

Correspondencia:

Vanina Alejandra Martín
E- Mail: vaninamartin4@hotmail.com>

Enfermedad intersticial grave de difícil caracterización

Autores: Vanina Martín¹, Lilian Capone², Josefina Villa¹, Marco Solís¹, Sebastián Lamot¹, Gabriela Tabaj³, Silvia Quadrelli¹

¹Fundación Sanatorio Güemes - Ciudad de Buenos Aires - Argentina

²Instituto Raúl Vaccarezza - Universidad de Buenos Aires - Argentina

³Hospital Cetrángolo - Vicente López - Argentina

Se presenta una mujer de 62 años de edad, que comienza un mes previo al ingreso con progresión de su disnea habitual de grado 3 a 4 MRC. Una semana previa agrega tos, inicialmente seca y luego productiva, motivo por el cual asiste a nuestro hospital (FSG) donde se detecta hipoxemia marcada e infiltrados bilaterales en radiografía de tórax y se decide su internación. No presentó fiebre ni otra sintomatología asociada.

Nacida en Potosí-Bolivia, nunca estuvo expuesta a las actividades de minería. Tuvo diagnóstico de tuberculosis a los 30 años y realizó tratamiento completo con 4 drogas. Debido a sus síntomas había recibido diagnóstico de “asma” y “bronquiectasias” en los últimos años. Desde un año atrás debió internarse en cuatro oportunidades por cuadros compatibles con infecciones respiratorias. Es costurera, inicialmente trabajaba en talleres clandestinos, luego continuó su oficio en forma particular, refiere que debió dejarlo hace tres años por progresión de la disnea. Nunca tuvo mascotas en su hogar. Nunca recibió tratamiento farmacológico (excepto por su tuberculosis). Vivió desde la adolescencia en un área urbana en la Argentina.

El examen físico mostró rales secos tipo velcro bibasales, sin otros hallazgos contributorios.

El laboratorio de ingreso se muestra en la Tabla 1. Se verificó hipoxemia (pH 7.37 pCO₂ 38 mmHg, pO₂ 52,5 mmHg). La serología para HIV, los hemocultivos y cultivos de esputo fueron negativos. Todos los anticuerpos (FAN, antiDNA, FR, antiRo, antiJo, antiLa, antiScl 70, anticitrulina, ANCA) fueron negativos. La espirometría mostró restricción muy severa (Tabla 2).

Un ecocardiograma mostró motilidad parietal conservada en todos los segmentos con una presión sistólica de arteria pulmonar estimada en 23 mmHg.

Tabla 1

Hematocrito %	40.7
Hemoglobina g/dl	12.6
Plaquetas (cel./mm ³)	241.000
Glóbulos blancos (cel./mm ³)	3900
Glucemia (mg/dl)	212
Sodio (meq/l)	135
Potasio (meq/l)	4.7
Cloro (meq/l)	101
Creatinemia (mg/dl)	0.4
Eritrosedimentación mm/h	70
Proteína C reactiva	45.3

Tabla 2. Espirometría

Parámetros	Pre	Pred		Post	
FVC	0.54	2.58	21%	0,71	28%
FEV1	0,48	1.98	24%	0,60	30%
FEV1/FVC	0.89	0,78		0.85	109%

La TAC de tórax (Fig 1 y 2) mostró extenso compromiso intersticial bilateral de base a vértice.

Recibió tratamiento empírico con piperacilina/tazobactam por 14 días como tratamiento de una posible infección sobreagregada. Fue externada con tratamiento con prednisona 40mg/día, acetilcisteína 1800 mg/d, omeprazol 40mg/día y oxigenoterapia domiciliaria.

A pesar del tratamiento, no presentó mejoría y evolucionó con progresión sintomática.

Dos meses posteriores al alta, se reinternó por insuficiencia respiratoria, y por pedido de la paciente y familia, no se realizaron estudios diagnósticos y sólo se instituyó tratamiento paliativo, falleciendo a las 48 horas en sala general.

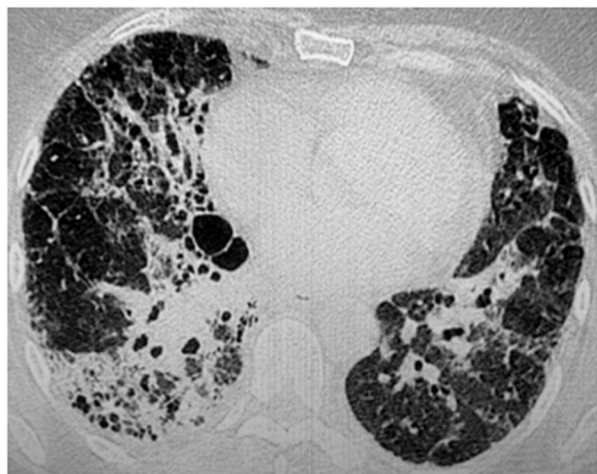


Figura 1



Figura 2

Se presenta el caso para su discusión.

Silvia Quadrelli: La tomografía computada muestra velamiento reticular con extensa distorsión estructural, escasa panalización y algunas bronquiectasias de tracción. Se observa engrosamiento de las paredes bronquiales y algunas áreas de baja atenuación. Pese a la gran destrucción de la arquitectura pulmonar, esta TAC no es típica de UIP porque no tiene compromiso preferentemente subpleural, tiene muy escasa panalización en relación a la gran extensión del reticulado porque no es heterogénea y parcheada, tiene mucha coalescencia lesional y tiene compromiso de lóbulos superiores y predominio de lóbulos medios. Los diagnósticos diferenciales desde las imágenes son los correspondientes a las fases terminales de casi cualquier enfermedad intersticial, es decir anatómicopatológicamente puede ser una UIP atípica, una

neumonitis por hipersensibilidad crónica en fase final, una sarcoidosis en fase terminal y hasta exposición a fármacos con destrucción parenquimatosa marcada. En la ventana mediastinal presenta adenopatías retrocava- pretraqueales.

Vanina Martín: El caso en discusión es el de una enfermedad intersticial grave de patrón tomográfico no inequívoco, por lo cual considero que los posibles diagnósticos diferenciales que podrían explicarla son fundamentalmente:

- Enfermedad intersticial asociada a enfermedades del tejido conectivo.
- Enfermedad intersticial inducida por drogas.
- Asbestosis.
- Sarcoidosis en estadio IV.
- Neumonía intersticial usual/Fibrosis pulmonar idiopática.
- Neumonitis por hipersensibilidad crónica.

La paciente no presenta en el examen físico pruebas de enfermedad extrapulmonar o sistémica, no muestra evidencia de enfermedad del colágeno y tiene un panel inmunológico negativo por lo cual la enfermedad pulmonar intersticial asociada a trastornos del tejido conectivo parece ser poco probable. Si bien, por supuesto, deben considerarse las distintas formas de enfermedad del tejido conectivo indiferenciada o enfermedad pulmonar difusa con componente inmunológico, la negatividad de todos los anticuerpos no permite sostener este diagnóstico.

Ni recientemente ni en el pasado recibió fármacos que pudieran producir toxicidad en forma de enfermedad pulmonar difusa, lo cual desestima la posibilidad de una enfermedad pulmonar intersticial inducida por fármacos.

En relación a la asbestosis, la tos y la disnea son los síntomas más frecuentes, y en la exploración física suelen aparecer crepitantes bibasales, siendo rara y tardía la aparición de acropaquías. Funcionalmente se manifiesta con un patrón restrictivo y los hallazgos tomográficos son: líneas curvilíneas subpleurales paralelas a la pleura, engrosamiento de los septos interlobares e interlobulares en la periferia del pulmón, bandas parenquimatosas que se extienden desde la pleura hacia el interior del parénquima pulmonar, panalización con quistes de paredes finas, subpleural y con gradiente ápico-basal y placas pleurales¹. La paciente no refirió exposición ocupacional, ambiental ni doméstica al asbesto, pero el hecho de que no se registren antecedentes laborales o medioambientales no descarta

la posibilidad de la exposición, ya que estas variables dependen de los datos que logremos obtener de la anamnesis. Adicionalmente, la paciente puede no ser consciente de haber trabajado con amianto. En este sentido, hubiera sido de ayuda la presencia concomitante de placas pleurales bilaterales en la radiología, ya que este tipo de lesiones es prácticamente inexistente en individuos que no han estado expuestos al amianto², aunque, en sentido inverso, cabe señalar que la ausencia de placas pleurales no descarta la posibilidad de asbestosis.

Entonces en este caso podríamos concluir con respecto a la asbestosis que se cumple la condición de fibrosis intersticial difusa, con crepitantes tipo velcro, junto a una restricción en las pruebas de función pulmonar, pero desconocemos (pese a un meticuloso interrogatorio dirigido) una condición esencial para el diagnóstico que es la historia significativa de exposición.

Respecto de la sarcoidosis, es importante recordar que esta paciente no presenta signos de patología extrapulmonar, que si bien los rales crepitantes se presentan en muchas diferentes enfermedades intersticiales, se detectan con menor frecuencia en las enfermedades granulomatosas y que el clubbing es también poco frecuente en esta enfermedad. No presenta hipertensión pulmonar y con respecto a este dato, hay un estudio de Nardi y colaboradores que encontró hipertensión pulmonar en 30% de los pacientes con sarcoidosis estadio IV³, pero Shorr y colaboradores publicaron también en un *European Respiratory Journal* del 2005 que hallaron en sarcoidosis avanzada hipertensión pulmonar en 73,8% de los pacientes⁴.

Radiológicamente, la sarcoidosis estadio IV, puede presentarse con tres patrones tomográficos: el patrón de distorsión bronquial, predominantemente central (en la mitad de los casos); el patrón de panalización, predominantemente periférica (en un cuarto de los casos) y, a menudo en las zonas superiores, y el patrón lineal (también en un cuarto de los casos), predominantemente difuso⁵. Las lesiones potencialmente activas se asocian con frecuencia con la fibrosis, siendo la lesión principal las opacidades nodulares, a menudo encontradas en asociación con opacidades lineales, pero raramente con panalización. La verdad es que cuesta identificar a nuestra paciente con alguno de estos patrones.

Es cierto que cuando la sarcoidosis pulmonar se manifiesta en edades más avanzadas, en general

lo hace con formas de comienzo insidioso-crónico, como en nuestra paciente, pero dadas las características clínicas e imagenológicas nuestro caso no parece corresponder a una Sarcoidosis Estadio IV.

Progresando en el análisis, debe plantearse la fibrosis pulmonar idiopática en el capítulo de la enfermedad intersticial grave. Sabemos que se asocia a pobre pronóstico y una supervivencia media de 3-5 años luego del diagnóstico y la paciente en cuestión presenta un cuadro de por los menos 3 años de evolución, compatible con el del escenario clínico típico de la FPI, porque se encuentra en el grupo etario característico, si bien es más frecuente en varones; presenta una enfermedad limitada a los pulmones, de causa desconocida; un inicio insidioso, con disnea y tos como síntomas destacados; y los hallazgos en la exploración física de estertores crepitantes, presentes en el 90% de los casos de FPI, los dedos en palillo de tambor que se encuentran hasta en el 50% de los casos⁶; y también la hipoxemia, presente en las fases avanzadas de la enfermedad. Además, aunque el curso clínico se caracteriza generalmente por la progresión lenta, pueden ocurrir exacerbaciones agudas de las cuales el diagnóstico diferencial debe incluir siempre la infección, y esta paciente refiere una historia de cuatro internaciones por supuestas infecciones respiratorias.

Lo cierto es que teniendo en cuenta estas características, no podemos decir categóricamente que no es una FPI, pero analizando las imágenes, como ya describió la doctora Quadrelli, no son típicas de UIP porque no es heterogénea y parcheada, tiene escasa panalización, con gran extensión de reticulado, no tiene compromiso preferentemente subpleural y tiene compromiso de lóbulos superiores y predominio de lóbulos medios. Además, como dato agregado, cabe recordar que la mayoría de los pacientes con FPI tienen historia de tabaquismo⁷ y no ocurre esto en nuestro caso.

Por último, otra de las entidades que podría haber causado este cuadro es la neumonitis por hipersensibilidad crónica. La neumonitis por hipersensibilidad (también alveolitis alérgica extrínseca) es una enfermedad pulmonar intersticial, alveolar y bronquiolar⁸ producida por una reacción de hipersensibilidad ante la inhalación de compuestos antigénicos orgánicos o inorgánicos de bajo peso molecular.

La forma crónica se presenta, como en esta paciente, con disnea progresiva y puede desarrollarse

de forma insidiosa, con brotes y remisiones o como una combinación de ambas formas. Entonces en este punto, surge otra vez la pregunta de si las múltiples internaciones por causas infecciosas no pudieron haber sido brotes de reagudización de una neumonitis por hipersensibilidad.

En la exploración se destacan los crepitantes en la auscultación pulmonar, mientras que la presencia de acropaquias varía según las series, pero es poco frecuente, menor a la objetivada en fibrosis pulmonar idiopática⁹, pero algunos autores las relacionan con peor pronóstico, tal presentó nuestra paciente. En un estudio realizado por Churg y colaboradores, pacientes con neumonitis por hipersensibilidad sin fibrosis tuvieron una supervivencia media de 22,4 años, mientras que los pacientes con un patrón fibrótico de un poco más de 2 años¹⁰.

En las pruebas de función pulmonar se constata un defecto ventilatorio restrictivo y reducción de la DLCO, pero la coexistencia de obstrucción puede ser vista¹¹, reflejando el compromiso de las vías aéreas periféricas. Esto coincide con los datos funcionales de esta paciente, que presenta una probable restricción muy grave, pero con un cambio en la prueba broncodilatadora mayor al 12%, lo que sugiere algún grado de obstrucción, así como el probablemente erróneo diagnóstico previo de asma que refería la paciente.

Las imágenes típicas de cronicidad muestran opacidades reticulares irregulares, signo de la interfase; áreas de baja atenuación; nodulillos centrilobulillares con áreas focales de atrapamiento aéreo; panalización que puede predominar en lóbulos superiores, lóbulo medio y llingula y no ser necesariamente de distribución subpleural, y bronquiectasias por tracción en las fases más avanzadas¹². En la tomografía de nuestra paciente vemos signo de la interfase, con algunas áreas de baja atenuación y de disminución de la vascularización, nódulos centrilobulares y predominio de compromiso de lóbulos superiores y medios sin afectación predominantemente subpleural, algunas bronquiectasias de tracción, y escasa panalización; además del extenso reticulado lo que sugiere fuertemente este diagnóstico.

Se sabe que el pequeño porcentaje de los pacientes que desarrollan fibrosis pulmonar avanzada pueden tener progresión de su enfermedad, a pesar de que se evite por completo la re-exposición al antígeno y aunque no hay ensayos clínicos con-

trolados sobre el tratamiento de la neumonitis por hipersensibilidad crónica, se recomienda que los pacientes con enfermedad crónica grave o progresiva sean tratados con corticosteroides de prueba.

La pregunta es si este podría ser un caso de neumonitis por hipersensibilidad crónica con progresión luego del cese de la exposición. Aunque no se logró identificar una fuente antigénica, ambiental, ni ocupacional clara, la historia, la ausencia de elementos para sostener otros diagnósticos alternativos, la clínica y las imágenes sugieren fuertemente neumonitis por hipersensibilidad crónica.

Debemos tener siempre en cuenta que el desarrollo de una enfermedad difusa pulmonar puede estar asociado a una exposición ocupacional, ambiental o doméstica; y el diagnóstico requiere de un alto grado de sospecha clínica y la realización de una minuciosa historia laboral y ambiental cada vez que nos encontramos frente a un paciente con enfermedad difusa. La importancia de ello radica en que se trata de un grupo importante y prevenible de enfermedades, y en el caso de origen ocupacional, la prevención primaria y secundaria en los compañeros trabajadores.

Dra. Capone, ¿le parece que esta patología puede tener relación con la exposición laboral de la paciente?

Lilian Capone: Por las imágenes es posible que se trate de una neumonitis por hipersensibilidad, aunque no por su exposición laboral. Suele decirse que hay tantas neumonitis por hipersensibilidad como trabajos, aunque no es fácilmente explicable para este caso la fuente de inhalación del antígeno en relación con la tarea que realizaba y los elementos con los que trabajaba la paciente.

En las enfermedades ocupacionales, el interrogatorio es esencial y es importante destacar que no siempre el origen está en el ámbito laboral específicamente, sino en el hogar, el ambiente, o la ocupación de otros miembros de la familia.

¿Cómo uno estudiaría el puesto laboral de esta paciente? La inhalación no es el único elemento del trabajo que influye en la generación de enfermedad. En el caso de trabajadores textiles de pequeños talleres como es esta paciente, el ruido, la mala ventilación, las temperaturas extremas, las vibraciones de la maquinaria utilizada, el hacinamiento, los colorantes y los tipos de fibras utilizadas, el uso o no de arenado para desgastar prendas y el agregado de solventes pueden determinar distinto tipo de repercusiones patológicas. Es de notar

que muchas veces los trabajadores de este tipo (y sus familias) viven dentro de los talleres, lo que aumenta la cantidad de horas de exposición. Por ejemplo, un sistema recientemente incorporado utiliza la erosión de las prendas dentro de tambores con piedras, con el agregado de permanganato de potasio. Este proceso (destinado a producir un tipo de desgastado especial de la tela) consiste en “*inflar el jean y, con una esponja, pasar el producto sobre la prenda*”. Aparentemente para utilizar estos productos no alcanza el uso de un barbijo simple y la exposición a esta sustancia (especialmente teniendo en cuenta la cantidad de horas que se exponen los trabajadores en turnos de 12 horas) produce daños a la salud irreparables, dado que puede ocasionar edema pulmonar y, además, el permanganato de potasio es un acelerador de la silicosis.

Hay un trabajo del Dr. Alejandro Goldberg que identificó marcas de altos precios de venta como Wrangler, Bross, Chocolate, Soho, Kevingston, Narrow, Gabucci, Cultura y Levis (este último en Textil Arrecifes) que “con certeza” usan este método de producción. Además en este trabajo catastraron 62 talleres y es llamativa la escasísima retribución que los trabajadores reciben por la confección de cada prenda (40 centavos por prenda)¹³.

Las características comunes que encontramos en muchos de estos talleres son:

1. Jornadas de trabajo que superan largamente las 12 horas máximas que permite la legislación vigente y que se extienden hasta 18 horas diarias en algunos casos.
2. Reclutamiento mediante engaños en Bolivia o mediante radios y sitios determinados a escala local, abusando de la vulnerabilidad de la persona que no tiene documentos para imponerles condiciones de trabajo reñidas con la legislación vigente.
3. Gran cantidad de casos de anemia y tuberculosis, probablemente asociados a la alimentación deficiente. Es de notar que informes de los Hospitales Muñiz y Santojanni advierten que la mayor cantidad de casos de tuberculosis detectados han sido de ciudadanos bolivianos que se desempeñaban en la costura.
4. Alimentación precaria y situaciones de hacinamiento.
5. Incumplimiento de normas de higiene y seguridad básicas

Hace más de 10 años, se produjo una gran ola migratoria de la comunidad boliviana, lamentable-

mente muchos de estos nuevos migrantes no son trabajadores formales y desempeñan sus tareas en las condiciones descritas, lo cual favorece el desarrollo de enfermedades infecciosas (como la tuberculosis) y otras enfermedades profesionales.

En el caso que se describe, si bien las imágenes pueden corresponder a una NHS, no queda claro cuál sería el antígeno. El trabajo en estos talleres textiles consiste en la manipulación de telas de algodón y poliéster. Podríamos pensar en ácaros, que seguramente están en los rollos de tela almacenadas, esto también debemos contextualizarlo en ambientes confinados. O sea, en los ambientes laborales sin ventilación, todo es posible. El diagnóstico de un puesto de trabajo debe ser realizado en forma integral y no por riesgos aislados, ya que la salud de cada persona es un proceso dinámico donde interactúan todas las variables.

Silvia Quadrelli: ¿Hay diferencia entre quienes trabajan con materia puramente orgánica como telas de lino o algodón y los trabajadores que manipulan telas de poliéster? ¿Qué es lo que se ve habitualmente en los trabajadores textiles según el tipo de exposición y qué tan probable es que desarrollen neumonitis por hipersensibilidad?

Lilian Capone: En el mercado actual se utiliza algodón y poliéster u otras fibras sintéticas, el uso del lino es raro fundamentalmente porque es una fibra mucho más costosa. En lo personal, yo no he visto neumonitis por hipersensibilidad en trabajadores de costura, sí en cambio el desarrollo de asma. Esto es llamativo porque ante el mismo antígeno algunas ocupaciones predisponen al asma ocupacional y otras a la neumonitis por hipersensibilidad. Probablemente las diferentes formas de enfermedad frente a una misma exposición dependen de la concentración de las partículas inhaladas. La presencia de lesiones bronquiales e intersticiales en un mismo paciente (en los estudios que muestran anatomía patológica) sugieren de manera indudable que el origen es la vía inhalatoria) que, seguramente, según el huésped y magnitud de la exposición puede manifestarse como “símil asma”, enfermedad intersticial, sea esta o no tipo neumonitis por hipersensibilidad.

La enfermedad clásica de la exposición al algodón es la bisinosis pero ocurre en el cardado de algodón (es el ácaro y el moho que está en el capullo). Se presenta habitualmente en trabajadores expuestos a ciertos polvos vegetales como el algodón, el lino, el cáñamo y el sisal. El cuadro

clínico que la caracteriza es de apariencia asmática y suele presentarse el primer día de trabajo después de un fin de semana o de unas vacaciones. Es el llamado "Síndrome del lunes": a las pocas horas de iniciada la jornada laboral, el trabajador presenta un cuadro de opresión torácica acompañada de falta de respiración y un cierto malestar general. Los síntomas suelen durar unas horas y desaparecen totalmente¹⁴. A medida que progresa la enfermedad, sin embargo, estos síntomas se extienden a los demás días de la semana, acentuándose y añadiéndose tos crónica y expectoración, no distinguiéndose la enfermedad, en esta última fase, de una bronquitis crónica o de un enfisema de cualquier otra etiología. La radiografía torácica no ofrece elementos de especificidad para el diagnóstico en bisinosis, es, sin embargo, un instrumento útil para el diagnóstico de exclusión de otras patologías.

En cuanto a las fibras inorgánicas, han sido descritos desde la década del 70 series pequeñas en que se demuestra la enfermedad por inhalación de fibras sintéticas, raramente puras. De todas ellas solamente el nylon mostró la presencia de anticuerpos, o sea que el mecanismo de acción podía ser antigénico. Pero sí, varios casos mostraron lesiones granulomatosas, de distribución peribroncovascular que son similares a las de la neumonitis por hipersensibilidad.

Silvia Quadrelli: ¿Cuál es la medida de prevención más adecuada en trabajadores de costura?

Lilian Capone: Disminuir el índice de hacinamiento, o sea menor número de trabajadores por metro cuadrado, asegurar que los mismos estén en buenas condiciones de salud que no los hagan más vulnerables, documentación del personal que permita seguridad en el trabajo y fácil acceso al sistema de salud, escolaridad, vivienda separada del área de trabajo y no en los mismos talleres, mejorar las condiciones laborales (ergonómicas), bombas de aspiración para disminuir las partículas inhaladas. En cambio, los barbijos no son efectivos, la tolerancia a los mismos es poca y se terminan removiendo por incomodidad o disminución de la performance. Hay que recordar que estos trabajadores suelen cobrar por prenda terminada.

Silvia Quadrelli: Si esta paciente hubiera estado en contacto con sílice, ¿este cuadro sería compatible?

Lilian Capone: Cuando vi las imágenes, me parecieron más compatibles con asbestosis que con

silicosis, porque no tiene imágenes nodulillares, y no es la radiografía terminal de una silicosis. La TAC típica de una silicosis muestra nódulos múltiples, bien delimitados, con un diámetro entre 2 y 5 mm, que aunque afectan a todo el pulmón predominan en los lóbulos superiores (sobre todo en los segmentos posteriores y apicales) y también en los segmentos apicales de los lóbulos inferiores, presentan una distribución simétrica y pueden estar calcificados, frecuentemente centrolobulillares; mientras que la TAC típica de una asbestosis muestra líneas curvilíneas subpleurales paralelas a la pleura, engrosamiento septal, bandas parenquimatosas que se extienden desde la pleura hacia el interior del parénquima pulmonar, panalización, placas pleurales.

Es decir, esta TAC hubiera sido más compatible con asbestosis, aún en ausencia de placas pleurales, pero no es típica y no hubo en teoría exposición al amianto.

Vanina Martín: Interrogada muy extensamente, la paciente dentro de lo relacionado con la industria textil, no trabajó con telas de amianto, en producción de ropa incombustible, ni cortinas de escenario, ni mantas para soldar, tampoco en tintorería industrial.

Sebastián Lamot: Como mencionó la Dra. Capone, los trabajadores del algodón sufren principalmente de bisinosis y de síntomas respiratorios inespecíficos que podrían catalogarse de bronquitis crónica. Sin embargo los estudios al respecto comprenden trabajadores de los molinos, en todas las ocupaciones de preparación de los tejidos (cardado, limpieza, peinado, confección de la fibra o simple circulación), pero no hasta donde hemos podido encontrar, quienes trabajan con las telas ya manufacturadas en la confección de prendas. Parece haber suficiente evidencia de que el algodón en sí mismo no es la causa de enfermedad respiratoria sino que la endotoxina que está presente en el algodón es el agente causal. Se sabe que esta endotoxina causa activación de los macrófagos, quemotaxis y activación del complemento con liberación de histamina que podría ser responsable de los síntomas inespecíficos como la tos y la disnea, el asma-símil y aún la NHS. Estudios epidemiológicos también sugieren que las bacterias Gram negativas pueden ser una causa de los síntomas respiratorios. No hay evidencias de que la magnitud de exposición esté relacionada a la magnitud de daño¹⁵.

Vanina Martín: Buscando extensamente encontramos un estudio en India sobre enfer-

medades ocupacionales en sastres y costureras. Se comunicaron trastornos musculoesqueléticos, deficiencias nutricionales, adicciones y problemas oftalmológicos, pero no afecciones respiratorias¹⁶.

Silvia Quadrelli: Sí, está descrita la NHS en personas que fabrican ropas con seda (por la inhalación del antígeno de la larva) o, por supuesto, en quienes manipulan para la confección de prendas, pieles o plumas. De todas maneras, la falta de un agente de exposición claro, no descarta la NHS. Muchos agentes del hogar, no siempre claramente identificados, pueden ser el antígeno de origen. Por supuesto cuando la exposición laboral es clara o hay una relación temporal obvia (la “*monday morning fever*” que produce episodios pseudogripales ante cada vuelta al trabajo), el diagnóstico es mucho más sencillo. Pero esto no es lo más habitual. En un trabajo reciente del National Jewish¹⁷ de 142 pacientes con NHS comprobada 53% no tenían un antígeno identificable, lo cual reproduce nuestra propia experiencia. Es interesante que el foco de este artículo era que los pacientes de esta serie que fallecieron era más probable que tuvieran un antígeno no identificado (con una supervivencia promedio de 4.5 años vs 8 años), hallazgo que no había sido comunicado previamente.

Lilian Capone: Por otra parte, no conocemos todos los potenciales agentes ofensores. El nuevo mundo industrial implica un nuevo mundo de enfermedades pulmonares ocupacionales y ambientales, muchas quizás con niveles bajos de la exposición a mezclas complejas de materiales que producen síntomas no específicos o intermitentes en un subgrupo de individuos expuestos. Las interacciones entre la susceptibilidad genética, la exposición concomitante del humo del tabaco y las enfermedades comórbidas complican enormemente el diagnóstico y la prevención. Muchas veces es muy difícil adjudicar la patogenia a la enfermedad ocupacional o ambiental, pero tampoco puede excluirse completamente. Las relaciones dosis-efecto tradicionales pueden no siempre aplicarse en estas nuevas mezclas complejas. Ante múltiples compuestos químicos nuevos, cada uno lleva el potencial para las nuevas enfermedades y para las interacciones complejas con otros materiales. La prevención de la enfermedad y la regulación de la industria se torna cada vez más difícil, pero es una responsabilidad que los médicos no podemos eludir. Lo que puede ser una concentración enteramente segura en términos de potencial contaminación

atmosférica para un adulto sano puede no serlo para un paciente con comorbilidad cardíaca o respiratoria. Las concentraciones extremadamente bajas de antígenos orgánicos o de productos químicos sensibilizantes son capaces de producir asma en un individuo altamente susceptible, pero pueden no tener ningún efecto en la mayoría de los trabajadores. Por eso se necesitan nuevas herramientas y nuevos estudios para detectar, tratar, y prevenir enfermedades respiratorias ocupacionales y ambientales en un mundo laboral que cambia rápidamente.

Josefina Villa: ¿El uso de precipitinas hubiera ayudado para el diagnóstico de NHS?

Silvia Quadrelli: En nuestro medio no se realizan rutinariamente o de manera seriamente estandarizada. Generalmente se detectan precipitinas IgG contra el antígeno disparador. Sin embargo, la presencia o la ausencia de estos anticuerpos debe ser interpretada cuidadosamente porque se pueden encontrar anticuerpos en individuos expuestos pero asintomáticos y existen además muchos falsos negativos, principalmente en casos crónicos. De hecho un estudio canadiense de hace bastantes años, evaluó un grupo de trabajadores de la agricultura que tenían precipitinas positivas o linfocitosis en el BAL pero estaban asintomáticos y ninguno de ellos desarrolló ni anomalías de la TAC ni deterioro funcional en un seguimiento a 20 años. Los antígenos IgG e IgA aviares (la causa identificada más común) pueden ser detectables en muestras de la saliva y pueden facilitar muestreos para los estudios epidemiológicos. Pero en general, no tienen utilidad clínica y no tiene sentido buscar Ag comunes, que muy probablemente estén presentes en muchos hogares y no son causa de enfermedad. La NHS no se puede confirmar solamente en base a los anticuerpos positivos o eliminar en base a los anticuerpos negativos. Muchos granjeros asintomáticos (el 10%) y los criadores de palomas (el 40%) tienen resultados positivos y muchas NHS tienen anticuerpos específicos negativos. Además, algunos estudios han mostrado fluctuaciones del título de precipitinas en trabajadores de la agricultura y la leche y en granjeros a lo largo de varios años. No está definido si los falsos negativos resultan de utilizar antígenos inadecuados o si la NHS puede ocurrir realmente en ausencia de anticuerpos específicos al alérgeno responsable. La utilidad de los anticuerpos es solamente confirmar en un caso de NHS en que se sospecha un determinado

Ag, que este y no otro Ag es muy probablemente el responsable. No tiene ningún sentido testear Ag no estandarizadas y mucho menos Ag comunes del hogar. Esto puede llevar a la falsa tranquilidad de que se puede excluir otros diagnósticos y aceptar NHS cuando en realidad la presencia de esos Ag no tiene ningún significado.

Lilian Capone: Tampoco son útiles los estudios de provocación inhalatorios porque no están estandarizados.

Marco Solís: De hecho los criterios diagnósticos de la NHS crónica (que de serlo, sería este caso) son: 1) la presencia de un antígeno, 2) la presencia de una enfermedad pulmonar difusa crónica, 3) la linfocitosis en el BAL, 4) las opacidades reticulares sobreimpuestas a cambios subagudos de NHS, 5) el defecto restrictivo con caída de la DLCO y 6) sólo eventualmente los hallazgos de la biopsia de pulmón. Pero en verdad no hay criterios validados. El grupo de estudio de las NHS¹⁸ desarrolló un modelo de predicción, pero no son criterios diagnósticos. Y es muy útil para los casos en que hay formas agudas o subagudas. Pero cualquier forma crónica terminal, tendrá una baja probabilidad de ser una NHS a pesar de serlo.

Gabriela Tabaj: El BAL puede ser muy útil en algunas circunstancias. Desafortunadamente, la técnica del BAL no está bien estandarizada. Los valores generalmente usados para definir la linfocitosis del BAL (\geq el 30% para los no fumadores y los ex-fumadores, y \geq al 20% para los fumadores actuales) son del BAL Cooperative Group report¹⁹, y representan el percentilo 95 del porcentaje esperado en cada uno de esos grupos. La linfocitosis del BAL es casi obligatoria para el diagnóstico de NHS; un número normal de linfocitos excluye la enfermedad activa. Pero en casos de fibrosis residual sin exposición actual (como podría ser este caso) puede no estar presente. Los individuos expuestos sin enfermedad, como se mencionó, pueden también tener linfocitos aumentados en el BAL y otras enfermedades como la sarcoidosis también tienen linfocitosis. Si bien el cociente CD4/CD8 era clásicamente un elemento distintivo entre las dos entidades, hoy se sabe que en la NHS el cociente CD4/CD8 puede aumentar tanto como en la sarcoidosis.

Marco Solís: Esta paciente de todas maneras no podía realizarse un BAL por su muy mala función pulmonar. ¿El esputo inducido ha sido probado para esto?

Gabriela Tabaj: El esputo inducido de pacientes NHS aguda tiene marcado aumento de la celularidad y de linfocitos, pero el verdadero valor clínico de este hallazgo es poco claro y está reservado por el momento a la investigación.

Sebastián Lamot: También hay que ser cuidadoso a la hora de definir las formas clínicas de una posible NHS. Hay mucha confusión alrededor de la clasificación. Las presentaciones clínicas clásicas (aguda, subaguda y crónica) a menudo son difíciles de separar y probablemente se relacionan más con el patrón de la exposición al antígeno que con el tipo de antígeno. Hay mucha superposición entre estas formas clínicas supuestamente diferentes y de hecho la NHS crónica puede ser todavía activa y progresiva. Algunos especialistas prefieren hablar de NHS activa o residual, en esta última sin linfocitosis ni vidrio esmerilado y probablemente con poca chance de reversibilidad.

Silvia Quadrelli: En este caso al igual que en muchos otros, nos encontramos con una paciente con una enfermedad difícil de caracterizar y con una función pulmonar muy deteriorada. En este caso la radiología no es específica, la TAC es extremadamente útil cuando es específica de UIP, pero en la mayor parte de los otros casos no tiene tanta utilidad ya que los hallazgos son incaracterísticos. Aún en enfermedades que pueden comenzar teniendo una radiología muy orientadora o aún definitiva (sarcoidosis, neumonitis por hipersensibilidad) las etapas finales tienen tanta destrucción pulmonar que la radiología se torna inespecífica. La imposibilidad de calificarla radiológicamente como una UIP definitiva (para lo cual de acuerdo al consenso del 2011 debería tener los 4 criterios: infiltrado reticular, panal de abejas con o sin bronquiectasias de tracción, predominio subpleural basal y ausencia de inconsistencias) obliga a buscar diagnósticos alternativos a la FPI (que es el diagnóstico que esta paciente traía inicialmente). Ni siquiera es una UIP posible (infiltrado reticular, predominio subpleural y basal y ausencia de inconsistencias) ya que tiene varias "inconsistencias" (predominio del lóbulo superior, predominio peribroncovascular, quistes fuera de las áreas de panal). O sea que radiológicamente la calificaríamos como "inconsistente con UIP". En el nuevo paradigma del consenso 2011 que integra los datos de la TAC y la AP y acepta áreas de incertidumbre, aún con una biopsia de UIP, esta paciente apenas podría calificarse como "FPI probable".

La razón para inclinarnos hacia una NHS fue el antecedente exposicional (que luego buscando y consultando con una experta como Lilian Capone no parecía tan relevante), pero también ciertos hallazgos tomográficos. Las características de la TAC que mejor distinguen la NHS de la UIP son las áreas de baja atenuación y de disminución de la vascularización, los nódulos centrilobulares y la ausencia del predominio basal. Todas estas características estaban presentes en esta tomografía.

Es en estos casos donde el interrogatorio es el elemento más importante para el diagnóstico. Sin duda si esta paciente hubiera tenido mejor función pulmonar, los métodos invasivos de diagnóstico, básicamente el BAL con recuento diferencial de células, hubiera sido de mucha ayuda. La presencia de linfocitosis en el BAL (como fue mencionado) con un alto pretest clínico (por los antecedentes de exposición y/o las imágenes) hoy se considera suficiente para el diagnóstico de neumonitis por hipersensibilidad.

Es cierto que cuando se consideran por separado, ninguno de estos resultados ha probado ser suficientemente útil para el diagnóstico de NHS. Se acepta que 20% de radiografías de tórax son normales en los casos agudos y ya hemos relativizado el valor de las precipitinas en suero para definir un caso individual. La biopsia transbronquial es de utilidad limitada, aun cuando se encuentren granulomas.

Incluso la biopsia quirúrgica quizás no hubiera aportado muchos más datos, ya que muy probablemente en esta etapa de la enfermedad los hallazgos hubieran mostrado simplemente (como las imágenes) la extensa destrucción pulmonar sin dar marcas específicas del origen remoto del proceso.

Marco Solís: Si estamos orientados a neumonitis por hipersensibilidad tan avanzada como la de esta paciente, lo que se esperaría en la anatomía patológica son cambios fibróticos con panal de abeja, muchas veces indistinguibles de la UIP. Algunos pacientes pueden tener cambios más homogéneos sugestivos de NSIP fibrótica. Se cita la predominancia bronquiocéntrica de los cambios fibróticos, las células gigantes multinucleadas o algunos granulomas remanentes como los cambios que pueden sugerir que una UIP no típica en la histopatología pueda ser la fase terminal de una NHS. Recientemente se ha sugerido que se puede utilizar la cathepsin-K como un marcador inmunohistoquímico que detecta microgranulomas²⁰.

Con la evolución del cuadro clínico, quizás ya no importe encontrar la causa de esta patología porque esta paciente no tiene signos de reversibilidad pulmonar en la TAC y además tiene un criterio de pésimo pronóstico que es una CVF del 20% y oxigenoterapia crónica domiciliaria.

¿La tuberculosis puede actuar como un factor un confundidor? ¿O hay nexo en pacientes que tuvieron TBC y ahora están en contacto con algún agente ocupacional que puede exacerbar sus síntomas?

Lilian Capone: Evidentemente sí, en un parénquima previamente dañado, cualquier noxa que inhale el paciente será más perjudicial.

Silvia Quadrelli: Este es un buen ejemplo de las dificultades diagnósticas que presentan muchas enfermedades intersticiales a las que no se puede catalogar dentro de la clasificación tradicional. Existe actualmente una Task Force de la ERS-ATS (y de la que forman parte todos los “grandes nombres” de la enfermedad intersticial) que está trabajando en lo que sería una nueva clasificación de las neumonías intersticiales basada en su comportamiento clínico y dirigida a la toma de decisiones terapéuticas. Una orientación que Athol Wells proclama hace tiempo y a la que nosotros adherimos con bastante convicción. Esta nueva clasificación (que seguramente se publicará en pocos meses) habla de cinco categorías de NII basadas en su “comportamiento clínico” que va de predominantemente reversible hasta progresiva e irreversible a pesar del tratamiento*. Los objetivos de tratamiento irían entonces desde revertir la enfermedad (sobre todo removiendo una posible causa como el tabaco en la DIP o el antígeno en la NHS) hasta simplemente enlentecer la progresión. En pacientes como la que presentamos hoy, probablemente no sea relevante si se trata de una FPI, una NSIP fibrótica, una sarcoidosis terminal o una NHS residual avanzada. Es una enfermedad progresiva e irreversible que no cambiaría con el tratamiento farmacológico. Lamentablemente la paciente no era candidata a trasplante. Obviamente esto no significa que la paciente no tenía opciones que pudieran mejorar, aunque fuera parcialmente, su calidad de vida y facilitar el fin de la vida.

*esta nueva clasificación fue publicada finalmente en septiembre, después de la realización de este ateneo: Travis WD, Costabel U, Hansell DM, King TE Jr, Lynch DA, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;188:733-48.

A pesar de que no hay datos que demuestren ventaja de la oxigenoterapia para los pacientes con FPI (enfermedad de la cual solemos extrapolar las conclusiones a las otras NII avanzadas) la hipoxemia nocturna es común y puede tener un impacto desfavorable en la calidad de vida aún sin hipoxemia diurna. Esta paciente tenía hipoxemia diurna en reposo y recibió oxígeno. El manejo de la tos suele ser una de las principales dificultades en estos pacientes, dificulta el sueño y la alimentación y es un factor significativo que empeora la calidad de vida. La codeína y la morfina son antitusivos muy eficaces, aunque su uso no está avalado por estudios clínicos randomizados. Hay un solo estudio en 11 pacientes con FPI avanzada que sugiere que la morfina mejora la tos y la disnea. Nosotros la usamos regularmente y (como en esta paciente) cuando la logística familiar y administrativa permite la administración regular, hemos tenido buenos resultados sintomáticos.

Somos conscientes de que no hemos sido capaces de proveerle un cuidado paliativo eficaz, lo cual nos sucede con frecuencia y es nuestra gran deuda con muchos de los pacientes con neumonía intersticial avanzada. El cuidado paliativo apunta a mejorar la calidad de la vida de los pacientes y de sus familias que hacen frente a los problemas emocionales, familiares y sociales asociados a la enfermedad. Deberíamos poder individualizar las necesidades de cada paciente y familia y ser capaces de sostener el cuidado en el hogar en la fase en la que el paciente tendrá muchas dificultades para movilizarse. En esta paciente la discusión anticipada con ella y su familia acerca del tipo de cuidado que quería recibir y lo que podía esperar del mismo permitió evitar el uso de ARM (asociada a 100% de mortalidad en casi todos los estudios). En general esta planificación permite que los pacientes tomen decisiones sobre terapias que pretenden prolongar la vida con tiempo para considerar sus decisiones. El momento de discutir el tipo de cuidados y especialmente las directivas anticipadas no es la internación final, sino que el paciente y su familia deben ir madurando qué actitud querrán tomar ante la aparición de empeoramiento o complicaciones. En esta paciente fue posible manejar la tos y la disnea con opiáceos y discutir sus planes para el fin de la vida. La estructura de su sistema de salud y nuestras propias limitaciones no nos permitieron sin embargo, acompañarla como hubiéramos querido y debido en la etapa final domiciliaria de su

enfermedad. Es urgente que los sistemas de salud contemplen de manera más integral los cuidados paliativos para pacientes con enfermedades graves que amenazan la vida, lo cual no sólo significa un enorme bienestar para el paciente y su familia, sino también una indudable reducción de costos evitando internaciones y medidas terapéuticas probablemente fútiles.

Bibliografía

1. Martínez C, Monsó E, Quero A. Enfermedades pleuropulmonares asociadas con la inhalación de asbesto. Una patología emergente. *Arch Bronconeumol* 2004; 40 (4):166-77.
2. Isidro Montes I, Abu Shams K, Alday E, et al. Normativa sobre el asbesto y sus enfermedades pleuropulmonares. *Arch Bronconeumol* 2005; 41: 153-68.
3. Nardi A, Brillet PY, Letoumelin P et al. Stage IV sarcoidosis: comparison of survival with the general population and causes of death. *Eur Respir J* 2011; 38: 1368-1373.
4. Shorr AF, Helman DL, Davies DB, Nathan SD. Pulmonary hypertension in advanced sarcoidosis: epidemiology and clinical characteristics. *Eur Respir J* 2005; 25: 783-788.
5. Abehsera M, Valeyre D, Grenier P, Jaillot H, Battesti JP, Brauner MW. Sarcoidosis with pulmonary fibrosis: CT patterns and correlation with pulmonary function. *Am J Roentgenol* 2000; 174(6): 1751-1757.
6. Xaubet A, Ancochea J, Blanquer R, et al. Normativa Separ. Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades pulmonares intersticiales difusas. *Arch Bronconeumol* 2003; 39 (12): 580-600.
7. Raghu G, Collard HR, Egan JJ, et al. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Statement: Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Evidence-based Guidelines for Diagnosis and Management. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183: 788-824.
8. Guía sobre el Abordaje Inicial del Paciente con Enfermedad Difusa del Parénquima Pulmonar. Sección Patología Difusa y/o Intersticial, Asociación Argentina de Medicina Respiratoria. 2013.
9. Juretschke Moragues MA, Rodríguez Hermosa JL. Enfermedades ocupacionales. Monografías Neumomadrid 2008.
10. Churg A, Sin DD, Everett D, Brown K, Cool C. Pathologic patterns and survival in chronic hypersensitivity pneumonitis. *Am J Surg Pathol* 2009; 33 (12): 1765-70.
11. Selman M, Pardo A, King TE Jr. Hypersensitivity Pneumonitis. Insights in Diagnosis and Pathobiology. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 186(4): 314-324.
12. Sahin H, Brown KK, Curran-Everett D, Hale V, Cool CD, Vourlekis JS, Lynch DA. Chronic Hypersensitivity Pneumonitis: CT Features- Comparison with Pathologic Evidence of Fibrosis and Survival. *Radiology* 2007; 244(2): 591-598.
13. Goldberg A. Las condiciones de trabajo en los talleres textiles de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires: Factores de riesgo e impacto en la salud /Enfermedad de los trabajadores. SRT, 2011.
14. McL Niven R, Pickering CAC. Byssinosis: a review. *Thorax* 1996; 51: 632-637.
15. Wang XR, Eisen EA, Zhang HX, et al. Respiratory symptoms and cotton dust exposure; results of a 15 year follow up observation. *Occup Environ Med* 2003; 60 (12): 935-41.

16. Chavada V K. A cross-sectional and observational study to assess the health status of people engaged in the tailoring occupation in an urban slum of Mumbai, India. *Journal of Clinical and Diagnostic Research [serial online]* 2010; 4: 2495-2503.
17. Fernández Pérez ER, Swigris JJ, Forssén AV, et al. Identifying an Inciting Antigen is Associated with Improved Survival in Patients with Chronic Hypersensitivity Pneumonitis. *Chest* 2013; 144(5): 1644-1651.
18. Lacasse Y, Selman M, Costabel U, et al. Clinical Diagnosis of Hypersensitivity Pneumonitis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2003; 168(8): 952-958.
19. The BAL Cooperative Group Steering Committee. Bronchoalveolar lavage constituents in healthy individuals, idiopathic pulmonary fibrosis, and selected comparison groups. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141(5 pt 2): S169-S202.
20. Reghellin D, Poletti V, Tomassett S, et al. Cathepsin-K is a sensitive immunohistochemical marker for detection of micro-granulomas in hypersensitivity pneumonitis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2010; 27(1): 57-63.