

11244

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO



División de Estudios de Postgrado
Facultad de Medicina
Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI

*Variación Estacional de Hemorragia Pulmonar
en Lupus Eritematoso Sistémico*

Tesis de Postgrado
Para obtener el título de:

Médico Reumatólogo

Autor:

Dr. Juan Carlos Pozos Espíndola
Médico Residente de Reumatología HE CMN Siglo XXI

Investigador Principal:

Dra. Leonor Adriana Barile Fabris
Medico Reumatólogo adscrito a la Unidad de Investigación
Médica y Epidemiología Clínica del HE CMN Siglo XXI

2004



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Trabajo Ganador del Premio MSD a la mejor
exposición oral durante el XXXIII Congreso
Nacional de Reumatología celebrado en
Guadalajara Jalisco en Febrero de 2004


Dedico este trabajo a la persona que me ha dado una
nueva forma de vivir y existir
y al ser mas extraordinario, aunque ahora frágil, que
me llena la vida de nuevas ilusiones: mi esposa e hijo

Por eso


A ti Lucy, por el inmenso amor que me das
y que me nutre día a día motivándome a ser mejor.

Para ti Carlitos que acabas de nacer, y eres todas mis ilusiones,
para que cuando leas este trabajo
sepas que solo la constancia y dedicación te darán el éxito

Para ustedes con todo mi amor y agradecimiento.



Dr. Antonio Castellanos Olivares
Jefe de enseñanza e Investigación Médica
HE CMN Siglo XXI



SUBDIRECCION DE REACCION
DIVISION DE POSTGRADO
C.M.N. SIGLO XXI
HOSP. DE ESPECIALIDADES



Dra. Leonor Basile Fabris
Médico Reumatólogo adscrito a la Unidad de
Investigación Médica y Epidemiología
Clínica del HE CMN Siglo XXI.

DELEGACION 3 SUROESTE D.F.
C.M.N. SIGLO XXI
HOSP. DE ESPECIALIDADES
RECIBIDO
11 MAR 2004
DIV. EDUCACION E INVESTIG. MEDICA



Dr. Antonio Fraga Mouret
Jefe del Servicio y Titular del Curso de
Reumatología. HE CMN Siglo XXI

INDICE

Introducción	1
Justificación	5
Hipótesis	5
Objetivo	6
Material y Métodos	6
Método Estadístico	8
Resultados	9
Conclusiones	17
Discusión	18
Bibliografía	21

INTRODUCCIÓN:

La gran variedad de manifestaciones clínicas que se presentan en el lupus eritematoso sistémico hacen del diagnóstico, diagnóstico diferencial, reconocimiento de complicaciones y tratamiento todo un reto para el médico reumatólogo. La Hemorragia Pulmonar (HP) o hemorragia alveolar difusa es una complicación rara pero grave del Lupus Eritematoso Sistémico (LES). Esta puede ocurrir en una amplia gama de patologías incluyendo estenosis mitral, trastornos intrínsecos de la coagulación, enfermedades autoinmunes sistémicas, condiciones relacionadas a la presencia de anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo o de anticuerpos anti-membrana basal glomerular, toxinas inhaladas e infecciones y alergias medicamentosas^(1,2). De hecho se ha estimado que 22 de cada 100 complicaciones pulmonares de cualquier tipo se deben a hemorragia pulmonar⁽³⁾. Todas estas causas no tienen un común denominador, pero el resultado final de inflamación capilar y hemorragia es el mismo.⁽²⁾

Entre las enfermedades autoinmunes, el LES y las vasculitis sistémicas sobre todo las asociadas a anticuerpos anticitoplásmico de neutrófilo (ANCA) son las enfermedades que más se han asociado a hemorragia pulmonar^(4,5,6,7).

La mayoría de los autores coincidimos en que esta complicación se presenta en menos del 2% cuando se analizan cohortes de pacientes con lupus eritematoso sistémico^(3,8,9), aunque algunas series reportan una incidencia mayor de hasta el 5.4%^(10,11). Otros autores han estimado que la hemorragia pulmonar representa aproximadamente entre el 1.5% al 3.7% de todas las hospitalizaciones por LES^(3,12).

La hemorragia pulmonar es una complicación potencialmente fatal y representa una verdadera emergencia médica y reumatológica, el reconocimiento temprano es crítico ya que la rápida institución de medidas de apoyo necesarias, como ventilación mecánica asistida, hemotransfusión y a menudo apoyo de una unidad de cuidados intensivos así como la rápida instalación de tratamiento inmunosupresor agresivo son fundamentales para la supervivencia de los pacientes.

La mortalidad de la hemorragia pulmonar varía mucho dependiendo de la serie que se analice, en las diferentes series publicadas en la literatura hemos encontrado rangos de mortalidad entre el 25%⁽¹²⁾ y 92%⁽¹³⁾, siendo las series con menor número de pacientes (menos de diez) las que han alcanzado porcentajes menores de mortalidad como la de Schwab y cols⁽¹²⁾ cuya serie consistió en 8 pacientes y tuvo una mortalidad del 25% o incluso una más reciente del Dr. Santos-Ocampo⁽⁷⁾ realizada en la Cleveland Clinic Foundation, en cuya serie de 11 pacientes ninguno falleció.

La serie más grande hasta la actualidad ha sido publicada por la Dra. Leonor Barile⁽¹⁴⁾ y consistió en 34 pacientes, en esta serie, realizada en la ciudad de México la mortalidad encontrada fue del 62%. Otra serie mexicana es la del Dr. Carlos Abud-Mendoza en cuya serie de doce pacientes se encontró una mortalidad de hasta el 92%⁽¹³⁾. En series de pacientes orientales como la de Liu y cols la mortalidad encontrada fue del 77%⁽¹¹⁾.

Hace 20 años, según la experiencia de los Institutos Nacionales de Salud en Estados Unidos, se aceptaba que la mortalidad de la hemorragia pulmonar oscilaba entre el 70% y 90%⁽¹⁵⁾, en la actualidad, si analizamos las series publicadas en los últimos diez años incluyendo nuestro trabajo en el cual la mortalidad encontrada fue del 50%, encontramos entonces que la mortalidad promedio de todas estas series es del 51.3% con rangos entre el 25% y el 77%^(11,12), dicha disminución en la mortalidad de la hemorragia pulmonar, puede explicarse en base a la intervención que ahora hacemos de manera más temprana gracias a la terapia más agresiva y rápida con esteroides, inmunosupresores y apoyo vital por las unidades de cuidados intensivos y otros servicios como imagenología, banco de sangre, terapia respiratoria etc, toda esta intervención temprana y agresiva se debe a la experiencia dada por las series publicadas con anterioridad en donde la mortalidad resultaba mayor.

Sin embargo, dado lo poco frecuente de esta complicación potencialmente mortal, nuestro entendimiento actual en cuanto a su fisiopatología y tratamiento en el contexto del lupus eritematoso sistémico, sigue siendo un tanto empírico y continua basándose en series de casos y algunos reportes individuales ⁽¹⁶⁾.

Las primeras descripciones de la hemorragia pulmonar masiva se remontan a principios del siglo anterior en cuya primera mitad solo aparecieron reportes anecdóticos no sistematizados como los de Osler en 1904 que eran catalogados como cuadros de "neumonitis fulminante"⁽¹⁷⁾. En 1961 el Dr. Donato Alarcón Segovia y col. ⁽¹⁸⁾ describió 48 casos de lupus eritematoso generalizado en donde 38 pacientes (75%) habían tenido manifestaciones pleuro-pulmonares, cinco de estos 38 pacientes presentaron hemoptisis e infiltrados pulmonares migratorios, sin bien estos cinco casos pudieron corresponder a hemorragia pulmonar, en ese entonces la hemoptisis fue atribuida a arteritis de vasos pulmonares o bien a cavitación secundaria a necrosis anémica del tejido afectado.

Fue hasta 1978 cuando el Dr. Gregorio Mintz destacó la importancia y gravedad del síndrome que hoy conocemos como Hemorragia Pulmonar ⁽¹⁹⁾, El Dr. Mintz describió ampliamente el cuadro clínico de siete pacientes con hemorragia pulmonar que tuvieron un inicio agudo de fiebre, disnea, taquicardia y hemoptisis masiva que produjo la muerte en seis de los siete pacientes, el Dr. Mintz establece en dicho trabajo la importancia de la hemorragia pulmonar como parte integral de la enfermedad y recalca que puede estar presente aún en ausencia de vasculitis, al mismo tiempo propone desde el punto de vista etiopatogénico, que la hemorragia pulmonar, si bien puede ser un fenómeno mediado por complejos inmunes, la ausencia de reacción inflamatoria o necrosis tisular en las necropsias de estos pacientes, sugieren la activación de sustancias vasoactivas como histamina, bradicinina, sustancia de reacción lenta y quizá prostaglandinas, las cuales producen cambios vasomotores y con ello extravasación de sangre a los alveolos.

El trabajo publicado por el Dr. Mintz constituye un parte aguas, ya que hasta antes de su publicación solo existían cuatro informes de hemorragia pulmonar masiva y no se consideraba a esta como una causa de muerte en pacientes con lupus eritematoso sistémico. Al trabajo del Dr. Mintz siguieron varios informes de casos en donde se insistía en la gravedad de dicha entidad ^(20,21), entonces aparecieron los primeros casos en donde establecía que podían existir casos de hemorragia pulmonar menos severos a los descritos por el Dr. Mintz y otros autores, señalando que síntomas claves como la hemoptisis e hipoxemia podían estar ausentes en algunos pacientes; en 1985 el Dr. Abud-Mendoza informó la presencia de casos de hemorragia pulmonar fatal aun en ausencia de hemoptisis, con lo cual se retoma y enfatiza en la gravedad de la entidad aun en ausencia de hemoptisis, señalando que la ausencia de este síntoma cardinal no implica una forma menos severa de hemorragia pulmonar ⁽¹³⁾. La importancia del trabajo del Dr. Abud-Mendoza radica en que se señala la necesidad de iniciar tratamiento agresivo aun en ausencia de hemoptisis y por otro lado establece por primera vez los criterios de inclusión para hemorragia pulmonar en pacientes con lupus eritematoso sistémico. (Tabla 1)

Tabla 1. Criterios de Inclusión para hemorragia pulmonar en LES, según el Dr. Abud-Mendoza

1. Infiltrados densos en $\frac{3}{4}$ o mas de los campos pulmonares en una radiografía de tórax.
2. Insuficiencia respiratoria de inicio agudo
3. Descenso de Hb ≥ 3 gr/dl

JUSTIFICACION:

A pesar de que la hemorragia pulmonar como complicación grave y potencialmente mortal del lupus eritematoso sistémico se reconoce con precisión desde la década de los 70's del siglo que nos antecede, nuestro conocimiento y entendimiento etiopatogénico y terapéutico de esta entidad continúan siendo un tanto empíricas y continúa basándose en series de casos.

Consideramos que las aportaciones serias en el conocimiento de esta entidad contribuyen invaluablemente al conocimiento y entendimiento de dicha patología y con ello a mejorar la sobrevida de los pacientes que padecen esta complicación.

En nuestro Centro hospitalario, Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda" del Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS, hemos visto que aunque los pacientes con HP suelen tener actividad de la enfermedad, se ha observado una mayor incidencia estacional de casos de HP. Por lo que este trabajo intenta establecer si existe o no un variación estacional de la hemorragia pulmonar, lo que nos permita establecer el comportamiento de la misma en los pacientes con lupus eritematoso sistémico y de esta manera, en caso de ser así, dar la pauta para la realización de un trabajo a futuro con la finalidad de buscar algún agente externo, probablemente ambiental, que intervenga en la aparición de esta complicación.

HIPOTESIS:

Nuestra hipótesis es que la hemorragia pulmonar presenta una mayor incidencia durante los meses de otoño-invierno en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico lo que no sucede con la actividad de la enfermedad en otros órganos y sistemas.

OBJETIVO:

Determinar si existen variaciones estacionales en la incidencia de Hemorragia Pulmonar (HP) en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico (LES)

MATERIAL Y METODOS:

Tipo de estudio:

Retrospectivo y transversal

Universo de trabajo:

Todos los pacientes con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico hospitalizados entre el 01 de enero de 1998 y el 31 de enero de 2004 en los servicios de reumatología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI y Centro Médico Nacional La Raza.

Criterios de Inclusión:

Pacientes con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico de acuerdo a los criterios del American College of Rheumatology (ACR), quienes hayan presentado al menos un episodio de hemorragia pulmonar definida como se menciona en el cuadro 2 y que tuvieran la información necesaria en el expediente clínico para la realización de este trabajo.

Criterios de no inclusión:

Ninguno.

Procedimiento:

Se hizo una revisión de todos los expedientes clínicos de pacientes hospitalizados con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico de acuerdo a los criterios establecidos por el American College of Rheumatology (ACR) quienes hayan tenido al menos un episodio de hemorragia pulmonar entre el 01 de enero de 1998 y el 31 de enero 2004 tanto en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI como en el Centro Médico Nacional La Raza de la ciudad de México.

Definimos como hemorragia pulmonar a la presencia de al menos tres de las siguientes cuatro manifestaciones: Hemoptisis, disnea, disminución de los niveles de hemoglobina mayor o igual a dos gramos y/o Infiltrado alveolar difuso bilateral con o sin hipoxemia. (Tabla 2).

Para determinar si el episodio de Hemorragia Pulmonar está asociada o no a la actividad de Lupus Eritematoso Sistémico seleccionamos como controles a 56 pacientes con glomerulonefritis lúpica (GMNL) corroborada por biopsia renal. De esta manera pareamos por edad y sexo dos casos de GMNL por cada caso de hemorragia pulmonar.

El hecho por el cual escogimos a pacientes con glomerulonefritis lúpica, es por que ésta es una manifestación objetiva e inequívoca de actividad de lupus eritematoso sistémico.

Registramos el mes en que se presentaron tanto la Hemorragia Pulmonar como la activación renal de Lupus Eritematoso Sistémico. Además documentamos edad, sexo, tiempo de evolución del lupus eritematoso sistémico, SLEDAI (Systemic Lupus Erytematosous Disease Activity Index) al momento de la hemorragia pulmonar y al momento de la activación renal, determinación de hemoglobina, leucocitos, linfocitos, plaquetas, creatinina sérica, alteraciones del sedimento urinario, proteinuria en 24 hrs, niveles de complemento, anticuerpos anti-dsDNA, manifestaciones clínicas como rash malar, lupus discoide, alopecia, úlceras orales o nasales, vasculitis, livedo

reticularis, manifestaciones neurológicas a nivel central o periférico y/o manifestaciones psiquiátricas, del mismo modo registramos el tratamiento que los pacientes estaban recibiendo al menos el mes previo y durante el episodio de hemorragia pulmonar.

METODO ESTADISTICO

Utilizamos estadística descriptiva y realizamos tablas de frecuencias utilizando el programa estadístico del software SPSS V 8.0.

Dado la contundencia de los resultados encontrados, no fue necesario realizar métodos estadísticos adicionales.

Tabla 2. Criterios utilizados para hemorragia pulmonar en este estudio.

1. Hemoptisis
2. Disnea
3. Disminución de hemoglobina \geq 2grs/dl
4. Rx con Infiltrado alveolar difuso bilateral con o sin hipoxemia.

Se definió hemorragia pulmonar ante la presencia de al menos tres de estas manifestaciones.

RESULTADOS

En el periodo comprendido entre el 01 de enero de 1998 y el 31 de enero de 2004 se revisaron retrospectivamente los expedientes clínicos de un total de 1483 hospitalizaciones de pacientes con lupus eritematoso sistémico dentro de los cuales encontramos 28 episodios de hemorragia pulmonar en un total de 23 pacientes con LES, lo que representó el 1.88% de las hospitalizaciones por lupus eritematoso sistémico, lo cual concuerda con lo reportado en la literatura anglosajona que menciona una incidencia menor al 2%.

De estos 23 pacientes solo uno fue de sexo masculino, la edad promedio de los pacientes con hemorragia pulmonar fue de 28.8 años, con un rango entre 17 y 45 años de edad, en promedio tenían 3.6 años (0 a 9 años de evolución) de evolución del LES al momento de la hemorragia pulmonar, en la mitad de los casos esta se presentó durante los primeros dos años del diagnóstico de LES y en el 75% de los casos se presentó durante los primeros cinco años del diagnóstico de LES, incluso en uno de los pacientes la hemorragia pulmonar fue la primera manifestación del lupus eritematoso sistémico. El SLEDAI promedio al momento de la hemorragia pulmonar fue de 15 (4 a 26 puntos) y la mitad de los pacientes fallecieron.

En cuanto a los casos de glomerulonefritis lúpica se registraron 54 mujeres y dos hombres todos corroborados por biopsia renal, la edad promedio de estos pacientes fue de 31.7 años, con una duración promedio del LES de 5.8 años y SLEDAI de 19.4. Todos estos pacientes se encuentran vivos y son vistos en la consulta externa del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

La comparación entre los casos de Hemorragia Pulmonar y Glomerulonefritis lúpica se muestra en la tabla 3.

Tabla 3. Comparación entre pacientes con Hemorragia Pulmonar (HP) y glomerulonefritis lúpica (GMNL)

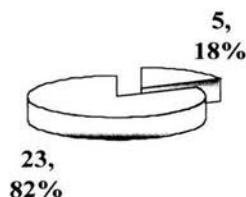
	H:M	Edad Prom.	Años c/LES	SLEDAI	Mortalidad
HP	1:22	29.1	3.5	15.6	50%
GMNL	2/54	31.7	5.8	19.4	-----

H: hombre, M: mujer, HP: hemorragia pulmonar, LES: Lupus eritematoso sistémico, GMNL: glomerulonefritis lúpica, SLEDAI: índice de actividad del lupus eritematoso sistémico

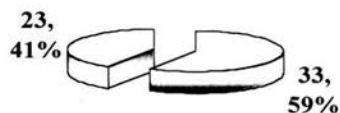
Al registrar el mes en el que ocurrieron tanto la hemorragia pulmonar como los episodios de actividad renal manifestada como glomerulonefritis, encontramos que 23 episodios (82%) de hemorragia pulmonar ocurrieron durante los meses de otoño e invierno mientras que solo cinco (18%) de los mismos sucedieron en los meses de primavera y verano. Gráfica 1.

Nuestros resultados contrastan con la serie de Santos-Ocampo quien en su serie de once pacientes ocho presentaron hemorragia pulmonar durante los meses de primavera y verano y solo tres ocurrieron en los meses de otoño e invierno. No existe ningún otro reporte a cerca de la variación estacional de la hemorragia pulmonar publicada en la literatura anglosajona. Sin embargo nuestra serie es mas grande por lo que nuestros resultados son más confiables.

Al analizar los casos de glomerulonefritis lúpica, encontramos que en 33 pacientes (59%) la activación a nivel renal ocurrió en los meses de primavera y verano y en 23 de los mismos (41%) ocurrieron en los meses de otoño e invierno. Gráfica 1.

**HEMORRAGIA
PULMONAR**


□ Prim-Ver □ Otoño-Inv

GMNL


□ Prim-Ver □ Otoño-Inv

Gráfico 1. Comparación entre la variación estacional de Hemorragia Pulmonar y Glomerulonefritis lúpica.

El análisis mes con mes muestra que el mayor número de casos de hemorragia pulmonar fue registrado durante los meses de enero (n=9; 33.2%) y diciembre (n=5; 18.5%) mientras que el mes con mayor número de casos de activación renal (GMNL) fue abril (n=9; 16.6%), Tabla 4. De tal manera que es evidente que durante los meses otoño e invierno el número de casos de hemorragia pulmonar se incrementa considerablemente, mientras que los periodos de activación de la enfermedad a nivel renal tienen más o menos una distribución homogénea a lo largo de todo el año.

Al realizar un análisis sobre el tratamiento que los pacientes estaban recibiendo al menos durante el mes previo al episodio de hemorragia pulmonar, encontramos que en 21 (75%) de los 28 episodios de HP los pacientes estaban recibiendo tratamiento con esteroides ya sea como monoterapia o en combinación con otros medicamentos; en seis episodios (21.4%) los pacientes solo tomaban prednisona a dosis que variaban entre 5 y 30 mg/d, en 15 episodios el tratamiento era combinado, prednisona con cloroquina (n=7; 25%), prednisona con ciclofosfamida (n=4; 14.3%) y prednisona con azatioprina (n=4; 14.3%), hubo cinco (17.8%) episodios en donde los pacientes no recibían ningún tratamiento al momento de presentarse la HP, otras monoterapias que se estaban utilizando al momento de ocurrir el episodio de HP fueron cloroquina 150mg/d en una ocasión y azatioprina 150mg/d en otra.

Tabla 4. Variación estacional de HP y GMNL mes por mes.

	Ene	Feb	Mar	Abr	May	Jun	Jul	Ago	Sep	Oct	Nov	Dic
HP n (%)	9(33.2)	1(3.7)	0	1(3.7)	2(7.4)	1(3.7)	2(7.4)	0	1(3.7)	4(14.8)	2(7.4)	5(18.5)
GMNL n (%)	1(1.8)	4(7.4)	4(7.3)	9(16.6)	7(12.9)	6(11.1)	8(14.8)	2(3.7)	5(9.2)	4(7.4)	5(9.2)	1(1.8)

Al analizar las manifestaciones clínicas que se encontraban presentes al momento de desarrollarse el episodio agudo de hemorragia pulmonar, encontramos que la más frecuente fue el eritema malar (n=19/28; 67.9%) seguidas por artritis (n=15/28; 53.6%), fotosensibilidad (n=14/28; 50%), alopecia (n=14/28; 50%), vasculitis en dedos de las manos (n=11/28; 39.3%), úlceras en mucosas (n=9/28; 32.1%), serositis (n=9/28; 32.1%), manifestaciones neuropsiquiátricas (n=9/28; 32.1%), neumonitis (7/28; 25%), fiebre sin foco infeccioso (n=6/28; 21.4%), livedo reticularis (n=2/28; 7.1%) y lupus discoide (n=1/28; 3.6%). Tabla 5.

Tabla 5. Manifestaciones clínicas presentes al momento de desarrollarse el episodio agudo de hemorragia pulmonar.

Manifestación	n (%)	Manifestación	n (%)
Eritema malar	19 (67.9)	Serositis	9 (32.1)
Artritis	15 (53.6)	Neuropsiquiátricas	9 (32.1)
Fotosensibilidad	14 (50)	Neumonitis	7 (25)
Alopecia	14 (50)	Fiebre	6 (21.4)
Vasculitis manos	11 (39.3)	Livedo reticularis	2 (7.1)
Ulceras orales	9 (32.1)	Lupus discoide	1 (3.6)

Dieciséis de los 23 pacientes de esta serie tenían documentado el diagnóstico de glomerulonefritis lúpica por biopsia renal desde antes del episodio de HP, en 14/23 pacientes (60.8%) el tipo histológico correspondía a una GMNL tipo IV de la OMS, en un paciente (4.3%) correspondía a una tipo II de la OMS y en otro (4.3%) a una tipo III de la OMS, cinco pacientes (21.7%) no tenían antecedentes de GMNL al momento de presentarse el episodio de HP.

Al momento de presentarse la HP, diez pacientes tenían una infección de vías respiratorias superiores y en dos pacientes se tenía documentada clínica y radiográficamente el diagnóstico de neumonía, una de ellas nosocomial y con hemocultivo positivo para *Pseudomonas*, la otra neumonía era de la comunidad y no se pudo aislar germen en los cultivos.

Tabla 6. Parámetros de laboratorio presentes durante el episodio de HP.

	N	Minimu m	Maximu m	Mean	Std. Deviatio n
SLEDAI	23	4	26	15.00	5.42
HBPREV	15	9.0	13.5	11.507	1.337
HBHP	25	5.6	11.0	7.920	1.621
Plaquetas	23	17	230	106.09	65.10
Leucos	20	800	19300	9515.00	4697.06
Linfos	16	300	1700	600.94	358.33
Urea	7	24	234	85.71	76.00
Cr	8	.5	10.5	2.400	3.416
Dep Cr	6	13.0	115.0	85.850	39.901
Dep Prot 24h	8	.0	2.8	1.163	1.124
AAN	21	64	1280	635.71	465.19
Anti-DNA	14	0	512	235.79	201.88
C3	16	20	138	53.75	29.88
C4	17	4	27	9.82	6.42
ACL IgG	8	.0	16.5	6.275	6.423
ACL IgM	7	.0	53.0	11.100	18.721
PO2	20	45.0	74.0	56.220	7.797
SatO2	20	56.0	95.7	87.735	8.122

La tabla 6 describe las alteraciones de laboratorio encontradas en los pacientes al momento de desarrollarse el episodio agudo de hemorragia pulmonar entre los que destacan la disminución

en las cifras de hemoglobina y los niveles bajos de complemento entre otros.

Las tres principales manifestaciones clínicas de la hemorragia pulmonar fueron: disnea en 23 de 28 episodios (82.1%), hemoptisis en 21/28 episodios (75%) e hipoxemia (PO₂ <60mmHg) en 15 de 20 episodios (75%) en donde se tenía gasometría arterial. Solo en un paciente no había hallazgos radiográficos compatibles con HP, en este paciente el diagnóstico se apoyo también en la detección de macrófagos con hemosiderina en una muestra de expectoración. Tabla 7.

Tabla 7. Manifestaciones de Hemorragia pulmonar.

MANIFESTACION	N (%)
Hemoptisis	21 (75)
Disnea	23 (82.1)
Taquicardia	8 (28.6)
Insuficiencia Respiratoria	7 (25)
Diaforesis	1 (3.6)
Palidez tegumentos	7 (25)
Hipoxemia (PO ₂ <60mmHg)	15 (75)*
Infiltrados alveolares difusos y bilaterales	27 (96.4)

*Solo en 20 de los 28 episodios de HP se contaba con gasometría arterial

El manejo que recibieron los pacientes con hemorragia pulmonar consistió en: apoyo mecánico ventilatorio (n=16/28; 57.1%), apoyo en la unidad de cuidados intensivos (n=16/28; 57.1%), hemotransfusión (n=13/28; 46.4%), uso de aminas (n=4/28; 14.3%), pulsos con metilprednisolona 1gr/d (n22/28;

78.16%), pulsos con ciclofosfamida 0.5 a 1.0 mg/m²SC (n=10/28; 35.7%) y dos pacientes (n=2/28; 7.1%) recibieron plasmaféresis una sesión solamente ya que ambos fallecieron antes de la segunda sesión.

En la tabla 8, comparamos las características y presentación clínica de los pacientes con hemorragia pulmonar asociada a LES entre nuestros pacientes y los de las series publicadas de 1984 a la actualidad.

Finalmente, en 14 (50%) episodios de hemorragia pulmonar los pacientes fallecieron. Desafortunadamente no contamos con ningún reporte de necropsias en estos 14 pacientes, al parecer en ninguno de los casos se practico dicho estudio.

Tabla 8. Características y presentación clínica de pacientes con HP asociada a LES en series publicadas de 1985 a la actualidad.

Variables	Santos-Ocampo (7)	Abud-Mendoza (13)	Myers (9)	Schwab (12)	Zamora (3)	Barile (14)	Koh (10)	Liu (11)	Pozos (Tesis actual)
N° pac.	7	12	4	8	15	34	10	13	23
% LES	1	1.6	--	1.4	3.7	5.4	1.4	4	1.8
H:M	1:6	0:12	3:1	2:6	5:10	2:32	2:8	1:12	1:22
Edad Prom años	31.1	23	29	37.8	30.1	34.5	26.5	26	28.8
Duración LES prom.	4.5	2	--	2.3	2.5	14.1	1.8	1.9	3.5
Hemoptisis	50%	25%	75%	100%	42%	58%	30%	84%	75%
Infiltrados Rx, %	100	83	100	87	100	100	100	100	97
Anemia %	90	100	--	75	94	91	100	100	100
Disnea %	100	25	87	73	--	100	--	100	82
Fiebre %	80	25	25	100	26	--	90	54	21
Nefritis %	70	41	--	62	93	32	40	100	70
Ulceras	0	41	--	62	73	47	70	38	32
artritis	10	16	--	62	15	44	30	15	54
Neuropsiq	10	58	--	37	47	14	20	61	32

CONCLUSION:

Existe una variación estacional en la incidencia de casos de hemorragia pulmonar en pacientes con lupus eritematoso sistémico, presentándose un mayor número de casos en los meses de otoño e invierno principalmente durante diciembre y enero.

La incidencia de HP en pacientes con lupus eritematoso sistémico es menor al 2% como se reporta en la literatura anglosajona, en nuestro estudio fue del 1.88%.

La mortalidad de HP en este tipo de pacientes ha disminuido en los últimos diez años, al examinar las series reportadas en este periodo de tiempo la mortalidad por esta complicación no supera el 77%, cuando hace veinte años oscilaba entre el 70 y 90%, la mortalidad obtenida en este trabajo realizado en dos centros hospitalarios de tercer nivel en la ciudad de México fue del 50%

Es probable que la HP en pacientes con lupus eritematoso sistémico sea un fenómeno de aparición temprana en el curso de la enfermedad (LES), principalmente en los primeros cinco años de evolución de la misma; nosotros encontramos que la mitad de los pacientes desarrollaban HP en los primeros dos años de evolución del LES y el 75% lo hacían en los primeros cinco años de evolución de LES. En las series publicadas por Santos-Ocampo, Abud-Mendoza, Schwab, Zamora, Barile, Koh y Liu el promedio, en todas estas series analizadas en conjunto, de HP se presentó a los 4.1 años de evolución de LES.

El hecho de que las glomerulonefritis no muestren incidencia estacional específica sugiere que la HP depende no solo de la actividad de la enfermedad sino de factores externos, probablemente ambientales, que precipitan la aparición de éste evento.

DISCUSION:

A pesar de que la serie del Dr. Santos-Ocampo realizada en la Cleaveland Clinic Foundation y publicada en el año 2000 muestra que ocho de sus once pacientes reportados presentaron el episodio de hemorragia pulmonar durante los meses de primavera (n=4) y verano (n=4) y solo tres en los meses de otoño e invierno, nuestros resultados muestran una evidente predisposición de nuestros pacientes para desarrollar hemorragia pulmonar en los meses más fríos del año en nuestro país, principalmente invierno (diciembre y enero) aunque también hubo una mayor incidencia en el mes de octubre (otoño), una de las razones por las que esto pudiera suceder, se debe a que es muy posible que exista un factor externo, probablemente ambiental, que contribuya al desarrollo de este evento, tal y como sugieren nuestros resultados al no encontrar un comportamiento similar con la actividad a nivel renal de estos pacientes, ya que la activación del LES a este nivel estudiado en 56 pacientes con glomerulonefritis lúpica, no mostró una incidencia estacional específica a lo largo del año.

Identificar algún factor ambiental que directamente influya en la aparición de este evento no es tarea fácil, por mucho tiempo se ha discutido sobre el papel que tienen los agentes infecciosos en la etiopatogenia del lupus eritematoso sistémico, han sido varios los microorganismos que se han vinculado a LES, no solo como factores de riesgo para la aparición de la enfermedad si no también como complicaciones en el curso de la misma, dentro de ellos destacan agentes virales como Epstein Barr, Herpes Zoster, citomegalovirus, parvovirus, virus de hepatitis C ⁽²²⁾, sin embargo, el papel de estos aun es incierto, un hecho que ha llamado la atención es que en series de necropsias se han detectado un gran número de infecciones oportunistas no detectadas en vida ⁽²³⁾, por otro lado esta bien demostrado el mayor riesgo que tienen estos pacientes de contraer infecciones bacterianas, el mismo tratamiento del LES predispone a procesos infecciosos, por ejemplo, la azatioprina y ciclofosfamida predisponen al paciente a las infecciones por

Herpes, la ciclofosfamida predispone también a la aparición de infecciones oportunistas de comportamiento más agresivo, la disfunción inmune que origina el LES incrementa el riesgo de infecciones, la deficiencia de complemento, la disfunción del sistema retículo endotelial y esplénica que ocurren en el LES son otros contribuyentes a la adquisición de procesos infecciosos ⁽²⁴⁾, cabe hacer mención que los pacientes con

LES parecen tener un especial riesgo para adquirir infecciones por pneumococo, esta bacteria por sí misma es capaz de producir inflamación local a nivel alveolar, la capacidad de fagocitosis de los macrófagos alveolares de estos pacientes se encuentra disminuida.

Si los agentes infecciosos contribuyen a la aparición de hemorragia pulmonar, ya sea por incremento en la actividad de la enfermedad o por lesión local (inflamación) en vasos ya lastimados por el proceso inmune (capilaritis) es posible entonces que exista una cierta relación entre la incidencia de hemorragia pulmonar y la época del año en que estos microorganismos son más frecuentes.

Estudios epidemiológicos señalan los meses invernales como los de mayor incidencia en las infecciones por pneumococo, por lo que este es un microorganismo que bien pudiera tener un papel directo en la aparición de hemorragia pulmonar, sin embargo, en nuestro estudio solo en un paciente se pudo recuperar *Pseudomonas* en los hemocultivos realizados, por otra parte solo en dos de los 28 episodios de HP hubo un proceso neumónico bien documentado, en diez episodios los pacientes presentaban infección de vías respiratorias altas pero no se pudo aislar ningún germen. El trabajo de Zamora y cols menciona haber aislado en siete pacientes algún microorganismo, en tres ocasiones *Aspergillus* y en una ocasión *Klebsiella*, *Legionella*, *Citomegalovirus* y *Pseudomonas*, no se aisló ningún pneumococo ⁽³⁾.

Otro posible factor ambiental relacionado a la aparición de HP en estos pacientes está estrechamente relacionado a las características *sui generis* de la ciudad de México, específicamente la contaminación ambiental y el efecto de

inversión térmica que se produce en los meses invernales en donde registramos el mayor número de casos de HP.

Siendo la ciudad de México una entidad en donde según datos de la Secretaría del Medio Ambiente y Recursos Naturales (SEMARNAT) en promedio entre 1998 al 2002 (periodo analizado en este estudio) los habitantes de esta ciudad vivimos 325 de los 365 días del año por arriba de la norma de calidad de aire, es decir, respiramos una mala calidad de aire (superior a los 200 pts IMECA), aunque en promedio la calidad de aire a mejorado desde 1992 a la fecha, uno de los contaminantes que por su tamaño pueden ser punto de interés como factor ambiental para el desarrollo de trastornos pulmonares sin descartar que puedan ser precipitantes de los eventos de HP en pacientes lúpicos, son más que los niveles de ozono, los niveles de partículas suspendidas, y es que los análisis de la SEMARNAT se hacen en relación a PM10 (partículas suspendidas menores a 10 micras) sin embargo son las PM 2.5 (partículas suspendidas menores a 2.5 micras) las que por sus tamaño pueden penetrar prácticamente hasta el espacio alveolar y depositarse directamente sobre la membrana alveolar, durante los meses fríos y la inversión térmica estas sustancias aumentan en el aire ambiente y aunque a petición de la misma SEMARNAT estas partículas ya se miden en ocho estaciones de la ciudad de México desde agosto de 2003, aun no se determinan modificaciones a las normas de contingencia ambiental en base a estas (PM2.5), que sin duda son más peligrosas y bien valen un análisis más a fondo en su posible papel como agresores directos de la membrana alveolar, tanto por su tamaño como por su origen, de pacientes en quienes por su propia enfermedad, ésta, la membrana alveolar ya puede estar lastimada como lo demuestran los trabajos que documentan un proceso de capilaritis alveolar en estos pacientes.

Bibliografia:

1. Cohen, Schlomo. "Diffuse Pulmoanry Hemorrhage: Evolutionary Flaw or Consequence of Evolutionary Progress?" *Am J Med Sciences* 2002;323(3):130-9
2. Specks, Ulrich. "Diffuse alveolar hemorrhage syndromes" *Curr Opin Rheum* 2001;13(1):12-17
3. Zamora MR, Warner ML, Tuder R, et al "Diffuse alveolar hemorrhage and systemic lupus erythematosus: clinical presentation, histology, survival and outcome" *Medicine* 1997;76:192-202
4. Muller NL, Miller RR, "Difuse pulmonary hemorrhage" *Radiol Clin North Am* 1991;29:965-71
5. Primack SL, Miller RR, Muller NL "Difuse pulmonary hemorrhage: clinical, pathologic and imaging features" *Am J Roentgenol* 1995;164:295-300
6. Travis WD, Colby TV, Lombard C, et al. "A clinicopathologic study of 34 cases of diffuse pulmonary hemorrhage with lung biopsy confirmation" *Am J Surg Pathol* 1990;14:1112-20
7. Santos-Ocampo AS, Mandel BF, Fessler BJ "Alveolar hemorrhage in systemic lupus erytematosus. Presentation and management" *Chest* 2000;118:1083-90
8. Eagen JW, Memoli VA, Roberts JL, et al "Pulmonary hemorrhage in systemic lupus erytematosus" *Medicine* 1978;57:545-60
9. Myers JL, Katzenstein AL, "Microangiitis in lupus induced hemorrhage" *Am J Clin Pathol* 1986;23:8-15
10. Koh WH, Thannboo J, Boey ML "Pulmonary hemorrhage in oriental patients with systemic lupus erytematosus" *Lupus* 1997;6:713-16
11. Liu MF, Lee JH, Weng TH, et al "Clinical experience of 13 cases with severe pulmonary hemorrhage in systemic lupus erytematosus with active nephritis" *Scand J Rheumatol* 1998;27:291-98

12. Schwab EP, Schmmacher HR, Freundlich B et al "Pulmonary alveolar hemorrhage in systemic lupus erytematosus" *Semin Arthritis Rheum* 1993;23:8-12
13. Abud-Mendoza C, Díaz-Jouanen E, Alarcón-Segovia D. "Fatal pulmonary hemorrhage in systemic lupus erytematosus: occurrence without hemoptysis" *J Rheumatol* 1985;12:558-61
14. Barile LA, Jara LJ et al "Pulmonary hemorrhage in systemic lupus erytematosus" *Lupus* 1997;6:445-8
15. Carette S, et al "Severe acute pulmonary disease in patients with systemic lupus erytematosus: Ten years of experience at the National Institutes of Health" *Semin Arthritis Rheum* 1984;14:52-9
16. Barile LA. "Hemorragia Pulmonar en Lupus Eritematoso Generalizado" *Rev Mex Reumat* 2001;16(5):327-9
17. Osler W "On the visceral manifestations of the erythema group of skin diseases" *Am J Med* 1904;127:1-23
18. Alarcón-Segovia D, Alarcón DG "Pleuro-pulmonary manifestations of systemic lupus erytematosus" *Dis Chest* 1961;39:7-17
19. Mintz G. Et al "Acute massive pulmonary hemorrhage in systemic lupus erytematosus" *J Rheumatol* 1978;5:39-50
20. Marino CT, Pertschuch LP "Pulmonary hemorrhage in SLE" *Arch Intern Med* 1981;141:201-3
21. Howe HS et al "Pulmonary hemorrhage, pulmonary infarction and the lupus anticoagulant" *Ann Rheum Dis* 1988;47:869-72
22. Matsukawa Y et al "Epstein Barr virus-induced systemic lupus erytematosus" *S Afr Med* 1996;16:850-1
23. Hellman DB et al "Fatal infections in systemic lupus erytematosus: role of opportunistic organisms" *Medicine* 1987;66:341-48
24. Piliero P. "Funtional asplenia in systemic lupus erytematosus" *Semin Arthritis Rheum* 1990;20:185-89