



Investigación original

Síndrome pulmón-riñón: serie de casos del Hospital Universitario San Ignacio



Juan Pablo Córdoba^{a,*}, Camilo González^b, Manuel Huérfano^c, Fernando Vela^c y Patricia Rodríguez^d

^a Programa de hemodiálisis y aféresis, Hospital Universitario San Ignacio, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia

^b Programa de nefrología crítica, Hospital Universitario San Ignacio, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia

^c Unidad de Nefrología, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia

^d Programa de diálisis peritoneal, Hospital Universitario San Ignacio, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 16 de julio de 2014

Aceptado el 17 de febrero de 2015

On-line el 16 de marzo de 2015

Palabras clave:

Glomerulonefritis rápidamente progresiva con hemorragia alveolar
Vasculitis asociada a anticuerpos citoplasmáticos antineutrófilos
Plasmaféresis
Intercambio plasmático

R E S U M E N

Introducción: El síndrome pulmón-riñón (SPR) se define como la presencia de hemorragia alveolar y glomerulonefritis rápidamente progresiva. Fue descrito, inicialmente, como síndrome antimembrana basal glomerular, aunque existen otros mecanismos más frecuentes implicados en la lesión, tales como vasculitis ANCA (anticitoplasma de neutrófilo), lupus eritematoso sistémico, síndrome antifosfolípido, crioglobulinemia y microangiopatía trombótica.

Objetivo: Describir la experiencia de nuestro centro en el manejo de pacientes con SPR, analizar las variables demográficas, clínicas y sus desenlaces.

Métodos: Se revisaron las bases de datos de la Unidad de Nefrología y la historia clínica electrónica SAHI del Hospital Universitario San Ignacio.

Resultados: Se identificaron un total de 14 pacientes que presentaron SPR, entre enero de 2009 y agosto de 2011, todos, inicialmente, manejados en la unidad de cuidado intensivo del hospital, con un promedio de edad de 44 años y 57% de sexo femenino. El diagnóstico más frecuente fue vasculitis ANCA positivo en 8 pacientes, lupus en 4, un caso de crioglobulinemia y uno de microangiopatía trombótica. La mayoría recibió tratamiento con corticosteroides, ciclofosfamida y plasmaféresis. La mortalidad fue de 66%.

Conclusiones: Presentamos los resultados de 14 pacientes con SPR en nuestro centro. La causa más frecuente fue vasculitis ANCA. Su presentación suele ser agresiva y el tratamiento incluye uso de esteroides, ciclofosfamida y plasmaféresis.

© 2014 Asociación Colombiana de Reumatología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jp.cordoba@hotmail.com (J.P. Córdoba).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rcreu.2015.02.005>

0121-8123/© 2014 Asociación Colombiana de Reumatología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Pulmonary - renal syndrome: case series Hospital Universitario San Ignacio

A B S T R A C T

Keywords:

Rapidly progressive glomerulonephritis with pulmonary hemorrhage
Anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis
Plasmapheresis
Plasma exchange therapy

Introduction: Pulmonary-renal syndrome (PRS) is defined as the presence of alveolar hemorrhage and rapidly progressive glomerulonephritis. It was initially described as glomerular basement membrane syndrome, although other more common causes and mechanisms are involved such as, anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis (ANCA), systemic lupus erythematosus, antiphospholipid syndrome, cryoglobulinemia, and thrombotic microangiopathy.

Objective: To describe the experience in the treatment of patients with PRS in our center and analyze the demographic, clinical variables, and outcomes.

Methods: The databases of the Nephrology Unit and the electronic medical records of the hospital were reviewed, and a total of 14 patients with PRS between January 2009 and August 2011 were identified.

Results: A total of 14 cases managed in the intensive care unit of the hospital were analyzed, of which 57% were woman and the mean age was 44 years. The most frequent diagnosis was positive ANCA vasculitis in 8 patients, lupus in 4, one case of cryoglobulinemia, and other with thrombotic microangiopathy. Most of them were treated with corticosteroids and cyclophosphamide, with 10 patients also receiving plasmapheresis. The overall mortality was 66%.

Conclusions: The results of 14 patients with PRS in our center are presented. The most common cause of this was positive ANCA vasculitis. It is an aggressive disease and its treatment included the use of steroids, cyclophosphamide and plasmapheresis.

© 2014 Asociación Colombiana de Reumatología. Published by Elsevier España, S.L.U.

All rights reserved.

Introducción

El síndrome pulmón-riñón (SPR) fue descrito, por primera vez, por Goodpasture en 1919¹. Este síndrome se caracteriza por la combinación de hemorragia alveolar difusa y glomerulonefritis rápidamente progresiva, se trata de una patología poco frecuente que tiene mal pronóstico y una alta mortalidad que varía según la etiología². Aunque esta patología, inicialmente, se describió asociada a anticuerpos contra la membrana basal glomerular, existen muchas otras patologías que se pueden manifestar de esta manera y que, tal vez, son más frecuentes en nuestro medio^{3,4}.

Las patologías que se pueden presentar como un SPR comprenden 4 grupos; las asociadas a anticuerpos antimembrana basal (síndrome de Goodpasture), vasculitis sistémicas (granulomatosis con poliangiitis, poliangiitis microscópica, granulomatosis eosinofílica con poliangiitis y vasculitis anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo -ANCA- positivo idiopático), enfermedades autoinmunes (lupus eritematoso sistémico [LES], esclerosis sistémica, artritis reumatoide, crioglobulinemia, enfermedad mixta del tejido conectivo), y microangiopatía trombótica (infecciones, neoplasias, púrpura trombocitopénica trombótica y síndrome antifosfolípido catastrófico)⁵.

Existen algunas series de casos en la literatura, como las de Pourrat et al.⁶ y la de Gallagher et al.⁷, que reportaron 33 y 14 pacientes con SPR, respectivamente. En ambos estudios encontraron que la etiología más frecuente fue vasculitis sistémica ANCA positivos. En esta última serie la mortalidad al

primer mes fue de 36% y al año de 50%, con necesidad de diálisis crónica de 22% a 3 meses de seguimiento. En Colombia se describió una serie de 7 casos de hemorragia alveolar difusa de una población de 122 pacientes con LES, de los cuales 4 presentaron glomerulonefritis y un paciente falleció. No hay datos adicionales publicados hasta el 2013⁸.

Este estudio tiene como objetivo describir las características epidemiológicas, la etiología y el tratamiento recibido en un grupo de pacientes con diagnóstico de SPR en un solo centro universitario en Bogotá, Colombia.

Materiales y métodos

Se revisaron las bases de datos de la unidad de nefrología y la historia clínica electrónica del Hospital Universitario San Ignacio (sistema de administración hospitalario integral - SAHI®), los criterios de inclusión fueron la presencia de hemorragia alveolar difusa asociada a glomerulonefritis rápidamente progresiva. La hemorragia alveolar fue definida como la presencia de clínica (disnea o tos, o hemoptisis) asociada a la aparición de nuevos infiltrados de ocupación alveolar en la radiografía de tórax, anemia más de 1 g en 72 horas y la presencia de más de 20% de hemosiderófagos en la citología del lavado broncoalveolar. La glomerulonefritis rápidamente progresiva se definió como la elevación progresiva y sostenida de creatinina, en un plazo no mayor a 3 meses y sin causa evidente que lo explique, con la presencia de sedimento activo en orina (hematuria, cilindros, piuria sin bacteriuria, entre otros).

Tabla 1 – Características demográficas y clínicas

Variables	Grupo de estudio N 14 (%)
Edad	44,6 años (16-70)
Mujeres	8 (58%)
Hombres	6 (42%)
Hemoglobina al ingreso	8,0 g (6-12,4)
PaFIO ₂ al ingreso	202 (65-357)
Creatinina al ingreso	6,16 mg/dL (1,58-18,39)
LRA RIFLE F	9 (64%)
Presión arterial sistólica	145,6 (90-180) mmHg
Presión arterial diastólica	80,5 (40-100) mmHg
Requerimiento de hemodiálisis aguda	7 de 11 (63%)
Soporte ventilatorio	12 (85%)
Mortalidad	8 (66,6%)
Creatinina egreso sin diálisis	1,3 mg/dl (0,33-2,07)
Dependencia de diálisis, vivo	1 (14%)
Sobrevivida a 6 meses y libre de diálisis si la necesitó	4 de 7(57%)

LRA: lesión renal aguda; PaFIO₂: relación presión arterial de oxígeno con fracción inspirada de oxígeno; RIFLE: risk injury failure loss end: clasificación ADQI (Acute Dialysis Quality Initiative) 2004 de lesión renal aguda.

Se realizó el análisis descriptivo con medidas de tendencia central y rangos para las variables continuas y cálculo de frecuencias para las variables categóricas, el seguimiento de los pacientes se realizó por historia clínica.

Resultados

Entre enero de 2009 y agosto de 2011 se encontraron 14 pacientes que cumplían los criterios diagnósticos de SPR anotados, se incluyeron 3 pacientes que venían crónicamente en diálisis por glomerulonefritis rápidamente progresiva y que se hospitalizaron por hemorragia alveolar, en un plazo no mayor a un año de ingreso en diálisis. La media de edad fue 44,6 años (16-70), 8 (57%) pacientes eran de sexo femenino. El diagnóstico más frecuente fue vasculitis ANCA positivo en 8 (57%) pacientes, de estos hubo 5 pacientes (35,7%) que fueron clasificados según las manifestaciones clínicas y el patrón de ANCA como poliangeítis microscópica y el resto como granulomatosis con poliangeítis (enfermedad de Wegener), (21,4%), seguido de LES en 4 pacientes (28%) uno de estos con síndrome antifosfolípido catastrófico secundario, un paciente con púrpura trombótica trombocitopénica y uno con crioglobulinemia asociada a síndrome de Sjögren; no se describió ningún caso de síndrome antimembrana basal glomerular. Con relación a comorbilidad relevante, un paciente tenía leucemia/linfoma linfóide crónica que no requirió manejo oncológico y fallece durante recaída de hemorragia alveolar bajo diagnóstico de poliangeítis microscópica. Las variables demográficas y presentación clínica se describen en la tabla 1.

El promedio de hemoglobina de ingreso fue de 8,0 g/dL con PaFIO₂ de 202, creatinina de 6,16 mg/dL, con un rango entre 1,58 y 18,39 mg/dL, el promedio de depuración de creatinina calculado por MDRD4 (Modification of Diet in Renal Disease 4) fue de 22,38 mL/min/1,73m², sin incluir los 3 pacientes con ERC en diálisis, el 64% fue clasificado como lesión renal aguda

RIFLE (por sus siglas en inglés, Risk, Injury and Failure; and Loss; and End-stage kidney disease) F (Failure) y requirieron soporte con diálisis 7 (63%) pacientes excluyendo, igualmente, los pacientes con enfermedad renal crónica en terapia de reemplazo renal.

Todos los pacientes se manejaron en unidad de cuidado intensivo, el promedio de tiempo de hospitalización fue de 28,7 días en total, de estos, 17 días en unidad de cuidado intensivo; 12 (85%) necesitaron de ventilación mecánica por un promedio de 13 días, uno requiere de traqueostomía para liberación de ventilación mecánica, 11 necesitaron soporte inotrópico o vasodilatador, y 13 necesitaron transfusiones de glóbulos rojos empacados (GRE), con un promedio de 5,5 unidades durante toda la hospitalización. La complicación intrahospitalaria más frecuente fue algún tipo de infección en 10 (71%) pacientes, la cual fue severa en 6 pacientes y se presentó una complicación hemorrágica a nivel retroperitoneal.

Con relación a las manifestaciones renales adicionales al deterioro de la filtración glomerular, de los 13 pacientes que pudieron recolectar la orina todos presentaron hematuria y algún grado de proteinuria, solo se cuantificó la proteinuria de 24 horas en 6 pacientes, con un promedio de 3,5 g en 24 horas y un rango de 740 mg a 6,7 g. En los estudios serológicos se encontró una positividad de ANCA en 8 pacientes, pANCA en 5 pacientes, cANCA en 3 pacientes. Los anticuerpos anti-nucleares fueron positivos significativamente en 3 pacientes, anti-DNAs (doble cadena) en 2 pacientes y uno con crioglobulinas positivo. El complemento se demostró consumido en 4 pacientes, 3 pacientes con diagnóstico final de LES y uno con diagnóstico final de crioglobulinemia.

La documentación por histopatología se realizó en 12 pacientes, hubo 2 casos a los que no se les hizo biopsia por contraindicación o por muerte antes de poderse realizar el estudio. De estos se realizaron 6 biopsias renales, 10 fibrobronoscopias con lavado broncoalveolar y una biopsia pulmonar. El hallazgo histológico más frecuente en el riñón fue glomerulonefritis rápidamente progresiva, uno con cronicidad avanzada y el resto clasificada como paucimune. El lavado broncoalveolar fue compatible con hemorragia alveolar en los 10 pacientes y la biopsia pulmonar mostró hemorragia alveolar por capilaritis y trombos.

Revisando el tratamiento ofrecido, 13 pacientes fueron manejados con corticosteroides intravenosos en altas dosis seguidos de prednisolona a 1 mg/kg/día en destete progresivo, uno con prednisolona oral desde el ingreso y 8 pacientes recibieron bolos de ciclofosfamida intravenosa, con una media de aplicación de 500 mg para la primera dosis, solo 2 pacientes con diagnóstico de vasculitis ANCA positivo completaron 6 dosis de citostático. Además, 10 pacientes se manejaron con plasmáferesis por técnica de filtración transmembrana con una media de 5,5 sesiones en 15 días. De estos 10 pacientes, 4 tenían vasculitis ANCA positivo, 4 LES, uno presentó PTT y uno crioglobulinemia.

La mortalidad fue del 66% (8 pacientes) 5 pacientes murieron por infección severa, uno por complicación hemorrágica espontánea en retroperitoneo, uno por hemorragia intracerebral y uno por el curso de la enfermedad, presentando refractariedad a las opciones terapéuticas ofrecidas (esteroide, ciclofosfamida, rituximab, plasmáferesis). El tratamiento recibido según la etiología se expone en la tabla 2.

Tabla 2 – Etiología y tratamiento recibido

Diagnóstico	Número de pacientes (%)	Tratamiento - número pacientes		
		Ciclofosfamida	Corticosteroides	Plasmaféresis
Poliangeítis microscópica	5 (35,7%)	4	5	4
Granulomatosis con poliangéitis (Wegener)	3 (21,4%)	1	2	0
LES	3 (21,4%)	2	3	3
PTT	1 (7%)	0	1	1
SAF asociado a LES	1 (7%)	1	1	1
Crioglobulinemia	1 (7%)	0	1	1

LES: lupus eritematoso sistémico; PTT: púrpura trombocitopénica trombótica; SAF: síndrome antifosfolípido catastrófico.

La recaída de la enfermedad se documentó en 7 pacientes, 6 a nivel pulmonar con hemorragia alveolar y uno a nivel renal. Dos de los 3 pacientes que venían en diálisis fallecen. Solo 4 pacientes de los 7 que necesitaron diálisis aguda sobrevivieron a 6 meses y uno de estos quedó crónicamente en diálisis a pesar de la terapia ofrecida con corticosteroides, ciclofosfamida y plasmaféresis. La creatinina, al final del tratamiento en los sobrevivientes sin diálisis, en promedio fue de 1,3 mg/dL, para una filtración glomerular calculada por CKD EPI de 68,8 mL/min/1,73m² en promedio.

Discusión

El SPR ocasiona alta morbimortalidad y es difícil predecir cuál será la evolución del paciente. La poliangeítis microscópica y la granulomatosis con poliangéitis (enfermedad de Wegener) se constituyen en las principales causas de hemorragia alveolar en nuestro centro; en el estudio se encontró que la vasculitis ANCA positivo secundaria a poliangeítis microscópica, seguida de granulomatosis con poliangéitis y el LES fueron las principales causas de hemorragia alveolar, de estos hubo un paciente que presentó concomitantemente síndrome antifosfolípido catastrófico, datos similares a lo reportado en otras series de casos⁷.

El compromiso de la tasa de filtración glomerular se correlaciona con los hallazgos histopatológicos de la biopsia renal, el pronóstico suele ser peor en presencia de esclerosis glomerular o medialunas fibróticas. La mortalidad a 28 días es del 50% en pacientes manejados en unidad de cuidados intensivos por vasculitis y compromiso pulmonar, similar a los datos de nuestra serie⁹⁻¹¹.

Ocho pacientes recibieron bolos de ciclofosfamida por vía intravenosa y no oral, por sus mayores efectos secundarios como la leucopenia e infecciones¹². El tratamiento tardío empeora el pronóstico y la mayoría de los estudios demuestran que la principal causa de muerte en estos pacientes es debida a infección¹⁰. Según la etiología del SPR, en nuestra institución hasta el 70% requiere de manejo con plasmaféresis para lograr el objetivo, situación que también se presenta a escala mundial¹³. La eficacia de la plasmaféresis es superior cuando se usan corticoides y resulta poco útil cuando el compromiso renal inicial, desde el punto de vista histopatológico, es muy avanzado. La lesión renal aguda y el requerimiento de terapia de soporte renal fue muy alto, con una frecuencia de 63%, similar al descrito en otras series de casos (70%)¹⁰.

El 85% de los pacientes analizados requirió, en promedio, 28,7 días de manejo en la unidad de cuidados intensivos y la principal causa de mortalidad fue la infección, situación similar a lo encontrado en otros estudios, como se describió previamente. De los 3 pacientes en diálisis, 2 fallecieron durante el episodio de recaída. La recaída pulmonar es bastante frecuente a pesar de instaurar tratamientos más agresivos, en nuestra serie ocurrió en el 43% de los pacientes.

Por tratarse de una serie de casos retrospectiva no se puede hacer análisis de asociación ni estimación de frecuencias poblacionales, lo cual se considera una limitante del presente estudio. Sin embargo, por lo limitado de la información, en nuestro medio, esta serie de casos nos brinda información útil de nuestro centro. Lo anterior debe motivar la realización de estudios de cohortes nacionales multicéntricos que nos permitan entender mejor nuestra epidemiología local.

Conclusión

Se documentaron 14 casos de SPR, la causa más frecuente en esta serie fue vasculitis ANCA positivo (57%), seguida de LES. Dentro de las vasculitis ANCA positivo, el diagnóstico más común fue la poliangeítis microscópica. Su presentación suele ser agresiva, requiriendo manejo en unidad de cuidado intensivo, presentando una alta morbimortalidad y necesidad de estancia hospitalaria prolongada, 28,7 días promedio en nuestra serie. Un porcentaje alto de pacientes en nuestro estudio requiere soporte ventilatorio (85%), vasoactivo (79%) y necesidad de terapia de reemplazo renal aguda (64%). En nuestra institución, según su etiología hasta el 70% requiere manejo con plasmaféresis. La complicación más frecuente es la sobreinfección nosocomial. Nuestros resultados no difieren de los resultados evidenciados en otras series de casos internacionales.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Financiación

No hay fuentes de financiación.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Goodpasture EW. The significance of certain pulmonary lesions in relation to the aetiology of pneumonia. *Am J Med Sci.* 1919;158:863-70.
2. Bench-to-bedside review: Pulmonary-renal syndromes an update for the intensivist. *Critical Care.* 2007;11:213.
3. Jayne DR. Pulmonary-renal syndrome. *Semin Respir Crit Care Med.* 1998;19:69-77.
4. Lauque D, Cadranel J, Lazor R, Pourrat J, Ronco P, Guillevin L, et al. Microscopic polyangiitis with alveolar hemorrhage. *Medicine.* 2000;79:222-33.
5. Colby TV, Fukuoka J, Ewaskow SP, Helmers R, Leslie KO. Pathologic approach to pulmonary hemorrhage. *Ann Diagn Pathol.* 2001;5:309-19.
6. Pourrat O, Bureau JM, Robert R. Pronostic des maladies systémiques admises en réanimation: étude rétrospective de 39 séjours. *Rev Méd Intern.* 2000;21:147-51.
7. Gallagher H. Pulmonary-renal syndrome: a 4-year, single-center experience. *Am J Kidney Dis.* 2002;39:42-7.
8. Cañas C, Tobón GJ, Granados M, Fernández L. Diffuse alveolar hemorrhage in Colombian patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol.* 2007;26:1947-9.
9. Zamora MR, Warner ML, Tuder R, Schwarz M. Diffuse alveolar hemorrhage and systemic lupus erythematosus: clinical presentation, histology, survival and outcomes. *Medicine.* 1997;76:192-202.
10. Holguin F, Ramadan B, Gal AA, Roman J. Prognostic factors for hospital mortality and ICU admission in patients with ANCA-related pulmonary vasculitis. *Am J Med Sci.* 2008;336(4):321-6.
11. Seror R, Pagnoux Ch, Ruivard M, Landru I, Landru I, Wahi D, Rivière S, et al. Treatment strategies and outcome of induction-refractory Wegener's granulomatosis or microscopic polyangiitis: analysis of 32 patients with first-line induction-refractory disease in the WEGENT trial. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:2125-30.
12. De Groot K, Harper L, Jayne DR, Flores Suarez LF, Gregorini G, Gross WL, et al. Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized trial (EUVAS: European Vasculitis Study Group). *Ann Int Med.* 2009;150:670-80.
13. Pusey CD, Rees AJ, Evans DJ, Peters DK, Lockwood CM. Plasma exchange in focal necrotizing glomerulonephritis without anti-GBM antibodies. *Kidney Int.* 1991;40:757-63.