

Coordinador: Dr. Manuel de la Llata-Romero

Colaboradores: Dr. Juan Urrusti-Sanz

Dr. Jesús Aguirre-García

Hombre de 68 años, diabético con antecedentes de tuberculosis pulmonar y cuadro agudo con fiebre, tos, expectoración y disnea

Margarita Salazar-Flores,* Carmen Ondarza-Aguilera,** Roberto Sotelo-Robledo,***
Francisco Hernández-Reyes****

Recepción 16 de julio del 2001; aceptación 25 de julio del 2001.

Cuadro clínico

Hombre de 68 años de edad, con estancia hospitalaria de 9 días. Consumía alcohol desde los 20 años de edad, llegando semanalmente a la embriaguez. Antecedentes: Diabético de 14 años de evolución con tratamiento actual a base de glibenclamida y metformin. Ocho años antes de su muerte se le diagnosticó tuberculosis pulmonar en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER), completó el tratamiento y se le dio de alta por curación. Dos años antes de su último ingreso estuvo hospitalizado en el Instituto con el diagnóstico de neumonía de focos múltiples y egresó con la indicación de emplear oxígeno suplementario en su domicilio, lo cual no llevó a cabo.

Padecimiento actual: Lo inició 15 días antes de su ingreso con malestar general, rinorrea hialina y síndrome febril. Cinco días después se agregó disnea progresiva, tos con esputo amarillo y sibilancias audibles a distancia. Consultó a un facultativo, quien prescribió tratamiento, pero al no mostrar mejoría acudió al Instituto sin especificar la terapéutica empleada.

Exploración física: TA: 110/80 mmHg, FC 120/min, FR 32/min, T 36°C, Talla 1.59 mts, Peso 58 Kg. IMC 22.4. Oximetría de pulso: 72% (FiO₂ 21%).

Se encontró alerta, bien orientado, con dificultad respiratoria, diaforético, empleando los músculos accesorios de la respiración, acrocianosis y plétora yugular grado II.

Precordio: Hiperdinámico, sin tercero ni cuarto ruidos. Tórax: Movilidad disminuida en el hemitórax derecho, con vibraciones vocales aumentadas y estertores subcrepitantes infraescapulares del mismo lado, así como sibilancias diseminadas. Sin evidencia de acropaquia. El resto de la exploración sin signos relevantes.

Evolución: Fue tórpida a pesar del tratamiento con antibióticos, esteroides sistémicos y oxigenoterapia. Presentó mayor dificultad respiratoria y sibilancias audibles a distancia. Descontrol metabólico con glucemias centrales por arriba de 300 mg. Electrocardiograma (ECG): Q en V1 y V2 con elevación significativa del segmento ST en las mismas derivaciones.

Ingresó a la Unidad de Cuidados Intensivos Respiratorios (UCIR) somnoliento, cianótico, diaforético, con gran dificultad respiratoria, estertores silbantes audibles a distancia y saturación del 78% (FiO₂ 21%). Se realizó intubación orotraqueal e inició apoyo ventilatorio mecánico. Los resultados de laboratorio con evidencia de hiperazoemia, hipernatremia e hiperglicemia.

* Subdirección de Educación Continua.

** Servicio de Patología del Hospital General de Zona Clínica 32 del IMSS.

*** Residente de Neumología.

**** Departamento de Radiología e Imagen.

Estudios de laboratorio				
Estudio	Fecha			
	29/03/00	31/03/00	04/04/00	06/04/00
Hb (g)	15	11.9		8.9
Htc (%)	44	37		26
Leucocitos	25600	20000		22600
Neutrófilos (%)	99	93		89
Bandas (%)	1	0		1
Plaquetas	175	203		137
Glucosa(mg/dl)		451		423
PH	7.5		7.23	7.21
PCO ₂ (mmHg)	35		49	32
PO ₂ (mmHg)	87		79	77
Sat (%)	97		93	92
HCO ₃			20.7	13
DB			-6.2	-12.8
Na (mEq)		147	161	141
K (mEq)		4	4.3	4.2
Ur (mg)		99	188	151
Cr (mg)		2.1	3.4	4.5

El estudio del material de expectoración reveló escasos leucocitos y abundantes células epiteliales. No se observaron formas bacterianas y la tinción de Gram resultó negativa. El cultivo bacteriológico fue negativo a las 48 horas y no se practicó cultivo para hongos.

Deterioro hemodinámico con hipotensión a pesar de apoyo con aminas, persistió con anuria y acidosis metabólica con balances de líquidos positivos e inició diálisis peritoneal por insuficiencia renal aguda. Presentó paro cardiorrespiratorio.

Tratamiento: Roxitromicina, ceftriaxona y amikacina, dopamina en dosis dopaminérgica, esquema de insulina de acción rápida según glicemias capilares, heparina de bajo peso molecular, metilprednisolona y diálisis peritoneal.

Diagnósticos de egreso: Neumonía adquirida en la comunidad, choque séptico, falla multiorgánica, diabetes *mellitus*, tuberculosis pulmonar (TBP) clase IV (ATS).

Comentario radiológico

El paciente tiene un expediente radiológico desde su primer ingreso al INER, ocho años antes de su muerte. En las primeras radiografías, el parénquima pulmonar muestra disminución de volumen del hemitórax derecho, con múltiples imá-

genes redondeadas de pared gruesa, bien delimitadas y de diferentes tamaños, que se distribuyen principalmente hacia el lóbulo superior e inferior, compatibles con cavernas tuberculosas de acuerdo con el diagnóstico clínico.

Existe borramiento del ángulo costofrénico derecho, secundario a engrosamiento pleural o derrame pleural pequeño. El hemitórax contralateral muestra una lesión cavitada única de pared delgada bien delimitada, la cual sugiere la presencia de una bula como diagnóstico diferencial. El mediastino muestra cardiomegalia de predominio en cavidades derechas.

Comparativamente con las placas previas, las subsecuentes muestran acentuación de las cavitaciones.

Las radiografías del segundo ingreso (dos años antes de su fallecimiento) muestran disminución de las imágenes cavitadas del hemitórax derecho, elevación del hemidiafragma en forma focal, como dato indirecto de atelectasia. El pulmón contralateral persistía con la imagen cavitada ya descrita.

En su último ingreso, las radiografías muestran ocupación alveolar del lóbulo medio e inferior derecho, lo cual es sugestivo de neumonía o algún proceso infeccioso agregado (Figura 1), así como imágenes lineales radiodensas que sugieren atelectasias laminares. Existe borramiento de ambos senos costofrénicos, secundarios a derrame pleural pequeño y/o engrosamiento pleural.

Por lo que se concluyó en tuberculosis secundaria complicada con una infección bacteriana aguda.



Figura 1. Radiografía posteroanterior de tórax con infiltrado alveolar del lóbulo medio e inferior derecho. Lesión cavitada del hemitórax contralateral.

Se trata de un paciente con alcoholismo desde los 20 años de edad, diabetes *mellitus* de 15 años de evolución. Ocho años antes de su último ingreso al INER se le diagnosticó y trató una TBP, en un segundo ingreso se le trató y resolvió una neumonía de focos múltiples. Dos años después ingresó con cuadro clínico agudo de 15 días de evolución con rinorrea hialina, fiebre y artralgias; cinco días después, disnea progresiva hasta de mínimos esfuerzos, con expectoración de color amarillo y sibilancias audibles a distancia, dificultad respiratoria, uso de músculos accesorios de la respiración, con diaforesis y acrocianosis.

Evolucionó con deterioro progresivo a pesar del tratamientos con hiperglicemia, acidosis metabólica e hipoxemia; se manejó con ventilación mecánica, presentó inestabilidad hemodinámica con hipotensión a pesar del apoyo con aminas presoras, anuria, hiperazoemia, por lo cual se instaló diálisis peritoneal y finalmente falleció. De los exámenes de laboratorio, destacan leucocitosis, neutrofilia, hiperglicemia e hiperazoemia.

Por lo anterior, se trató de un paciente con una neumonía adquirida en la comunidad (NAC), grave e inmunosupresión secundaria a la diabetes mellitus. La neumonía es una condición potencialmente letal y una de las enfermedades que con mayor frecuencia tiene que enfrentar el médico de cualquier especialidad. El conocimiento de su historia natural permite al clínico informar al paciente y a sus familiares sobre las posibles complicaciones. El pronóstico de la NAC es muy variable, mientras unos enfermos se recuperan, otros tienen un curso rápido hacia la muerte.

Recientemente se ha propuesto una clasificación de la NAC que ayuda al clínico para establecer el pronóstico, manejo de los pacientes y mejor uso de la atención hospitalaria. Toma en cuenta una serie de factores como edad, género, enfermedad subyacente, neoplasias, signos vitales y datos radiológicos, entre otros. Se dividen en clases de riesgo I, II, III, IV y V de acuerdo a los puntos acumulados (que varían de <70 para la clase, I a >130 para la clase V se relacionan con la mortalidad que varía de 0.4, 0.7, 2.8, 8.5 y 31.1%, respectivamente)^{1,2}.

Con esta clasificación, todos los pacientes de 50 años o menos y sin enfermedades subyacentes ni anormalidades al examen físico (con riesgo de clase I) y los pacientes con clase II y III, pueden ser tratados en forma ambulatoria o con estancias hospitalarias cortas^{1,2}.

En las clases IV y V se consideran las neumonías graves. Los criterios para ello son: taquipnea >35x', necesidad de ventilación mecánica, radiografía de tórax con aumento de los infiltrados en 48 horas o afección bilateral multilobar y con síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, requerimiento de aminas para mantener tensión arterial en límites normales, daño pulmonar severo, cociente de PO_2/FiO_2 <250mmHg, gasto urinario <20m l/h o insuficiencia renal aguda que requiera de diálisis peritoneal. Los pacientes de edad avanzada y una enfermedad subyacente tienen el peor pronóstico y el consumo de alcohol ha sido señalado como factor de riesgo para NAC¹⁻⁴. De acuerdo con lo anterior fue clasificado el paciente con un riesgo de clase V.

Recordemos que el paciente había tenido una TBP cavitada, (como se aprecia en las radiografías que le fueron tomadas en su primer ingreso). Cuando este tipo de tuberculosis cura, deja cavidades epitelizadas y fibrosis que originan bronquiectasias por retracción, ambas pueden infectarse secundariamente con bacterias o con hongos y producir insuficiencia respiratoria grave⁵.

En una evaluación de 395 episodios de neumonía grave en pacientes con inmunosupresión se encontró que cuando ésta era peribronquiectásica el agente etiológico era *Pseudomonas aeruginosa* o infecciones multimicrobianas y, cuando se trataba de infección de cavidades, los agentes más frecuentes eran hongos (*Aspergillus*, *Coccidioides* o *Zigomicosis*)⁶.

De los mecanismos de defensa pulmonar destaca que la respuesta inflamatoria se inicia al llegar el microorganismo al espacio alveolar, se pone en marcha la cascada del complemento por vía alterna, o por la vía clásica si ya existen inmunoglobulinas IgG específicas. Los macrófagos liberan citoquinas y son capaces de destruir a los microorganismos. La respuesta inmune específica pulmonar es esencial frente a los patógenos que tienen la capacidad de sobrevivir dentro de los macrófagos y que escapan a la respuesta

inflamatoria que se inicia con la activación de los linfocitos T, después del reconocimiento del antígeno mediante el receptor del complejo T/CD3. Los CD4 regulan la maduración y expansión de los linfocitos B, que secretan anticuerpos, así como el desarrollo de células K y supresoras; los linfocitos CD8 son capaces de lisis de las células que han fagocitado los microorganismos⁴.

Las alteraciones inmunológicas en la diabetes *mellitus* son más frecuentes en la cetoacidosis y los períodos de altas concentraciones de glucosa. Las actividades fagocítica, bactericida, quimiotaxis de los leucocitos y la producción de linfoquinas están reducidas, también hay diversas alteraciones del complemento.

Las alteraciones responsables de incrementar la susceptibilidad para infecciones micóticas, son las siguientes: 1) disminución en el número o funcionalidad de los fagocitos mononucleares, 2) disminución de los linfocitos B (inmunidad humoral) con decremento en la producción de inmunoglobulinas y la opsonización, 3) depresión de los linfocitos T, células mediadoras de inmunidad, 4) anomalías en los mecanismos de inmunorregulación, 5) disrupción de mucosas y barreras cutáneas y 6) desórdenes en el sistema de complemento^{4,6}.

No era una neumonía peribronquiectásica por *Pseudomonas* por lo siguiente, a) tenía cultivos para bacterias negativos y b) recibía un esquema antibiótico de amplio espectro.

Algunas micosis sistémicas (blastomycosis, coccidioidomycosis, histoplasmosis) ocurren en áreas endémicas, mientras que otras (candidiasis, criptococosis, aspergilosis y zigomicosis) son patógenos oportunistas. Por tal motivo, se descartó a las primeras. Respecto a los patógenos oportunistas, las candidiasis ocurren en pacientes con neutropenia. Los factores predisponentes para la aspergilosis son la neutropenia o la disfunción de los neutrófilos. Pueden colonizar cavidades preexistentes, sin embargo, en nuestro caso radiológicamente no se aprecia aspergiloma. La angioinvasión provoca neumonía necrosante y diseminación hematogena. En la zigomicosis la diabetes es una causa predisponente, puede iniciarse como infección de senos paranasales, de pulmón y diseminarse.

Por lo tanto, el paciente desarrolló una neumonía grave de probable etiología bacteriana, micótica o mixta, en paciente inmunocomprometido por diabetes, choque séptico, con respuesta inflamatoria sistémica y posteriormente falla orgánica múltiple y fallecimiento.

Hallazgos anatomopatológicos

Se realizó la autopsia al cadáver de un hombre obeso. Al abrir las cavidades pleurales había adherencias firmes bilaterales, entre las pleuras visceral y parietal, éstas eran de superficie rugosa. El lóbulo medio derecho (LMD) de aspecto fibroso y de tamaño pequeño, con cavidades circundadas por tejido fibroso (Figura 2); microscópicamente corresponden a nódulos necrobióticos, fibrocaseosos; no se encontraron lesiones con actividad fímica, con tinciones específicas no se identificaron bacilos de Koch; otras cavidades corresponden a bronquiectasias con fibrosis en la periferia y enfisema paracicatrizar. El lóbulo inferior derecho (LID) es de color violáceo, de aspecto necrótico hemorrágico; microscópicamente se observan amplias zonas con necrosis de las paredes alveolares conservadas, se observan hifas anchas no septadas que corresponden a mucor, invaden el parénquima pulmonar sobre todo en las zonas de necrosis (Figura 3), se aprecian además en áreas con paredes alveolares conservadas (Figura 4) y, frecuentemente se observan dentro de los vasos sanguíneos (Figura 5). El parénquima pulmonar muestra en los alvéolos gran cantidad de leucocitos polimorfonucleares, edema, detritus celulares. Esta neumonía necrosante por mucor se extendía a la pleura visceral y al pericardio.

El corazón mostró hipertrofia del ventrículo izquierdo. El miocardio con amplias zonas de infartos antiguos e infartos recientes en evolución. Los riñones mostraron en la superficie externa cicatrices antiguas, microscópicamente, se observaron glomérulos hialinizados, infiltrado inflamatorio de mononucleares y atrofia tubular. La aorta abdominal muestra placas de aterosclerosis.

En el sistema nervioso central, los lóbulos occipitales y cerebelosos izquierdos presentan infartos no recientes. En el páncreas, microscó-

picamente, se observó infiltración adiposa del parénquima pancreático. El hígado mostró esteatosis de gota fina que correlaciona con la hipoxia y de gota gruesa en relación con la obesidad. En el píloro y la primera porción del duodeno había úlceras superficiales sangrantes, esto expli-

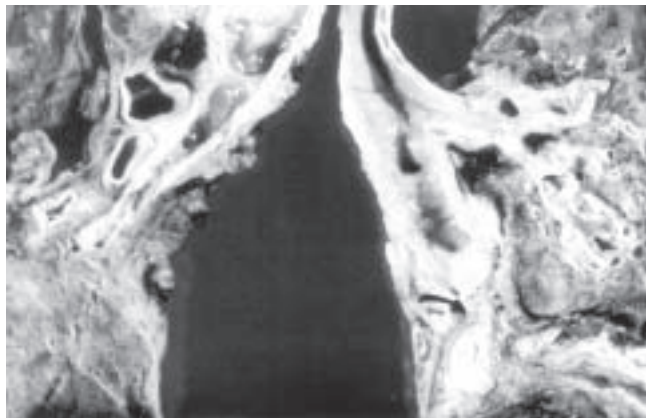


Figura 2. Acercamiento del LMD con nódulos necrobióticos.

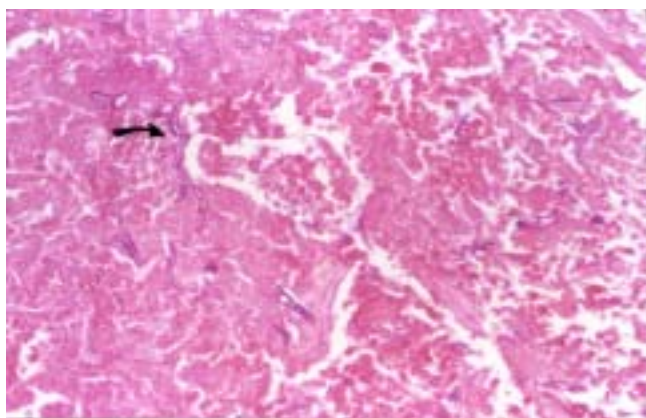


Figura 3. Microfotografía del LID que muestra necrosis hemorrágica e hifas de mucor. (tinción hematoxilina/eosina).

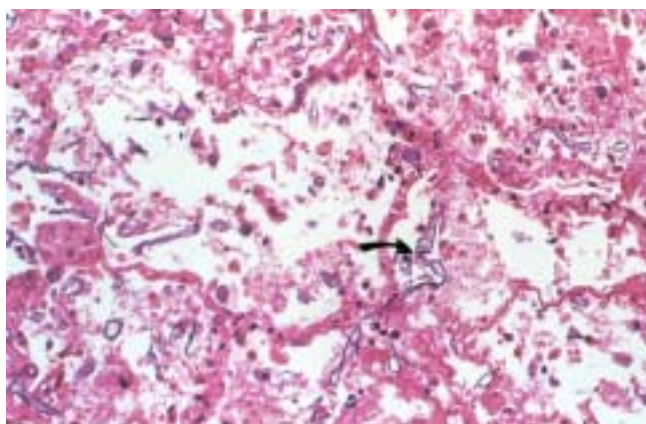


Figura 4. Microfotografía del pulmón que muestra paredes alveolares conservadas e hifas de mucor. (tinción de PAS).

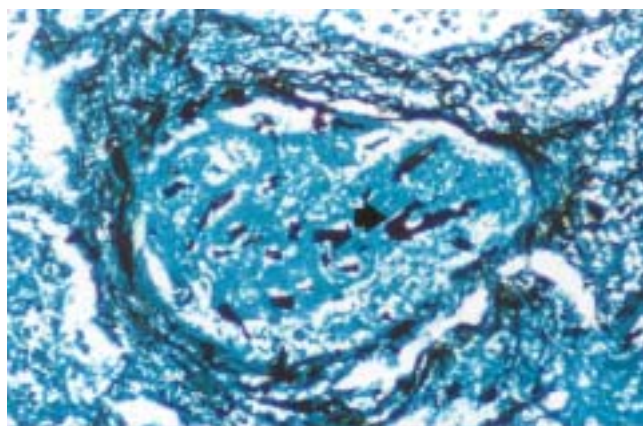


Figura 5. Hifas de mucor en la luz de un vaso sanguíneo (tinción de Grocott).

ca la disminución de la hemoglobina con que cursó el paciente. La laringe mostró infiltrado inflamatorio agudo, esfacelación del epitelio y edema en relación con la intubación.

Diagnósticos anatomopatológicos finales

- I. Neumonía necrosante por mucor en el LID con trombosis micótica, nódulos necrobióticos, fibrosis y bronquiectasias de predominio en LMD (HC de TBP).
- II. HC de diabetes mellitus tipo II (14 años de evolución).
 - Ateromatosis de aorta y coronarias.
 - Infartos antiguos y recientes al miocardio.
 - Cardiomegalia (385g) con hipertrofia biventricular.
 - Infartos cerebral (occipital izquierdo) y cerebeloso.
 - Pielonefritis crónica.
 - Infiltración adiposa del páncreas.
 - Obesidad exógena.
- III. Datos de hipoxia en sistema nervioso central, hígado, riñones.
- IV. Úlceras agudas en píloro y primera porción del duodeno.
- V. Hiperplasia difusa de tiroides. Nódulo fibroso calcificado.
- VI. Hiperplasia nodular de la próstata.
- VII. Laringitis aguda ulcerada (HC de intubación).
- VIII. Líquido (1400 mL) en cavidad peritoneal y perihepatitis aguda (HC de diálisis peritoneal).
- IX. Esofagitis aguda ulcerada (HC de sonda nasogástrica).

El paciente tenía factores de riesgo para neumonía necrosante por hongos de la clase de los *Zygomycetes*, orden de los mucorales, (el término zygomycosis no debe usarse, es mejor llamarle mucormicosis), estos hongos causan infecciones oportunistas. El paciente era diabético, con tuberculosis cavitada tratada con éxito 8 años antes de su muerte, que dejó secuelas de fibrosis, bronquiectasias y enfisema paracicatrizal predominantemente en el lóbulo medio derecho, además fue manejado con esteroides.

Los factores de riesgo para mucormicosis son: acidosis metabólica, diabetes, cetoacidosis diabética, leucemias, linfomas, terapia con corticoides, citotóxicos, antibióticos, leucopenia, neutropenia, fagocitosis alterada, acidosis inducida por salicilatos, insuficiencia renal, agammaglobulinemia, historia de trasplante de órganos, tumores sólidos, pacientes desnutridos, prematuridad, traumatismos y quemaduras. Se han descrito seis síndromes: rinocerebral, pulmonar, abdominopélvico, cutáneo, diseminado y misceláneos.

La mucormicosis pulmonar es la segunda forma más frecuente después de la rinocerebral y representa más del 30% de los casos. La presencia del hongo en cultivos del aparato respiratorio en pacientes inmunocomprometidos, con evidencia clínica de infección pulmonar es altamente sugestiva, pero no diagnóstica de mucormicosis pulmonar. El diagnóstico definitivo requiere demostración histológica de invasión del hongo a los tejidos. Los métodos de diagnóstico incluyen: biopsia pulmonar con aguja delgada y biopsia a cielo abier-

to. El diagnóstico premortem varía de 44 a 75%. La mortalidad varía según las series analizadas de 45 a 80%⁷⁻¹². La autopsia demostró las complicaciones de la diabetes.

Referencias

1. **Reyes-Terán G, Sada E.** Neumonía adquirida en la comunidad. Cursos a distancia. Fascículo 1 México: INER, SSA, 2000:10-24.
2. **Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, Hanusa BH, Weissfeld LA, Singer DE et al.** A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *N Engl J Med* 1997;336:243-50.
3. **Feldman Ch.** Severe community-acquired pneumonia. *Curr Opin Pulm Med* 1997;3:98-104.
4. **Feldman Ch.** Pneumonia in the elderly. *Clin Chest Med* 1999;20:563-573.
5. **Valdez-Ochoa S, Hershberger R, Cortes ChG, Macedo SFJ.** Complicaciones de las secuelas de tuberculosis pulmonar. *Neumol Cir. Tórax (Méx)* 1987;3:28-31.
6. **Leeper KV- Torres A.** community-acquired pneumonia in the intensive care unit. *Clin Chest Med* 1995;16:155-171.
7. **McAdams HP, Rosado de Christenson M, Strollo DC, Patz EF Jr.** Pulmonary mucormycosis: radiologic findings in 32 cases. *AJR* 1997; 168:1541-8.
8. **Bigby TD, Serota ML, Tierney LM, Matthay MA.** Clinical Spectrum of Pulmonary Mucormycosis. *Chest* 1986;89:435-439.
9. **Murray HW.** Pulmonary Mucormycosis: One Hundred Years Later. *Chest* 1977;72:1-2.
10. **Fan KT, Whitman GJ, Chew FS.** Pulmonary zygomycosis. *AJR.* 1996;167:946.
11. **Tedder M, Spratt JA, Anstadt MP, Hegde SS, Tedder SD, Lowe JE.** Pulmonary Mucormycosis: Results of Medical and Surgical Therapy. *Ann Thorac Surg* 1994;57:1044-50.
12. **Rubin SA, Chaljub G, Winer-Muram HT, Flicker S.** Pulmonary zygomycosis: a radiographic and clinical spectrum. *Journal of Thoracic Imaging.* 1992;7:85-90.