torácico, síncope, palpitaciones	Normal o concordantes a sobrecarga de VD	Rx de tórax: Dilatación arterial pulmonar con atenuación de vasculatura periférica Ecocardiografía: Signos directos e indirectos de HTP (aumento de cavidades derechas, IT >2,8, desviación de tabique interventricular...)	TEP, hipoxemia aguda reversible	Tratamiento de enfermedad basal Diuréticos Anticoagulación Control de arritmias (FA) Trasplante pulmonar si fallo de tratamiento médico
NLA	Disnea, tos, fiebre y a veces hemoptisis (<20% casos)	Crepitantes finos	Rx/TC de tórax: Infiltrados alveolares/vi-drio deslustrado en lóbulos inferiores. Derrame ocasional. Laboratorio: Anti dsDNA BAL (diagnóstico diferencial)	Infecciones, HAD	Prednisona 1 mg/kg/día En graves, metilprednisolona en bolos IV (500-1000 mg) + ciclofosfamida + ATB empírico (si sobreinfección)
HAD	Similar a neumonitis lúpica pero más rápida + nefritis lúpica	Crepitantes finos	Rx/TC de tórax: Infiltrados alveolares parcheados difusos Laboratorio: Anemia, VSG y PCR altas, y alteración de función renal BAL: Alicuotas hemorrágicas, hemosiderófagos y hematies	Síndrome riñón-pulmón, infecciones pulmonares, NLA, edema pulmonar cardiogénico por miocarditis o endocarditis	Metilprednisolona en bolos IV + prednisona 1-2 mg/kg/día + ciclofosfamida. Plasmaféresis/inmuno-globulinas IV si fracaso de tratamiento por miocarditis o endocarditis ATB de amplio espectro Precaución con los líquidos. Soporte UCI si precisa

	Clinica	Exploración física	Pruebas complementarias	Diagnóstico diferencial	Tratamiento
TEP	Disnea súbita, tos, dolor torácico, síncope. Raramente hemoptisis	Taquipnea y taquicardia AC 4º y 2º tono, ingurgitación yugular AP normal	AngioTAC: Defectos de replección en arterias pulmonares principales y segmentarias con/sin signos de compromiso cardíaco Laboratorio: DD elevado, NTproBNP alto si afección de cavidades derechas Ecografía <i>doppler</i> de MMII	Hipoxemia aguda reversible, HP	HBMP a dosis terapéuticas 1 mg/kg/12 h p 1,5 mg/kg/24h durante 3-5 días. Posteriormente anticoagulación oral Filtro de vena cava si contraindicación de anticoagulante Si inestabilidad, trombólisis y UCI Anticoagulación indefinida
Bronquiolitis obliterante	Disnea, tos y auscultación respiratoria patológica	Sibilancias bilaterales Crepitantes difusos teleinspiratorios	Rx de tórax normal/atrapamiento aéreo TC de tórax: Bronquiectasias, patrón intersticial reticulonodular Si no ingreso: PFR, FBC/biopsia (individualizar) y estudio analítico	Asma, EPOC, EPID, bronquiolitis, insuficiencia cardíaca	Broncodilatadores + corticoides inhalados Prednisona 0,5-1mg/kg/día VO. En casos graves ciclofosfamida IV Considerar trasplante pulmonar en casos graves
Hiperreactividad bronquial	Disnea, tos, autoescucha de sibilancias	Normal o sibilancias	Rx de tórax normal	Asma, bronquiolitis, bronquiectasias	Broncodilatadores + corticoides inhalados

AC: auscultación cardíaca; AINE: antiinflamatorios no esteroideos; ANA: anticuerpos antinucleares; anti-CCP: anticuerpos antipéptidos cíclicos citrulinados; anti dsDNA: anticuerpos anti-ADN de doble cadena; antiRo: anticuerpos anti-RO; AR: artritis reumatoide; ATB: antibiótico; BAL: lavado broncoalveolar; DD: dímero D; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; EPID: enfermedad pulmonar intersticial difusa; FA: fibrilación auricular; FBC: fibrobroncoscopia; FR: factor reumatoide; HAD: hemorragia alveolar difusa; HBPM; heparina de bajo peso molecular; HP: hipertensión pulmonar; HTP: hipertensión pulmonar; IT: índice Tei; IV: intravenoso; LDH: lactato deshidrogenasa; LES lupus eritematoso sistémico; MMII: miembros inferiores; NLA: neumonitis lúpica aguda; NTproBNP: porción N-terminal del propéptido natriurético tipo B; PCR: proteína C reactiva; PFR: pruebas funcionales respiratorias; Rx: rayos X; TBC: tuberculosis; TC: tomografía computarizada; TEP: tromboembolismo pulmonar; UCI: unidad de cuidados intensivos; VD: ventrículo derecho; VO: vía oral; VSG, velocidad de sedimentación globular.

Tabla tomada, actualizada y modificada de Aragonés, Jiménez. Urgencias y Cuidados Críticos en Reumatología. Num edición 01. Madrid: Panamericana; 2012 p. 91-106.

Enfermedad antimembrana basal glomerular

Vasculitis de vasos pequeños caracterizada por inmunocomplejos glomerulonefritis rápidamente progresiva (90% de los pacientes) y/o hemorragia alveolar (entre el 25-60% de los pacientes). Debe sospecharse en cualquier paciente que presente síntomas relacionados con glomerulonefritis aguda (hematuria, proteinuria, cilindros celulares, deterioro de la función renal) sobre todo si presenta una progresión rápida y/o hemorragia pulmonar. Requiere la demostración de anticuerpos antimembrana basal glomerular (MBG) en el suero o en el riñón¹⁰. Como tratamiento, plasmaféresis combinada con prednisona (metilprednisolona IV en pulsos 15 a 30 mg/kg hasta una dosis máxima de 1 gr al día durante 3 días seguido de prednisona oral 1 mg/kg/día hasta 60-80 mg/24 h) y ciclofosfamida.¹⁰

Toxicidad por fármacos

Aproximadamente un 20% de los pacientes con tratamientos modificadores de enfermedad (FAME) presenta reacciones adversas que obligan a suspender la terapia; esto va a depender de la edad del paciente y sus antecedentes, dosis y tipo de fármaco empleado, tratamientos concomitantes (a valorar las reacciones cruzadas) y enfermedades pulmonares previas conocidas. Para su diagnóstico es fundamental la relación temporal entre síntomas e ingestión del fármaco (pueden aparecer de forma inmediata o en los primeros tres meses de tratamiento). Los síntomas son inespecíficos, entre ellos fiebre y empeoramiento de síntomas respiratorios previos. En cuanto a pruebas de laboratorio veremos leucocitosis, aumento de velocidad de sedimentación globular (VSG) y/o proteína C reactiva, siendo la eosinofilia un hallazgo para tener en cuenta. Radiológicamente veremos opacidades en vidrio deslustrado, consolidaciones parcheadas subpleurales y signos de fibrosis pulmonar. Ejemplos de ellos son metrotraxo, adalimumab, azatioprina, infliximab, etanercept y rituximab¹¹. Para consultar reacciones medicamentosas de fármacos a nivel pulmonar se recomienda el uso de <https://www.pneumotox.com/drug/index/>¹².

Resumen



RECORDAR QUE

- Es importante realizar una buena anamnesis y un buen diagnóstico diferencial.
- Es crucial el tratamiento precoz debido a la gravedad y pronóstico que presentan las agudizaciones de estas enfermedades.
- Se debe tener en cuenta la causa más frecuente (infecciones) y las descompensaciones de comorbilidades subyacentes.



QUÉ NO HACER

- Demorar el tratamiento de soporte respiratorio con control sintomático urgente. Si existe una clara agudización de enfermedad autoinmune, aplicar corticoides lo antes posible.

1. Aragonés, Jiménez. Urgencias y Cuidados Críticos en Reumatología. Num edición 01. Madrid: Panamericana; 2012. P 91-106.
2. Mackintosh JA, Stainer A, De Sadeleer LJ, et al. Pulmonary Manifestations of Systemic Diseases (ERS Monograph). Sheffield, European Respiratory Society, 2019; pp. 44-67
3. Vacchi C, Sebastiani M, Cassone G, et al. Therapeutic options for the treatment of Interstitial lung disease related to connective tissue disease. A narrative Review. J. Clin. Med. 2020;9,407:1-26.
4. Kokosi M, Lams B, Agarwal S. Systemic Lupus Erythematosus and Antiphospholipid Antibody Syndrome. Clin Chest Med 2019;(40): 519-529
5. Hoffmann-Vold AM, Maher TM, Philpot EE et al. The identification and management of interstitial lung disease in systemic sclerosis: evidence-based European consensus statements. Lancet Rheumatol 2020;2: e71-83
6. Falk RJ, Gross WL, Guillevin L, et al. Granulomatosis with polyangiitis (Wegener's):an alternative name for Wegener's granulomatosis. Arthritis Rheum 2011; 63:683.
7. Chung SA, Langford CA, Maz M, et al. 2021 American College of Rheumatology/Vasculitis Foundation Guideline for the Management of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis. Arthritis Rheumatol 2021; 73:1366.
8. Comarmond C, Pagnoux C, Khellaf M, et al. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss): clinical characteristics and long-term followup of the 383 patients enrolled in the French Vasculitis Study Group cohort. Arthritis Rheum 2013; 65:270.
9. Uzzo M, Regola F, Trezzi B, Toniati P, Franceschini F, Sinico RA. Novel Targets for Drug Use in Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis. Front Med (Lausanne). 2021 Nov 2; 8:754434.
10. McAdoo SP, Pusey CD. Anti-Glomerular Basement Membrane Disease. Clin J Am Soc Nephrol 2017; 12:1162.
11. Haro Estarriol M, Rubio Goday M, Bernado Turmo L. Lesiones pulmonares inducidas por fármacos. Med Integr [Internet]. 2002 [citado el 15 de diciembre de 2023];40(2):64-75.
12. Pneumotox » drug [Internet]. Pneumotox.com. [citado el 15 de diciembre de 2023]. Disponible en: <https://www.pneumotox.com/drug/index/>