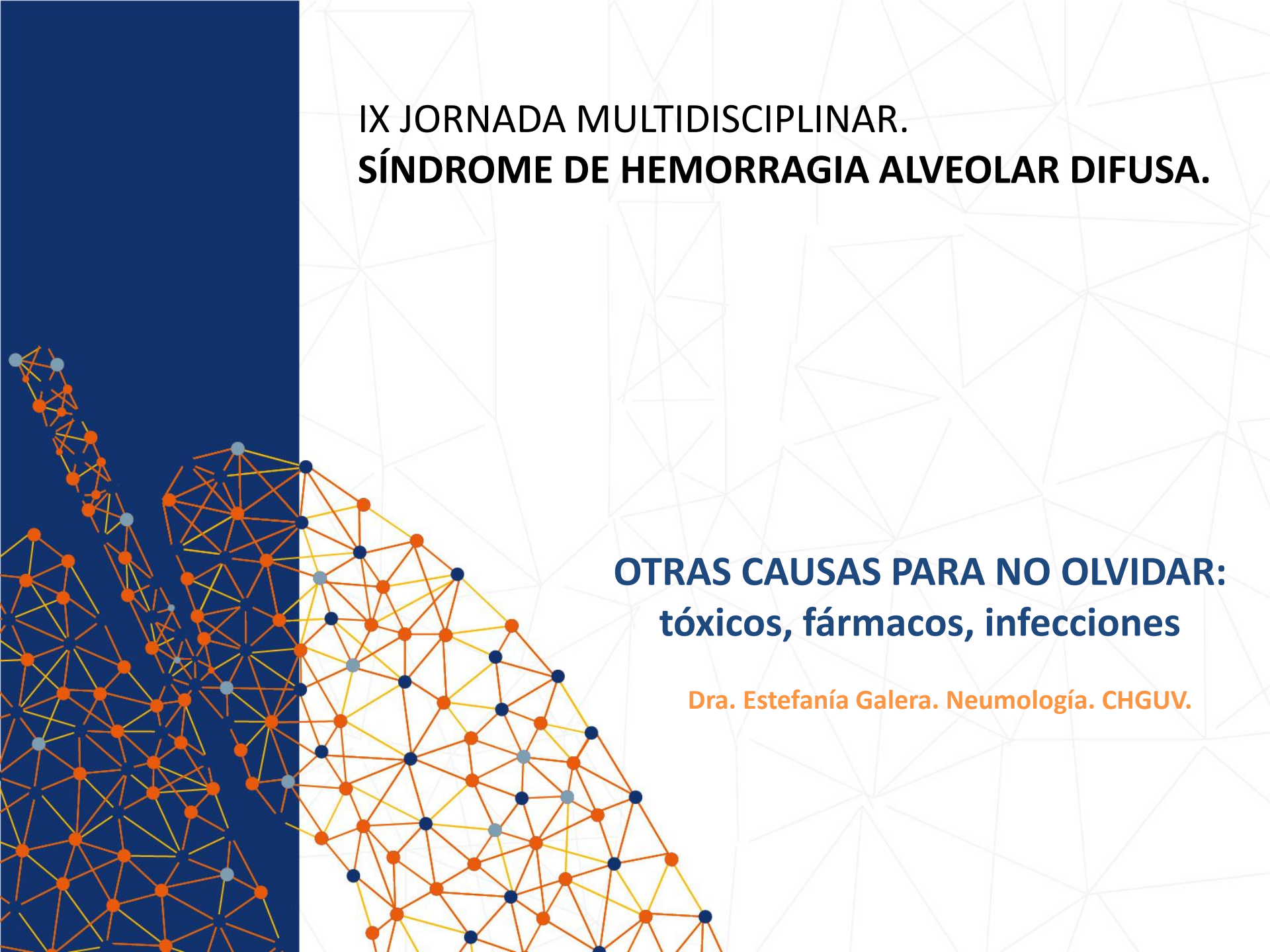




IX JORNADA MULTIDISCIPLINAR. SÍNDROME DE HEMORRAGIA ALVEOLAR DIFUSA.

**OTRAS CAUSAS PARA NO OLVIDAR:
tóxicos, fármacos, infecciones**

Dra. Estefanía Galera. Neumología. CHGUV.

Hemorragia Alveolar Difusa: Los Sospechosos Inusuales



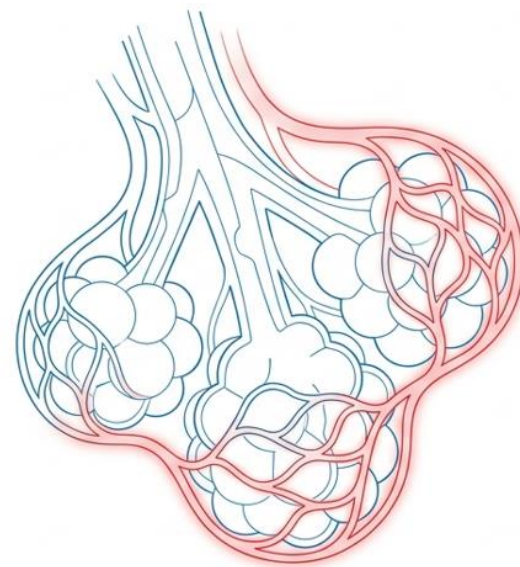
Tóxicos Inhalados



**Toxicidad por
Fármacos**



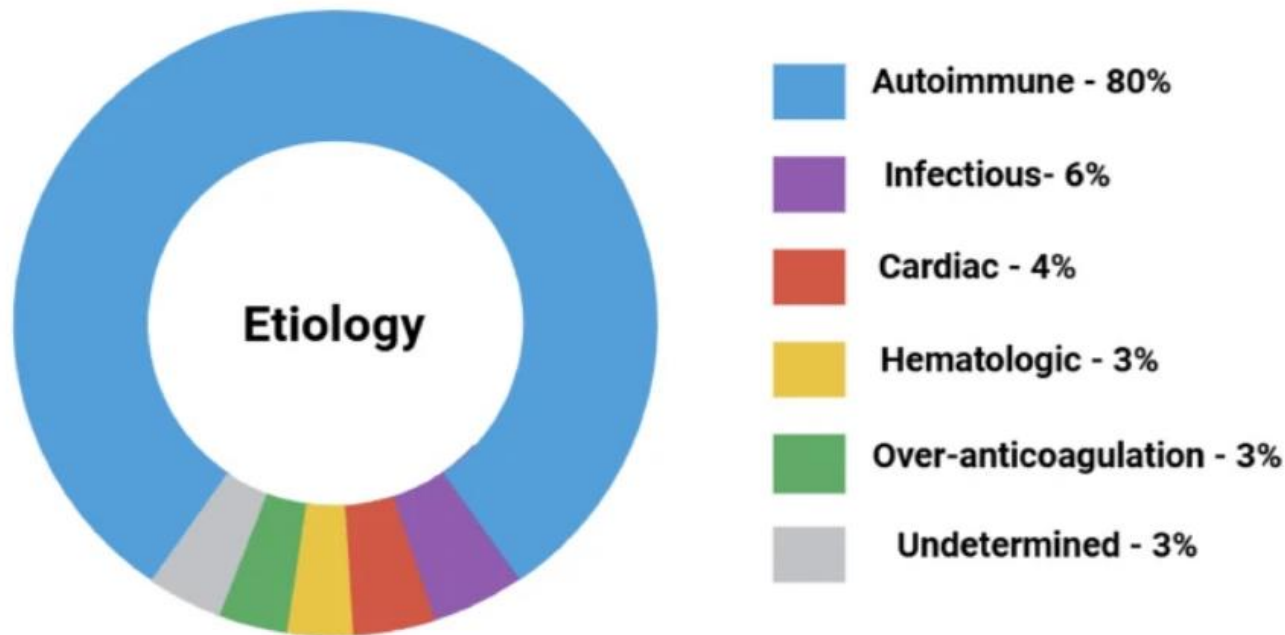
**Infecciones
Ocultas**



Hemorragia Alveolar Difusa (HAD)

- Infrecuente, grave y potencialmente mortal → **emergencia médica**

Distribución de las etiologías de la HAD



- ✓ Clínicamente indistinguible independientemente de su causa
- ✓ Asumir autoinmunidad retrasa tratamientos beneficiosos
- ✓ **Diagnóstico de exclusión**
- ✓ **Historia clínica exhaustiva** (exposición al tóxico, fármaco, etc) → Herramienta diagnóstica más potente

TÓXICOS

Inhalación involuntaria de sustancias químicas es una de las causas más infrecuentes de HAD

Epitelio Alveolar: Efecto tóxico directo de sustancias inhaladas (ej. disolventes, irritantes).

-> Resultado: **Daño Alveolar Difuso (DAD)**

Lecho Vascular Capilar: Vasoconstricción extrema o daño por presión.

-> Resultado: **Anoxia y fuga de sangre al espacio aéreo.**

Intersticio: Reacciones mediadas por inmunocomplejos (ej. Isocianatos).

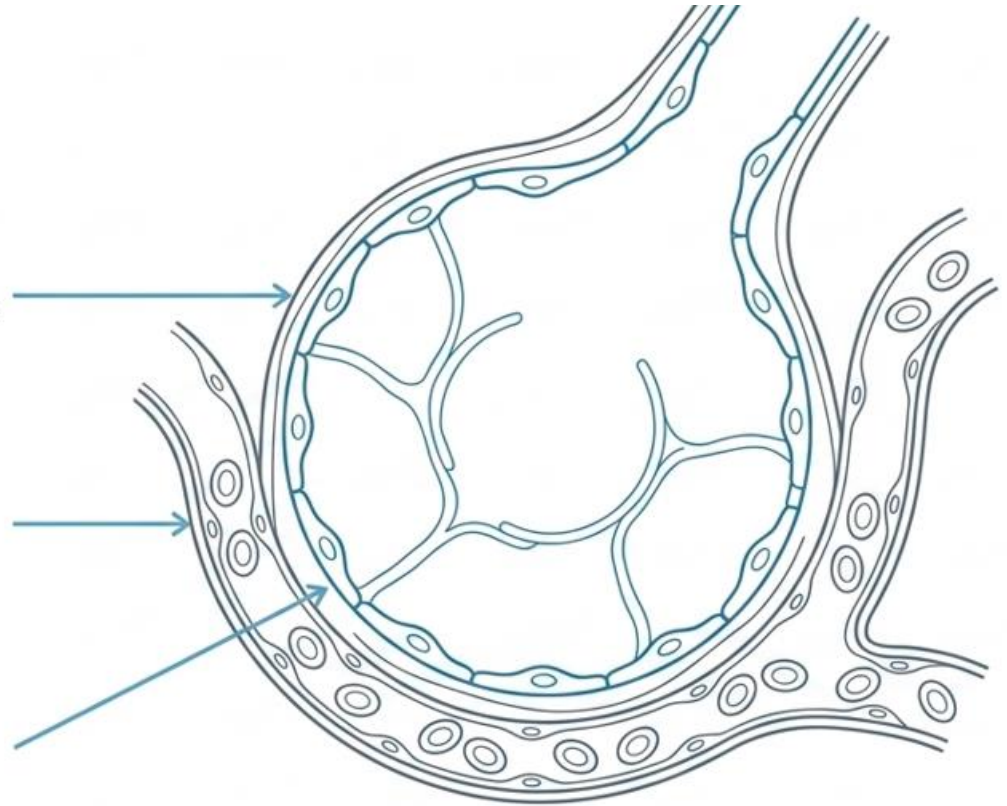


Tabla 1. Compuestos químicos inhalados causantes de hemorragia alveolar difusa

Tóxico	Manifestación clínica	Tratamiento	Evolución
Sevoflurano (gas halogenado) ⁷	Hemorragia alveolar difusa en posoperatorio tras anestesia Disnea	Ventilación mecánica no invasiva y 2 días de bolo de metilprednisolona (500 mg)	Curación
Ácido clorhídrico y gas cloro ⁸	Disminución de conciencia, disnea y hemoptisis	Presión positiva continua en la vía aérea (CPAP) y oxigenoterapia	Curación
Fentanilo ⁹	Disnea	Ventilación mecánica invasiva Antibiótico profiláctico	Curación
Inhalación de crack cocaína ¹⁰	Disnea, fiebre y hemoptisis	Tratamiento sintomático con albuterol, acetaminofén y codeína	Curación
Espray impermeabilizante a base de fluoropolímero ¹¹	Tos, fiebre y disnea	Observación y oxigenoterapia	Curación
Pintura en aerosol ¹²	Hemoptisis, disnea y dolor torácico pleurítico	Ceftriaxona y azitromicina 60 mg de metilprednisolona por vía intravenosa cada 8 h en pauta descendente	Curación
Hidrocarburos halogenados ¹³	Disnea, fiebre, dolor torácico y tos	Oxigenoterapia, ceftriaxona y azitromicina	Fallecimiento
Detergente en aerosol ¹⁴	Hemoptisis y disnea	Corticoides en pauta descendente	Curación
Nitrógeno puro al 100% ¹⁵	Desconocida	No	Fallecimiento (suicidio)

*Sevoflurano

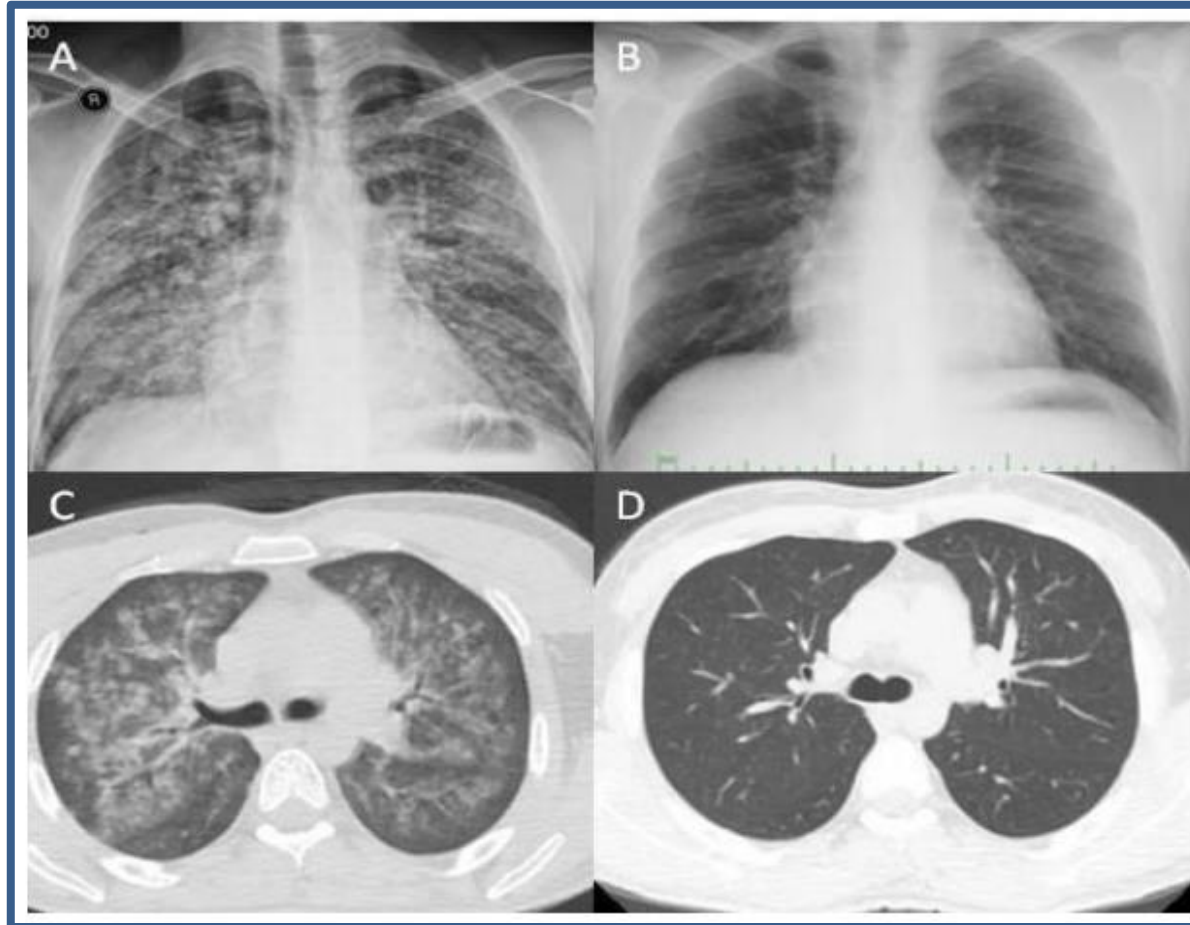
- Anestésico inhalado
- **Uso:** inducción y mantenimiento de la anestesia general
- Hemorragia alveolar en un pequeño número de casos

¿Cuándo sospechar?

**Hemorragia alveolar inmediatamente después de la cirugía
sin causa aparente**

- Mecanismo subyacente:
 - ✓ Gases volátiles liposolubles pueden aumentar la permeabilidad alveolar e incrementar el estrés oxidativo y la respuesta inflamatoria
 - ✓ Inhibe la función plaquetaria y reduce la agregación plaquetaria
 - ✓ En algunos casos reportados: podría deberse a la presión negativa del edema pulmonar + el sevoflurano
- Tto: VI/VNI y bolos de corticoides (500 mg)

- * Radiografía de tórax y TC que muestran infiltrados bilaterales en la presentación inicial (a, c)
- * Radiografía de tórax y TC 3 días después del pulso de esteroides (b, d)



*Ácido clorhídrico y gas cloro

- Potente irritante pulmonar
- Inhalación de gran cantidad puede ocasionar la muerte; pequeña cantidad pueden ser asintomáticos
- Fuentes de exposición:
 - ✓ Accidentes industriales o de transporte de productos químicos
 - ✓ Hogar
 - ✓ Piscinas
- Latencia hasta 10 horas.
- Síntomas pueden empeorar 48 horas después de la exposición
- Tratamiento:
 - presión positiva continua en la vía aérea + oxigenoterapia

* Alcohol etílico

- Líquido incoloro, inflamable, con múltiples aplicaciones como desinfectante y antiséptico
- Su combustión genera **monóxido de carbono** siendo la causa de lesión del tracto respiratorio



Síndrome de distrés respiratorio agudo

- Su efecto dependerá de:
 - ✓ Concentración del gas inhalado
 - ✓ Duración de la exposición
 - ✓ Condiciones de la exposición

* Isocianatos

- Sustancias químicas de bajo peso molecular altamente reactivas y volátiles
- Espumas de poliuretano, barnices, pinturas y plásticos **EXPOSICIÓN OCUPACIONAL**
- Principalmente: asma y/o hiperreactividad bronquial
- **Muy excepcional:** hemorragia alveolar
- Mecanismo preciso no está claro
- ❖ 2002 (ERS):
 - ✓ reacciones de hipersensibilidad en sujetos susceptibles a concentraciones muy bajas
 - ✓ hemorragia pulmonar potencialmente mortal a las pocas semanas
(alveolitis necrotizante mediada por inmunocomplejos)
- ❖ 1990:
 - ✓ término “neumonía hemorrágica inmunológica”
 - ✓ ac contra isocianato-albúmina sérica humana en el suero del trabajador, no se pudo descartar HAD por DAD (se proporcionó poca información sobre la exposición)

IMPORTANTE conocer las posibles manifestaciones y complicaciones
Tasas de abuso han alcanzado proporciones epidémicas
Métodos de consumo se han expandido



Cocaína (Crack / Base libre)

- **Timing:** A las pocas horas del consumo. Reversible al suspender.
- **Mecanismos:**
 1. **Vasoconstricción extrema** (Hipertrofia de capa media en 20%).
 2. **Toxicidad directa** (Macrófagos con pigmento férrico muy grueso).
 3. **Trombocitopenia** inducida.
- **Biopsia:** Patrón de **hemorragia sin capilaritis**.
- Se puede dar con exposición limitada y corta duración



Fentanilo / Opioides

- **Contexto:** **Sobredosis** (epidemia actual). Independiente de la vía (oral, nasal, IV, parche).
- **Mecanismos:**
 - **No es toxicidad directa.**
 - **Aumento del estrés mecánico** en la pared capilar pulmonar.
 - **Efecto de clase** (se ve también con heroína, morfina).

- Causas farmacológicas infrarrepresentadas
- Conocer la **ingesta actual** y **pasada** de medicamentos es **fundamental**

Los 3 Mecanismos de Daño

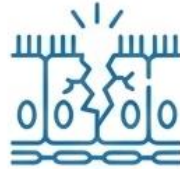
Histología más común: Capilaritis Pulmonar.



Pilar 1: Hipersensibilidad

Mecanismo: Reacción inmune idiosincrásica.

Culpables: Propiltiouracilo (PTU), Penicilamina, Montelukast (<0.01%), ATRA.



Pilar 2: Toxicidad Directa (DAD)

Mecanismo: Lesión epitelial y de membrana basal. **Nota:** Intersticio intacto, los eritrocitos inundan los alvéolos.

Culpables: Quimioterápicos, Amiodarona, Nitrofurantoína.
Mortalidad 50-100% (Quimio).



Pilar 3: Defectos de Coagulación

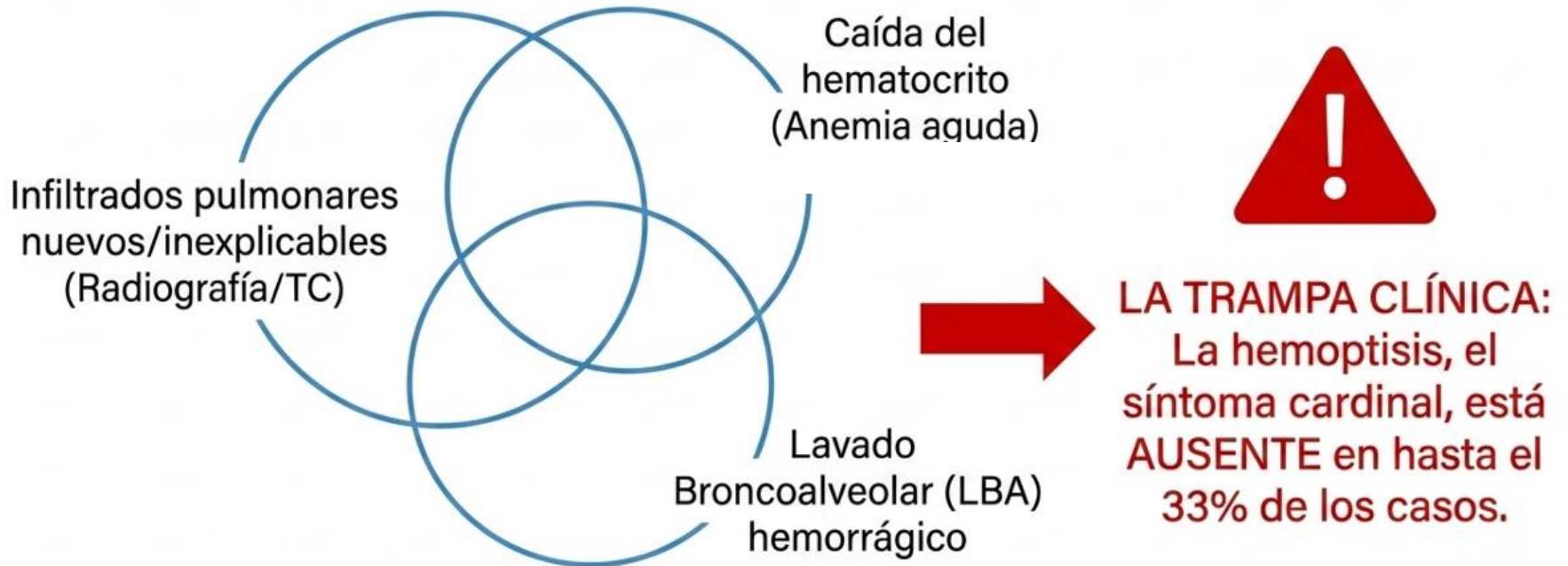
Mecanismo: Sangrado exagerado (a menudo asociado a ICC o neumonía subyacente).

Culpables: Warfarina (potenciada por estatinas/levofloxacino), Clopidogrel, Abciximab.

Cuadro clínico HAD por fármacos

❖ Presentación clínica:

- ✓ Aguda: produce insuficiencia respiratoria que requiere asistencia ventilatoria
- ✓ Subaguda y de progresión lenta



En estos pacientes silenciosos, el LBA seriado es la única confirmación.

Muy importante obtener el historial farmacológico de cualquier paciente con infiltrados pulmonares difusos

Rara vez se requiere biopsia pulmonar

Fármacos Específicos:

Fármaco	Cronología / Contexto	Hallazgo Diagnóstico o Complicación
Propiltiouracilo (PTU)	Tratamiento antitiroideo	Vasculitis de vasos pequeños. Test p-ANCA (MPO) positivo.
Ácido Transretinoico (ATRA)	2 a 21 días post-inicio (LMA)	Síndrome ATRA: Coincide con la recuperación de médula ósea. (NO suspender fármaco).
Mitomicina	4 a 8 meses post-ciclo	Síndrome Urémico Hemolítico (2-10%). Anemia, falla renal. EVITAR transfusiones de sangre.
Agentes Quimioterápicos	Preacondicionamiento TMO	DAD severo. Pronóstico muy desfavorable (50-100% mortalidad). LBA hemorrágico intenso.

Amiodarona

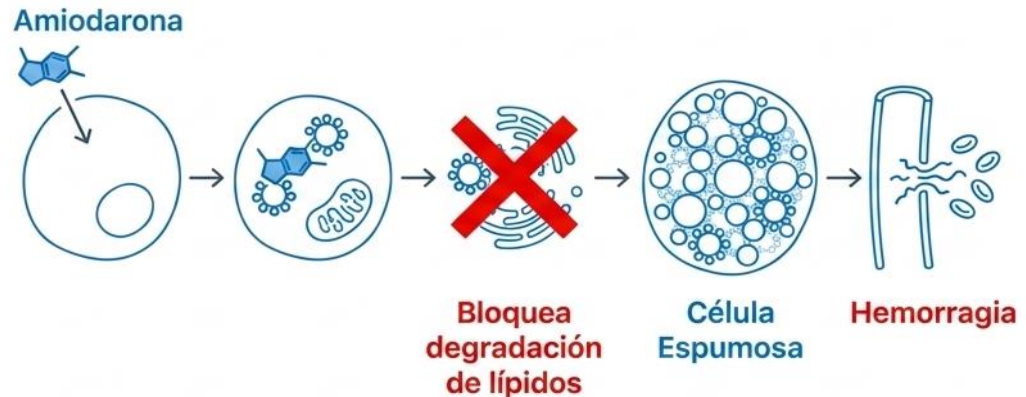
- Toxicidad pulmonar más común: neumonitis intersticial
- Hemorragia alveolar difusa: una de las manifestaciones más graves. Se reporta con poca frecuencia e infradiagnosticada (a veces solo sospechamos cuando tenemos BAL compatible)

El Efecto Amiodarona: Fosfolipidosis

Toxicidad celular latente simulando ICC o Neumonía.

- **Farmacocinética Letal:** Se acumula 100 a 500 veces más en el pulmón que en suero. Permanece hasta 1 año post-suspensión.

- **Diagnóstico:** LBA muestra macrófagos cargados de hemosiderina + Células Espumosas (reflejan exposición y toxicidad, no son patognomónicas pero sí indicativas).



Tratamiento de 1ª línea: Suspensión inmediata. Corticoides son el estándar aunque su valor es incierto.

Anticoagulantes, agentes trombolíticos o antiagregantes plaquetarios

- Prevalencia baja; sugieren que es probable que exista otra afección (ICC o neumonía)
- Por:
 - **anticoagulación excesiva** (monitorización inadecuada)
 - **dosificación incorrecta** por parte de los pacientes
 - **uso concomitante de medicamentos que potencian el efecto anticoagulante** (aspirina, paracetamol, levofloxacino, estatinas)
- Warfarina
- Inhibidores plaquetarios tras stents coronarios
 - ✓ Abciximab (inhibidor de las glicoproteínas plaquetarias IIb/III)
 - ✓ Clopidogrel (inhibidor de la agregación plaquetaria)

Presentación dramática
Diagnóstico erróneos (ICC)

- Intervención principal: suspender el fármaco. Si no suficiente: corticosteroides

Montelukast

- Antagonista de los receptores de leucotrienos
- Causa HAD a través de mecanismo de hipersensibilidad: capilaritis pulmonar y necrosis de la pared alveolar y capilar.
- Se ha descrito en el contexto del desarrollo de granulomatosis alérgica (<0,01%)
- Reacción adversa con baja prevalencia
- Escasos casos reportados

Bleomicina

- Efectos pulmonares meses después de finalizar el tratamiento.
- Uso altas concentraciones de oxígeno durante una cirugía no relacionada en un paciente que fue tratado previamente con bleomicina puede provocar un síndrome pulmonar agudo años después de la exposición inicial al fármaco.

Igual para miomicina

Figura 1 Tomografía simple de tórax, ventana pulmón con corte axial tres semanas previas al inicio de síntomas (A) y una semana previa de inicio de montelukast (B). Enfisema centrolobulillar más evidente en el lóbulo superior derecho, sin otros hallazgos

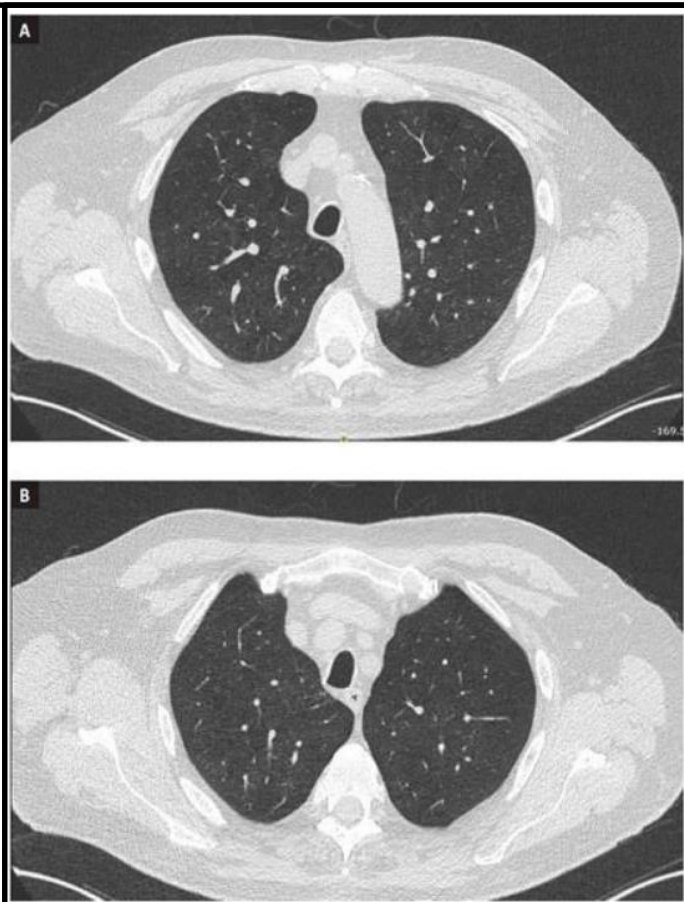
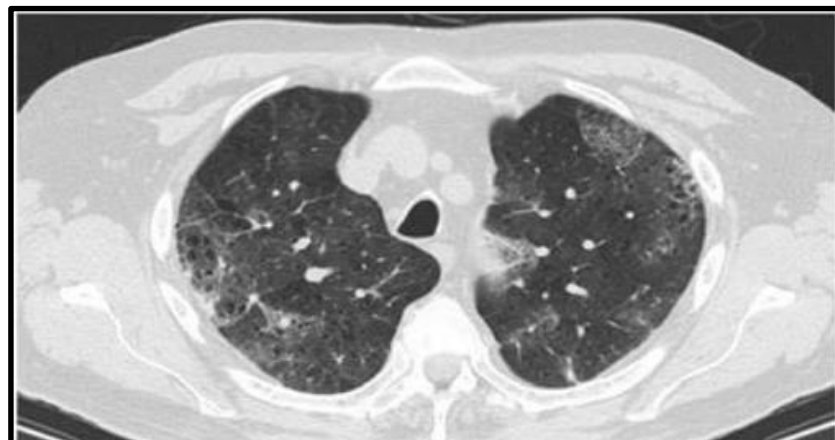
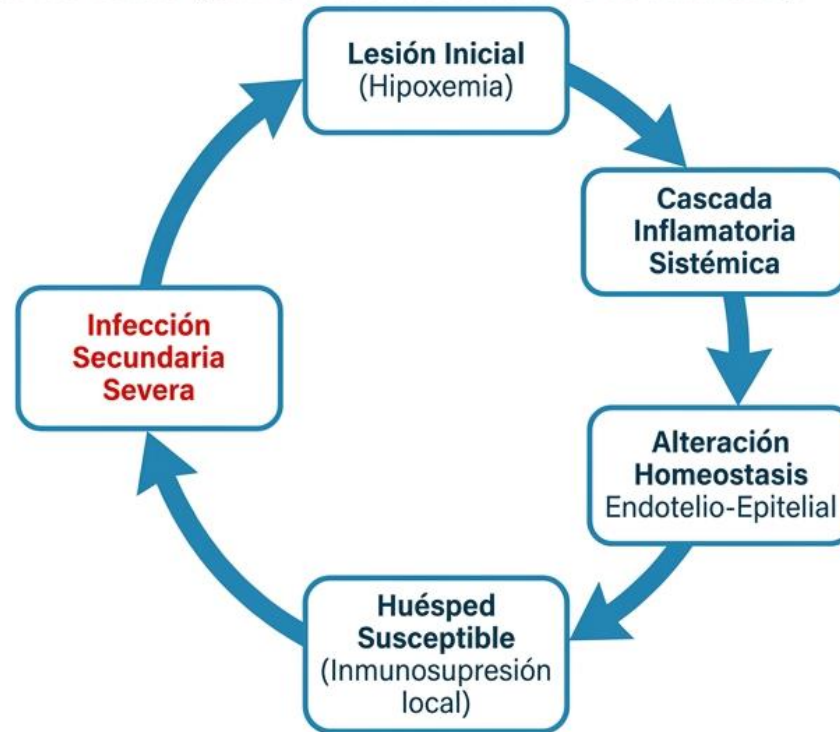


Figura 2 TC tórax dos semanas posterior al inicio de montelukast. Patrón de «vidrio esmerilado» de predominio en LLSS y cambios por enfisema centrolobulillar



INFECCIONES

Presentes en hasta el 60% de los casos (como desencadenante o secundaria).



*Manda siempre muestras de LBA para bacterias, micobacterias, hongos y virus.
Las implicaciones terapéuticas cambian drásticamente.*

El Terreno Infeccioso: Diferenciación por Huésped

Huésped Inmunodeprimido



- **Virus:** Citomegalovirus (CMV), Adenovirus.
- **Hongos:** Aspergillus (forma angioinvasiva), *Scedosporium prolificans* (crítico en pacientes hematológicos).
- **Bacterias/Parásitos:** Mycoplasma, Legionella, Strongyloides.

Huésped Inmunocompetente



- **Virus:** Influenza A (H1N1), Dengue (1.4% casos hemoptisis), Hantavirus.
- **Bacterias:** Leptospirosis, Staphylococcus aureus (PVL).
- **Otros:** Malaria, Tuberculosis (rara causa de HAD pura).

Cronograma de Leptospirosis (Neumonitis Hemorrágica)

Zoonosis por contacto con agua/orina animal. Daño vascular mediado por toxinas (Vasculitis de capilares).

Exposición: Zonas tropicales, agricultura, ciclismo de montaña, aguas estancadas.

Latencia (1-9 días): Invasión silenciosa.

Daño Capilar: Depósito de IgA, IgG, IgM en superficie alveolar -> Vasculitis de vasos pequeños.

Presentación Crítica (5-15%): Síndrome de Weil (falla hepato-renal) o Síndrome de Hemorragia Pulmonar Grave (SHPG).

Diagnóstico:

- 1) Hallazgos clínicos
- 2) Antecedentes de exposición directa o indirecta a animales infectados en áreas endémicas
- 3) Pruebas serológicas positivas.

Tratamiento:

- 1) Soporte respiratorio y antibióticos.
- 2) Algunos estudios: éxito con agentes hemostáticos (desmopresina y factor VII activado recombinante)

3 Patrones Radiológicos:

1. Copos de nieve (nódulos pequeños).
2. Consolidaciones confluentes masivas.
3. Vidrio deslustrado difuso (hemorragia en resolución).

* Suelen acompañar a los síntomas pulmonares, pero pueden presentarse sin ellos

Figura 1. Rx PA tórax obtenida el 3er día de hospitalización

Figura 2. Rx AP tórax obtenida tras la intubación en la mañana del 4º día de hospitalización



Figura 1

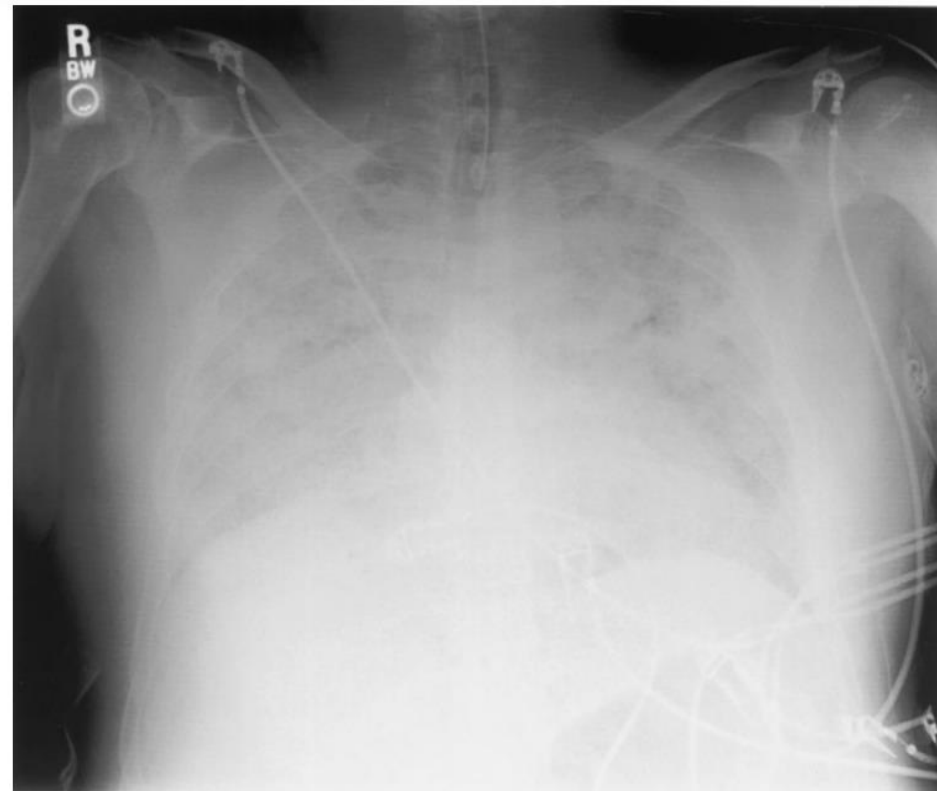


Figura 2

Neumonías Hemorrágicas Letales



Staphylococcus aureus (Post-Influenza)

- **Contexto:** Cuadro abrupto post-viral, ancianos, esputo purulento, dolor pleurítico.
- **La Clave:** Cepas MSSA/MRSA productoras de Leucocidina de Panton-Valentine (PVL) causan neumonía hemorrágica necrótica bilateral.

Mortalidad del 50% al 61% en cepas PVL+.
Hemoptisis franca en >30%.



Hantavirus (Exposición a Roedores)

- **Patogenia:** La respuesta inmune al virus aumenta la permeabilidad capilar (no hay daño alveolar directo, la alteración es funcional).
- **Imágenes:** Edema intersticial central/bibasal, vidrio deslustrado, septos engrosados. Carece del patrón periférico del SDRA.

**** Síndrome pulmonar por hantavirus (SPH)**

- ✓ alta letalidad
- ✓ Presentación clínica: dificultad respiratoria por edema no cardiogénico y hemorragia alveolar

OTROS:

INFLUENZA A (H1N1)

- Es el serotipo más estrechamente relacionado con HAD
- Complicación grave en pacientes con influenza A (H1N1) con o sin otros FR
- La mayoría son series de autopsias.

Hallazgo patológico → **DAD + edema pulmonar**

Diversos grados de hemorragia pulmonar aguda

DENGUE

- HAD rara.
- Hemoptisis: 1,4 %
- Proceso multifactorial: anomalías cascada de coagulación, trombocitopenia, disfunción plaquetaria, CID y defectos vasculares.
- Se postula que el aumento de la permeabilidad vascular está mediado por liberación de histamina

Algoritmo de Acción Frente a DAH No Autoinmune

Paso 1: **SOSPECHAR**. Infiltrados + Caída de Hct (incluso sin hemoptisis visible).

Paso 2: **IDENTIFICAR**. Historia clínica ¿Quimio reciente?
¿Viaje al trópico? ¿Drogas IV/inhaladas? ¿Cirugía con Sevoflurano?

Paso 3: **INTERVENIR (La cura sencilla)**. Suspender fármaco sospechoso (Amiodarona, PTU) o revertir anticoagulación inmediata.

Paso 4: **SOPORTAR**. Corticoides sistémicos (alta dosis empírica general), VMNI/Invasiva aguda, evitar transfusiones si hay sospecha de Mitomicina.

El reconocimiento temprano y la retirada del agente causal es la intervención de mayor impacto en la supervivencia.

CONCLUSIONES



Piensa fuera del 80%: Las infecciones, tóxicos y fármacos son causas subestimadas, pero letales, de Hemorragia Alveolar Difusa.



El Tratamiento es el Diagnóstico: Corregir un defecto de coagulación o suspender un fármaco a tiempo revierte una insuficiencia respiratoria fatal.



LBA Obligatorio: Cultivos exhaustivos (virus, hongos, bacterias) dictan un tratamiento empírico temprano que, combinado con soporte y corticoides, transforma la supervivencia.



MUCHAS GRACIAS