

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO



DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACIÓN
FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACIÓN SUR DEL DISTRITO FEDERAL
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

TITULO

**DAÑO PULMONAR RESIDUAL EN PACIENTES CON HEMORRAGIA ALVEOLAR
DIFUSA DE ORIGEN AUTOINMUNE**

TESIS QUE PRESENTA

DRA. BIENVENIDA EVA PÉREZ ACEVES

PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA ESPECIALIDAD EN:
REUMATOLOGÍA



ASESORES DE TESIS:

DRA. LEONOR BARILE FABRIS
DR. MARIO PÉREZ CRISTÓBAL.
DR. GERARDO ANTONIO ESPINOLA REYNA

MÉXICO DF

FEBRERO 2009



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.



IMSS

REGISTRO NACIONAL DE TESIS DE ESPECIALIDAD

Delegación: Sur del Distrito Federal

Unidad de adscripción: HE CMN SIGLO XXI

Autor:

Apellido:

Paterno: Pérez

Materno: Aceves

Nombre: Bienvenida Eva

Matrícula: 99054653

Especialidad: Reumatología

Fecha Grad. 28 / 02 / 2009

Título de la tesis:

Daño pulmonar residual en paciente con hemorragia alveolar difusa de origen autoinmune

Resumen:

En pacientes con enfermedades reumáticas la hemorragia pulmonar (HP) se puede presentar como manifestación primaria de actividad de la enfermedad; vasculitis sistémicas o lupus eritematoso sistémico (LES). En pacientes con LES ocurre entre el 2 % al 5% con una mortalidad de 70% a 90%. Los criterios para el diagnóstico de hemorragia pulmonar son 1) infiltrados alveolares densos en $\frac{3}{4}$ partes o más de los campos pulmonares en la radiografía de tórax, 2) insuficiencia respiratoria de inicio agudo y 3) descenso de la hemoglobina 3 g/dL o mayor. La hemorragia pulmonar se presenta como complicación grave de una variedad de condiciones y que pone en riesgo la vida, se puede presentar como episodio único o repetido y puede conducir a neumonía organizada, depósito de colágena en vías aéreas pequeñas y consecuentemente fibrosis pulmonar y esto puede repercutir sobre la función pulmonar con cambios restrictivos u obstructivos. Con los antecedentes previos se buscó mediante pruebas de funcionamiento respiratorio (pletismografía) establecer si existe daño pulmonar residual después de la HP en pacientes con enfermedades autoinmunes. Se incluyeron 10 pacientes; 7 con lupus eritematoso sistémico y 3 con vasculitis primaria que cursaron con hemorragia pulmonar, se determinó índice de SLEDAI Y SLICC en pacientes con LES y escala de actividad de las vasculitis five factor score (FFS) en poliangeítis microscópica y BVAS para G. Wegener al tiempo de la hemorragia; el número de eventos de HP y el tipo de tratamiento utilizado, así como el uso de ventilación mecánica; para determinar los factores asociados con daño pulmonar residual Al momento de la hemorragia la media en SLEDAI fue de 20.4 ± 7.5 , el FFS fue 2 y el BVAS 36, 1 paciente presento 2 episodios de HP y 1 presento 5 eventos, el tratamiento fue metilprednisolona en 3 pacientes (30%), metilprednisolona + ciclofosfamida 7 pacientes (70%), uno de estos además inmunoglobulina IV y plasmaferesis. Cinco pacientes (50%) requirieron apoyo mecánico ventilatorio. A los diez pacientes se le realizaron pruebas de funcionamiento pulmonar encontrándose daño pulmonar en 8 pacientes; 3 (30%) con patrón obstructivo, 5 (50%) patrón restrictivo y 2 (20%) patrón normal. El análisis bivariado y prueba exacta de Fisher para determinar si había una relación entre las variables y el daño pulmonar no demostró asociación estadísticamente significativa entre las variables. En conclusión la HP causa daño pulmonar residual en un alto porcentaje de pacientes. Es probable que se requiera tratamiento inmunosupresor a largo plazo una vez resuelto el episodio agudo.

Palabras Clave:

1) Hemorragia pulmonar 2) Enfermedad autoinmune 3) Daño residual

4) Pruebas de funcionamiento pulmonar 5) _____ Pags. 38 Ilus. 5

(Anotar el número real de páginas en el rubro correspondiente sin las dedicatorias ni portada)

(Para ser llenado por el jefe de Educación e Investigación Médica)

Tipo de Investigación: _____

Tipo de Diseño: _____

Tipo de Estudio: _____

DRA. DIANA G. MENEZ DÍAZ
JEFE DE LA DIVISIÓN DE LA EDUCACIÓN EN SALUD
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

DRA. LEONOR A. BARILE FABRIS
JEFE DE SERVICIO DE REUMATOLOGÍA
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

ASESORES:

DRA. LEONOR A. BARILE FABRIS
JEFE DE SERVICIO DE REUMATOLOGÍA
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

DR. MARIO PÉREZ CRISTÓBAL
MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE REUMATOLOGÍA
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

DR. GERARDO A. ESPINOLA REYNA
JEFE DEL SERVICIO DE FISIOLÓGÍA CARDIOPULMONAR
UMAE HOSPITAL DE CARDIOLOGÍA CMN SIGLO XXI

AGRADECIMIENTOS

A mi esposo Adrián Roberto Burciaga Ortega
Quien siempre ha creído en mí y me ha apoyado incondicionalmente impulsándome
cuando me detengo y levantándome cuando me caigo.

A mis hijos Jesús, David y Miguel
Quienes me han comprendido y apoyado todas mis decisiones.

A mis compañeros Leslie, Mauricio y Rubén
Por su compañerismo, amistad y apoyo.

A las señoritas Patricia Osorio Ávila del servicio de fisiología cardiopulmonar
Marlen Miranda Ávila del servicio de Reumatología
Por su apoyo para la obtención de datos para la realización de este trabajo

Al Dr. Ramiro Hernández Vásquez
Por su gran ayuda.

A los Drs. Del servicio de Reumatología
Por habernos compartido sus conocimientos y brindarnos su apoyo.

A mis asesores: Dra. Barile, Dr. Pérez y Dr. Espinola
Por ser mis guías para la realización de este trabajo.

A la Dra. Barile
Por su objetividad y por hacernos ver que con esfuerzo podemos mejorar día a día.

Índice

Resumen:.....	1
Antecedentes.....	4
Justificación.....	7
Planteamiento del problema.....	8
Hipótesis y objetivos.....	9
Material y métodos.....	10
Resultados.....	21
Discusión	28
Anexos.....	31
Bibliografía.....	36



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud
Coordinación de Investigación en Salud

Dictamen de Autorizado

COMITÉ LOCAL DE INVESTIGACIÓN EN SALUD 3601

FECHA 29/05/2008

Estimado Dr. (a).

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle que, el protocolo de investigación en salud presentado por usted, cuyo título es:

Daño pulmonar residual en pacientes con hemorragia alveolar difusa de origen autoinmune.

fue sometido a consideración del Comité Local de Investigación en Salud, quien de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores consideraron que cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética médica y de investigación vigentes, por lo que el dictamen emitido fue de: **AUTORIZADO**.

Habiéndose asignado el siguiente número de registro institucional

No. de Registro
R-2008-3601-29

Atentamente


Dr(a).

Presidente del Comité Local de Investigación en Salud Núm 3601

IMSS

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

Resumen

En pacientes con enfermedades reumáticas la hemorragia pulmonar (HP) se puede presentar como manifestación primaria de actividad de la enfermedad en vasculitis sistémicas o lupus eritematoso sistémico (LES). En pacientes con LES ocurre entre el 2 % al 5% con una mortalidad de 70% a 90%. Los criterios para el diagnóstico de hemorragia pulmonar son 1) infiltrados alveolares densos en $\frac{3}{4}$ partes o más de los campos pulmonares en la radiografía de tórax, 2) insuficiencia respiratoria de inicio agudo y 3) descenso de la hemoglobina 3 g/dL o mayor. La hemorragia pulmonar se presenta como complicación grave de una variedad de condiciones y que pone en riesgo la vida, se puede presentar como episodio único o repetido y puede conducir a neumonía organizada, depósito de colágena en vías aéreas pequeñas y consecuentemente fibrosis pulmonar y esto puede repercutir sobre la función pulmonar con cambios restrictivos u obstructivos. Con los antecedentes previos se buscó mediante pruebas de funcionamiento respiratorio (pletismografía) establecer si existe daño pulmonar residual después de la HP en pacientes con enfermedades autoinmunes. Se incluyeron 10 pacientes; 7 con lupus eritematoso sistémico y 3 con vasculitis primaria que cursaron con hemorragia pulmonar, se determinó índice de SLEDAI Y SLICC en pacientes con LES y escala de actividad de las vasculitis five factor score (FFS) en poliangeítis microscópica y BVAS para G. Wegener al tiempo de la hemorragia; el número de eventos de HP y el tipo de tratamiento utilizado, así como el uso de ventilación mecánica; para determinar los factores asociados con daño pulmonar residual al momento de la hemorragia la media en SLEDAI fue de 20.4 ± 7.5 , el FFS fue 2 y el BVAS 36, 1 paciente presentó 2 episodios de HP y 1 presentó 5 eventos, el tratamiento fue metilprednisolona en 3 pacientes (30%), metilprednisolona + ciclofosfamida 7 pacientes (70%), uno de estos además inmunoglobulina IV y plasmaferesis. Cinco pacientes (50%) requirieron apoyo mecánico ventilatorio. A los diez pacientes se le realizaron pruebas de funcionamiento pulmonar encontrándose daño pulmonar en 8 pacientes (80%); 3 (30%) con patrón obstructivo, 5 (50%) patrón restrictivo y 2 (20%) patrón normal. El análisis bivariado y prueba exacta de Fisher para determinar si había una relación entre las variables y el daño pulmonar no demostró asociación estadísticamente significativa entre las variables. En conclusión la HP causa daño pulmonar residual en un alto porcentaje de pacientes. Es probable que se requiera tratamiento inmunosupresor a largo plazo una vez resuelto el episodio agudo

Abstract

In patients with rheumatic diseases pulmonary hemorrhage (PH) may be present as a primary activity manifestation of the disease such as systemic vasculitis or systemic lupus erythematosus (SLE). In SLE patient it occurs between 2% and 5% with mortality ranges from 70% to 90%. The criteria for pulmonary hemorrhage are 1) diffuse alveolar opacities in chest X rays, 2) acute respiratory failure and 3) drop in the hemoglobin level 3 g/dl or more. Pulmonary hemorrhage may be present as a dangerous manifestation of several conditions which are life-threatening, It can be present as an only or repeated episodes and lead to organizing pneumonia, collagen deposition in small airways and ultimately, pulmonary fibrosis causing damage in pulmonary function with obstructive or restrictive changes.

With de previous background, with lung function test (LFT) we looked for to establish if there was residual lung damage after PH in patients with autoimmune diseases.

Were included 10 patients; 7 with systemic lupus erythematosus and 3 with primary vasculitis and PH, in SLE patients was measured SLEDAI and SLICC, for microscopic polyangiitis was measured de five factor score ((FFS) and for Wegener's Granulomatosis de BVAS to establish activity at the time of PH, number of episodes of PH, kind of treatment, the use of mechanical ventilation; to establish associated factors with residual lung damage. The mean SLEDAI at the moment of PH was 20.4 ± 7.5 , FFS 2 and BVAS 36, in one patient there were 2 PH events and one patient had 5 PH events, the treatment was Methylprednisolone 3 patients (30%), methylprednisolona + Cyclophosphamide in 7 patients (70%) in one of these furthermore was given IV immunoglobulin and plasma exchange. Five patients (50% required mechanical ventilation. Lung functional test were performed in all of the patients, lung damage was found in 8 patients; 3 (30%) with obstructive changes, 5 (50%) with restrictive changes, and 2 (20%) had normal patron. The bivariado analyses and exact Fisher test to determine relation between all of the variables and lung damage fail to demonstrate association statistically significant. In conclusion PH causes residual lung injury in a great percentage of patients. It is probably that immunosuppressive treatment be necessary once the acute event has resolve.

Antecedentes

La hemorragia pulmonar (HP) o hemorragia alveolar difusa es un síndrome clínico-patológico que se presenta como complicación de una variedad de condiciones y que pone en riesgo la vida. Se puede presentar como episodio único o repetido y puede conducir a neumonía organizada, depósito de colágena en vías aéreas pequeñas y consecuentemente fibrosis pulmonar. (1,2,3) Hemorragia pulmonar y hemorragia alveolar difusa son usados como sinónimos, por lo que a lo largo de este texto se usará el término hemorragia pulmonar para referirnos a esta entidad.

Existen diversas causas de HP; la mayoría de ellas comparten la misma fisiopatología: daño a la microcirculación alveolar que puede causar hemorragia local (4). La característica histopatológica es capilaritis pulmonar la cual incluye infiltración de capilares y vénulas por neutrófilos, eritrocitos intersticiales, depósito de hemosiderina y oclusión capilar septal interalveolar (5). Aunque esta capilaritis no es patognomónica, usualmente señala la presencia de una vasculitis sistémica subyacente o enfermedad vascular de la colágena. (4,6).

En pacientes con enfermedades reumáticas la hemorragia pulmonar se puede presentar como manifestación primaria de actividad de la enfermedad; vasculitis sistémicas o lupus eritematoso sistémico (LES) principalmente (8).

Entre las enfermedades reumáticas que más frecuentemente ocasionan HP son el LES y vasculitis sistémicas. La HP en pacientes con LES ocurre entre el 2 % al 5% (9,10, 11). Representa 1.5 a 3.7% de las admisiones hospitalarias debido a LES (12) con una mortalidad reportada en rangos de 70% a 90% (9,10,11).

En 1985 el Dr. Abud-Mendoza (24) publicó los criterios para considerar el diagnóstico de hemorragia pulmonar donde incluyó 1) infiltrados alveolares densos en $\frac{3}{4}$ partes o más

de los campos pulmonares en la radiografía de tórax; 2) insuficiencia respiratoria de inicio agudo y 3) descenso de la hemoglobina 3 gr/dl o mayor; en el estudio de la Dra. Barile y cols; (17) que incluyó 34 pacientes con hemorragia pulmonar y LES se encontró que las manifestaciones clínicas más frecuentes fueron: descenso de la hemoglobina (91.17%), insuficiencia respiratoria (100%), hemoptisis (58.82%), infiltrados radiológicos (100%) e hipoxemia (82.35%) y 14 de ellos no presentaron hemoptisis (41%) lo cual concuerda con lo descrito por Dr. Abud-Mendoza.

Las imágenes de tomografía computarizada pueden confirmar la enfermedad en un porcentaje elevado. (4,8,22,23). Cortese y cols; en una revisión reciente de radiografías de 20 pacientes con HP reportaron que la hemorragia necesita ser sospechada por la evidencia de hemoptisis y/o rápida instalación de anemia y que la tomografía computarizada es superior a la radiografía de tórax convencional para detectar opacidades en vidrio despolido y que debe realizarse en casos de sospecha de HP con hallazgos normales en la radiografía de tórax (15).

La broncoscopia con lavado broncoalveolar es muy útil para confirmar HP y excluir otras entidades (4). La insuficiencia respiratoria incluyendo la falla respiratoria aguda puede requerir apoyo mecánico ventilatorio; la lesión de la hemorragia pulmonar se puede resolver completamente o dejar una área de cicatrización de severidad variable (2).

En cuanto al tratamiento de la HP no hay un consenso establecido; se han dado diferentes regímenes de tratamiento siendo el tratamiento de elección pulsos de metilprednisolona 1gr/día requiriéndose en algunos casos hasta 5 días, en ocasiones asociado a ciclofosfamida con resultados variables (17). El uso de plasmaferesis es controversial, sin embargo, ha demostrado ser útil en pacientes con vasculitis asociadas a ANCA y en pacientes con LES que no responden a la terapia convencional (18,21).

La hemorragia pulmonar puede conducir a fibrosis intersticial y esto puede repercutir sobre la función pulmonar con cambios restrictivos u obstructivos, posiblemente debido a infiltración neutrofílica en los sacos alveolares, lo que puede causar liberación de enzimas proteolíticas las cuales pueden provocar daño parenquimatoso y de las vías aéreas ocasionando bronquiolitis y enfisema. Con los antecedentes previos se busca establecer si existe daño pulmonar residual después de la HP en pacientes con enfermedades autoinmunes mediante pruebas de funcionamiento respiratorio (pletismografía).

La pletismografía permite evaluar el grado y tipo de disfunción del sistema respiratorio, siendo uno de los estudios más utilizados en los laboratorios de fisiología pulmonar, la cual mide volúmenes, flujos y capacidades como: capacidad vital forzada (FVC), el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV1) y la relación FEV1/FVC o índice de Tiffeneau; con lo que podemos determinar si existe daño pulmonar y determinar el tipo de patrón, ya sea obstructivo o restrictivo ofreciendo una evaluación completa de la función pulmonar.

Justificación

La hemorragia pulmonar en las enfermedades autoinmunes provoca una lesión inflamatoria de los septos alveolares (capilaritis), con la acumulación intersticial de neutrofilos que puede llevar a necrosis del septo alveolar; proliferación de neumocitos tipo 2 y ensanchamiento intersticial por edema. Esta lesión se puede resolver completamente o dejar un área de cicatrización de gravedad variable lo cual puede repercutir sobre la función pulmonar en los pacientes que sobreviven a esta manifestación. Por lo que consideramos importante medir la función pulmonar para determinar si existe daño pulmonar residual después haber sufrido hemorragia pulmonar en pacientes con enfermedad autoinmune.

Planteamiento del problema

La hemorragia pulmonar en las enfermedades autoinmunes es una manifestación muy grave, con un porcentaje alto de mortalidad (70 a 90%); en los sobrevivientes a la HP pueden tener secuelas en la función pulmonar de severidad variable, por lo que decidimos evaluar si existe daño pulmonar residual en pacientes sobrevivientes a hemorragia pulmonar y enfermedad autoinmune.

Hipótesis

Los pacientes con hemorragia pulmonar y enfermedad autoinmune pueden presentar daño pulmonar residual.

Hipótesis nula

Los pacientes con hemorragia pulmonar y enfermedad autoinmune no presentan daño pulmonar residual.

Objetivo 1

Evaluar la prevalencia de daño pulmonar residual en pacientes con enfermedad autoinmune y hemorragia pulmonar.

Objetivo 2

Determinar los factores asociados a daño pulmonar residual en hemorragia pulmonar y enfermedad autoinmune.

Material y métodos

Se incluyeron a pacientes del servicio de reumatología con enfermedad autoinmune (lupus eritematoso sistémico o vasculitis primaria) del Hospital de Especialidades Centro Medico Nacional Siglo XXI, que cursaron con hemorragia pulmonar demostrada por la triada de insuficiencia respiratoria aguda, descenso de la cifra de hemoglobina 3 gr/dl o mayor e infiltrados alveolares difusos en $\frac{3}{4}$ partes de los campos pulmonares en la radiografía de tórax; o en los que se haya confirmado por tomografía de alta resolución o broncoscopia.

Se incluyeron pacientes mayores de 18 años en el estudio que cumplieron criterios de clasificación del ACR para lupus eritematoso sistémico o vasculitis sistémica según fue el caso y en quienes fue posible la medición de la función pulmonar con pletismografía para determinar volumen residual (RV), capacidad pulmonar total (TLC), capacidad funcional residual (RFC), capacidad vital forzada (FVC), el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV1) y la relación FEV1/FVC o índice de Tiffeneau, además se determino el grado de obstrucción y restricción pulmonar.

Se determinó índice de SLEDAI Y SLICC en pacientes con LES y escala de actividad de las vasculitis five factor score (FFS) en poliangeítis microscópica y BVAS para G. Wegener al tiempo de la hemorragia; el número de eventos de HP y el tipo de tratamiento utilizado, así como el uso de ventilación mecánica; para determinar los factores asociados con daño pulmonar residual.

Diseño del estudio

Prospectivo, transversal analítico comparativo.

Universo de trabajo

Se incluyeron pacientes del servicio de reumatología del Hospital de Especialidades CMN siglo XX I que cumplieron con criterios de inclusión, de la consulta externa.

Tamaño de la muestra

Se empleó una muestra por conveniencia.

Criterios de selección

- Pacientes mayores de 18 años con criterios de clasificación del (ACR) para lupus eritematoso sistémico o vasculitis sistémica según sea el caso.
- Pacientes con diagnóstico de enfermedad autoinmune y hemorragia pulmonar.

Criterios de inclusión

-Pacientes sobrevivientes a hemorragia pulmonar y enfermedad autoinmune en quienes fue posible realizar pruebas de función pulmonar.

Criterios de Exclusión

- Pacientes en quienes no fue posible la realización de pruebas de función pulmonar.

Variables:

Independiente: Hemorragia pulmonar en pacientes con enfermedad autoinmune

Dependiente: Daño pulmonar residual secundario a HP

Definiciones operativas de las variables:

Daño pulmonar:

Definición conceptual. Afectación irreversible del parénquima pulmonar.

Definición operacional. Grado de obstrucción o restricción pulmonar medido por pruebas de función pulmonar (Pletismografía o espirometría).

Escala de medición. Variable cualitativa nominal dicotómica

Indicador de medición. Si o no.

Lupus eritematoso sistémico (LES):

Definición conceptual. Enfermedad reumática crónica, autoinmune, de etiología desconocida, que se caracteriza por un conjunto de manifestaciones clínicas asociada a la presencia de autoanticuerpos.

Definición operacional. Se consideró LES cuando se cumplieron al menos 4 de los 11 criterios del ACR para clasificación de LES

Escala de medición. Variable cualitativa nominal dicotómica.

Indicador de medición. Si o no

Vasculitis sistémicas de vasos pequeños:

Definición conceptual. Inflamación de los vasos sanguíneos, que puede asociarse a necrosis de la pared vascular, que tiende a afectar vasos sanguíneos menores a 50 μm de diámetro, Definición operacional. Se consideró vasculitis de vaso pequeño cuando se cumplieron los criterios de clasificación de Chapel- Hill

Escala de medición. Variable cualitativa nominal dicotómica.

Indicador de medición. Si o no.

Descenso de hemoglobina (Hb):

Definición conceptual. Disminución de la concentración de hemoglobina cuyos valores normales oscilan entre 12 y 18 gramos por decilitro de sangre.

Definición operacional. Se consideró descenso de la hemoglobina cuando esta disminuyó 1 gr/dl o más, respecto a una medición previa.

Escala de medición. Variable cuantitativa continua dicotómica.

Indicador de medición. Gramos por decilitro, y al compararse con la previa se reportó como si o no y cantidad de gramos.

Infiltrados pulmonares:

Definición conceptual. Introducción furtiva de un líquido en el parénquima pulmonar visualizado en la radiografía de tórax.

Definición operacional. Se consideraron infiltrados alveolares cuando se observó ocupación alveolar difusa en $\frac{3}{4}$ partes de los campos pulmonares en la radiografía de tórax.

Escala de medición. Variable cuantitativa continua dicotómica

Indicador de medición. Si o no.

Insuficiencia respiratoria aguda:

Definición conceptual. Fracaso del aparato respiratorio en su función de intercambio de gases, manifestado clínicamente por dificultad respiratoria con cianosis central y/o periférica.

Definición operacional. Se consideró insuficiencia respiratoria aguda cuando el paciente presentó dificultad para respirar en un corto periodo de tiempo con cianosis central y/ o periférica.

Escala de medición. Variable cualitativa nominal dicotómica.

Indicador de medición. Si o no.

Apoyo mecánico ventilatorio (AMV):

Definición conceptual. Procedimiento de respiración artificial que sustituye o ayuda temporalmente a la función ventilatoria de los músculos inspiratorios.

Definición operativa. Se consideró cuando se colocó tubo endotraqueal conectado a equipo de ventilación mecánica.

Escala de medición. Variable cualitativa nominal dicotómica.

Indicador de medición. Si o no.

Capacidad vital (CV):

Definición conceptual. Es la máxima cantidad de aire que puede ser expulsada mediante una espiración máxima y prolongada, la cual va precedida de inspiración también máxima.

Definición operacional. Se consideró a la CV reportada en la pletismografía del paciente.

Escala de medición. Variable cuantitativa continua.

Indicador de medición. Litros, y al ser comparado con la cifra teórica normal, se expresó en porcentaje.

Volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV1):

Definición conceptual. Representa el volumen espirado al final del primer segundo de la capacidad vital forzada.

Definición operacional. Se consideró al VEF1 reportado en la pletismografía del paciente.

Escala de medición.: Variable cuantitativa continua.

Indicador de medición.: Litros, y al ser comparada con la cifra teórica normal, se expresó en porcentaje

Índice de Tiffeneau (VEF1/CV):

Definición conceptual. Expresa que fracción porcentual de la CV ha sido expulsada al finalizar el primer segundo de la espiración.

Definición operacional. Se consideró la relación VEF1/CV reportada en la pletismografía del paciente.

Escala de medición. Variable cuantitativa discreta.

Indicador de medición. Porcentaje, y al ser comparado con el nuevo porcentaje esperado se expresó en números positivos o negativos.

Volumen residual (RV):

Definición conceptual. Cantidad de aire que queda en los pulmones luego de una espiración forzada.

Definición operacional. Se consideró el VR reportado por la pletismografía del paciente.

Escala de medición. Variable cuantitativa continúa.

Indicador de medición. Litros de aire.

Capacidad pulmonar total: (TLC).

Definición conceptual. Volumen de aire total que puede almacenar el pulmón luego de una inspiración forzada.

Definición operacional. Se consideró la TCL reportada por la pletismografía del paciente.

Escala de medición: Variable cuantitativa continúa.

Indicador de medición: Litros de aire.

Obstrucción pulmonar:

Definición conceptual. Atropamiento de aire en vías aéreas más allá del bronquiolo terminal.

Definición operacional. Se consideró patrón de mecánica respiratoria obstructiva cuando el índice de Tiffenau fue menor de 0.7.

Escala de Medición. Variable cualitativa nominal.

Indicador de medición. Porcentaje, y al ser comparado con el nuevo porcentaje esperado se expresó en números positivos o negativos.

Restricción pulmonar:

Definición conceptual. Toda aquella afectación que curse con una disminución de la propiedad de elasticidad de los pulmones.

Definición operacional: Se consideró patrón de mecánica respiratoria restrictivo cuando el índice de Tiffenau fue mayor de 0.7.

Escala de medición. Variable cualitativa nominal.

Indicador de medición. Porcentila, y al ser comparado con el valor de porcentilas se expresó en valores positivos o negativos.

Actividad de la enfermedad del lupus eritematoso sistémico (SLEDAI):

Definición conceptual. Exacerbación de la enfermedad con un conjunto de manifestaciones clínicas y de laboratorio.

Definición operacional. Se consideró actividad leve cuando el SLEDAI fue igual o menor a 3 puntos, actividad moderada mayor de 3 pero menor de 12 puntos y actividad severa cuando el SLEDAI fue igual o mayor de 12 puntos al momento de la hemorragia pulmonar

Escala de medición: Variable cuantitativa discreta dicotómica.

Indicador de medición. Si o no.

Evaluación de daño en lupus eritematoso sistémico (SLICC):

Definición conceptual. Afectación irreversible a órgano blanco secundario a actividad del LES.

Definición operacional. Se consideró afectación a órgano cuando el índice de SLICC fue igual o mayor a 1

Escala de medición. Variable cuantitativa discreta dicotómica.

Indicador de medición. Si o no.

Valoración de actividad de las vasculitis sistémicas de pequeño vaso tomando en cuenta 5 parámetros (FFS):

Definición conceptual. Exacerbación de la vasculitis caracterizada por alteraciones a nivel renales, del sistema nervioso central, gastrointestinal o proteinuria.

Definición operacional. Se consideró actividad de la vasculitis cuando el FFS fue igual o mayor a 1 con un máximo de 5 puntos.

Escala de medición. Variable cuantitativa discreta dicotómica.

Indicador de medición. Si o no.

Análisis estadístico:

Se realizó estadística descriptiva y análisis bivariado con Chi cuadrada, prueba exacta de Fisher y OR (razón de momios) con IC 95%; se considero estadísticamente significativo con $P < 0.05$.

Se utilizó programa SPSS 15.0

Recursos para el estudio:

Humanos

Médicos del servicio de reumatología.

Médicos del departamento de fisiología pulmonar.

Materiales

Pletismógrafo marca Jaeger programa LAB 4, ML3

Formatos para recolección de datos.

Base de datos en hoja de cálculo.

Programa SPSS 15.0

ASOCIACIÓN MÉDICA MUNDIAL DECLARACIÓN DE HELSINKI

Principios Éticos para la Investigación Médica en Seres Humanos

Adoptada por la 18ª . Asamblea Médica mundial Helsinki, Finlandia, Junio 1964 y modificada por la 29ª Asamblea Médica Mundial Tokio, Japón, Octubre 1975 35ª . Asamblea Médica Mundial, Venecia, Italia, Octubre 1983 41ª . Asamblea Médica Mundial, Hong-Kong. Septiembre 1989 48ª. Asamblea Médica Mundial, Somerset West, Republica de Sudáfrica, Octubre 1996 y por la 52ª. Asamblea Mundial, Edimburgo, Escocia, Octubre 2000.

INTRODUCCION:

1.- La Asociación Médica Mundial ha desarrollado la Declaración de Helsinki como una recopilación de principios éticos para guiar a los médicos y a otros participantes en estudios de investigación médica en seres humanos. La investigación médica que involucra la participación de seres humanos incluye la investigación sobre material o datos identificados provenientes de seres humanos.

2.- Es obligación del médico promover y salvaguardar la salud de las personas. Su conocimiento y su conciencia deben estar dedicados al cumplimiento cabal de esta misión.

3.- La declaración de Ginebra de la Asociación Médica Mundial enlaza al médico con las palabras “la salud de mi paciente será mi primera consideración “, y el Código Internacional de Ética Médica declara que, “ Un médico debe actuar sólo en el mejor interés del paciente cuando le brinde cuidados médicos que pudieran tener un efecto de debilitamiento del estado físico y mental del paciente.

4.- El progreso médico se basa en la investigación, la cual debe sustentarse en parte en estudios experimentales que involucren la participación de seres humanos.

5.- En el marco de la investigación médica en seres humanos, deberán prevalecer las condiciones relacionadas con el bienestar del sujeto sobre los intereses de la ciencia y de la sociedad.

6.- El propósito primario de la investigación médica que involucra seres humanos debe de ser la búsqueda de mejores procedimientos profilácticos, diagnósticos y terapéuticos, así como la comprensión de la etiología y la patogénesis de las enfermedades. Aun los mejores métodos profilácticos, diagnósticos y terapéuticos ya probados, deberán de continuar evaluándose a través de la investigación de su efectividad, eficiencia, accesibilidad y calidad.

Resultados

Se efectuó un análisis retrospectivo y prospectivo de pacientes con LES y vasculitis sistémica de septiembre de 1998 a noviembre del 2007 identificándose 11 pacientes que presentaron HP y sobrevivieron, 10 de los 11 pacientes fueron contactados en la consulta externa del departamento de Reumatología del HE CMN SXXI para la realización de pruebas de funcionamiento pulmonar, previa firma de consentimiento informado, no fue posible localizar a un paciente. Se incluyeron un total de 10 pacientes que habían cursado con hemorragia pulmonar dentro de las fechas señaladas, de los cuales 3 (30%) tenían vasculitis sistémica: 1 (3.3%) Granulomatosis de Wegener y 2 (66.6%) poliangeítis microscópica; el resto (7 pacientes) lupus eritematoso sistémico (70%). La edad promedio de los pacientes al momento del estudio fue de 30 años (con rangos de 18-43 años) para los pacientes con LES, y 35 años (rangos de 21-55 años) para los pacientes con vasculitis sistémica. Los siete pacientes con LES cumplieron al menos 4 de los 11 criterios de clasificación del ACR para LES y los 3 pacientes con vasculitis cumplieron los criterios de Chapell Hill. Se calculo SLEDAI para LES, FFS para poliangeítis microscópica y BVAS para G Wegener para establecer la actividad de la enfermedad al momento de la hemorragia pulmonar, el SLICC se les realizo al momento del estudio. Las características basales se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1. Características basales de los pacientes

n=10	Género	Edad	Años de H.P.	# Eventos de HP	Enf.	ACTIVIDAD	SLEDAI FFS	SLICC	Días de AMV
1	Fem	55	5	1	GW	VRA,VRB, renal	2		4 días
2	Fem	43	4	1	LES	Articular, renal, inmunológico mucocutánea, serositis, hematológico, articular, renal, inmunológico	14	0	4 días
3	Fem	30	4	5	LES	articular, hematológica, inmunológico	54	7	55 días + traqueostomía
4	Fem	18	3	1	LES	,inmunológico	11	0	NO AMV
5	Masc	32	4	1	PAM	pulmonar, renal	1		10 días
6	Fem	28	2	1	LES	renal, mucocutánea c/vasculitis articular, renal, mucocutánea c/vasculitis	13	2	NO AMV
7	Fem	20	1	1	LES		32	2	NO AMV
8	Fem	30	4	2	LES	serositis	6	0	3 días
9	Fem	21	2	1	PAM	renal y pulmonar	2		NO AMV
10	Masc	41	10	1	LES	serositis, renal	13	0	NO AMV

VRA= vías respiratorias altas, VRB= vías respiratorias bajas, SNP= sistema nervioso periférico, AMV apoyo mecánico ventilatorio

De los 10 pacientes 8 (80%) no tenía establecido el diagnóstico de LES o vasculitis sistémica al momento de la HP y solo presentaron síntomas constitucionales los días previos a la HP. Un paciente presentó 2 eventos de HP, el intervalo entre los 2 eventos fue de 25 días en el primer evento se manejó con pulso de 1 gramo de metilprednisolona como dosis única, en el segundo evento ameritó AMV por 3 días, se administraron 3 pulsos de metilprednisolona de 1 g c/u; 1 paciente presentó 5 eventos de hemorragia pulmonar en el periodo comprendido entre el 6 de abril y 12 de mayo del 2004, en el primer evento recibió 7 pulsos de metilprednisolona de 1 gramo cada uno, no ameritó AMV, en el segundo evento (15 días posteriores al primer evento) ameritó AMV, los otros 3 eventos de HP los presentó estando intubada, el cuarto evento presentó HP masiva,

además estando intubada presento crisis convulsivas tónico clónicas generalizadas y presento infarto occipital bilateral documentado por TAC de cráneo, este paciente recibió en forma consecutiva: metilprednisolona, ciclofosfamida, inmunoglobulina IV y plasmaferesis por actividad severa de LES y para control de HP. Los ocho pacientes restantes solo presentaron 1 evento de hemorragia pulmonar. La puntuación media de SLEDAI fue de 20.8, para el FFS la media fue de 2 y la puntuación del BVAS fue de 36 puntos al momento de la HP, de los 7 pacientes con LES solo 3 de ellos presentaron puntuación de SLICC mayor de 1 punto al momento del estudio, 2 de ellos con puntuación de 2 y uno con puntuación de 7 (paciente 3) con una media de 2.25. tabla 4

En este estudio se observo que de los 10 pacientes 8 iniciaron con síndrome de pulmón-riñón, 5 (71.4%) de los pacientes con LES y los 3 (100%) pacientes con vasculitis sistémica (tabla 1). De los 10 pacientes 3 (30%) solo recibieron metilprednisolona (3 con LES) 1 (10%) recibió metilprednisolona, ciclofosfamida IV, inmunoglobulina IV y plasmaferesis; y los 6 restantes (60%) recibieron metilprednisolona y ciclofosfamida (tabla 2), todos los pacientes recibieron antibiótico y solo en 2 se documento infección sobre agregada, paciente 6 con candida albicans y streptococo y paciente 3 relacionado con intubación prolongada aislándose calcoaceticus baumanili y acinetobacter.

En los diez pacientes se demostró la triada para diagnostico de HP, aunque en 3 pacientes el descenso de hemoglobina no fue ≥ 3 gramos. Las características al momento de la hemorragia y el tratamiento administrado se muestran en la tabla 2.

Tabla 2 Características al momento de la hemorragia y tratamiento administrado

n=10	Hallazgos Rx	Desc, de Hb	Sat o2	Datos clínicos y otros métodos diagnósticos	Tratamiento
1	infiltrado alveolar basal y parahiliar izq.	2 gramos	94%	Tos con difícil expectoración, disnea súbita y cianosis central y acrocianosis, sangrado por cánula endotraqueal	MTP IV 1g/dia/3 días+ ciclofosfamida 2mg/kg/dia VO
2	infiltrado alveolar basal bilateral	3 gramos	84%	Polipnea, disnea súbita y cianosis central y acrocianosis. TAC de alta resolución	MTP IV 1g/dia/5 días MTP IV 1g/dia/10días
3	infiltrado alveolar bilateral difuso predominio basal + derrame pleural	4 gramos	84%	Tos con hemoptoicos, disnea súbita con polipnea cianosis central y acrocianosis	+ ciclofosfamida IV 1.2 g, IG IV/5días, MTP IV 1g/dia/3 días, Plasmaferesis 4 sesiones
4	infiltrado alveolar bilateral difuso	1 gramo	92%	Tos en accesos con hemoptoicos y dificultad respiratoria progresiva, hemorragia pulmonar por broncoscopia	MTP IV 1g/dia + Ciclofosfamida IV dosis no espec/2días
5	infiltrado alveolar hilar y parahiliar bilateral confluentes	4 gramos	80%	Tos en accesos con hemoptoicos disnea y cianosis central y acrocianosis	MTP IV 1 gr/dia/4 días + ciclofosfamida IV 1.5gr
6	infiltrado alveolar difuso de predominio bibasal	3 gramos	85%	Tos en accesos con hemoptoicos disnea cianosis central y acrocianosis TAC de alta resolución	MTP IV 1g/dia /6días
7	infiltrado alveolar difuso de predominio bibasal	2.7 gramos	82%	Tos en accesos con hemoptoicos, disnea cianosis central y acrocianosis	MTP IV 1g/dia/5 días + Ciclofosfamida 750 mg IV
8	infiltrado alveolar bilateral difuso	3 gramos	88%	Disnea tos con hemoptoicos, polipnea,	MTP IV 1 g/dia/DU em 2do evento MTP IV 1g/dia/3días
9	infiltrado alveolar bilateral difuso	3 gramos	90%	Disnea, tos seca al inicio posteriormente hemoptoica, acrocianosis y cianosis central.	MTP 1g/dia/3días + ciclofosfamida por 1 año
10	infiltrado alveolar bilateral difuso	3 gramos	86%	Tos en accesos con hemoptoicos, disnea progresiva, ortopnea, acrocianosis, broncoscopia.	MTP IV 1g/dia/3 días + ciclofosfamida 1.5 g IV

Rx= radiográficos, Hb= hemoglobina, SatO2= saturación de oxígeno

A los diez pacientes se le realizaron pruebas de funcionamiento pulmonar, a 9 (90%) pletismografía y a 1 (10%) espirometría para establecer si existía algún grado de obstrucción o restricción. Los resultados obtenidos se muestran en la tabla 3.

Tabla 3 Capacidades, volúmenes e índice de Tiffenau

	FEV 1 (L)	VC MAX (L)	FEV 1% VC MAX	Índice de Tiffenau	RV (L)	TLC (L)	RV/TLC %	interpretación
n=10								
1	1.52	1.98	76.8	-5	2.17	4.15	52.28	Obstructivo leve
2	2.68	3	89.3	+6	1.53	4.53	33.7	Restrictivo leve
3	3.52	3.56	98.8	+12	1.56	5.12	30.46	Restrictivo leve
4	2.84	3.06	92.7	+4	0.85	3.91	21.73	Restrictivo leve
5	4.68	5.08	92.1	+6	1.88	6.95	27	Restrictivo leve
6	2.68	2.85	94	+8	1.15	4	28.75	Restrictivo moderado
7	2.92	3.25	89.9	+2	1.22	4.47	27.29	Normal
8	2.8	3.14	89.1	+3	1.17	4.31	27.15	Normal
9	2.96	3.53	83.9	-4	1.38	4.91	28.10	Obstructivo leve
10	2.4	3.6	66.7	-18				Obstructivo moderado

TLC= capacidad pulmonar total, VC MAX= capacidad vital máxima, RV= volumen de reserva, FEV1= volumen espiratorio forzado en 1 segundo, FVC= capacidad vital forzada,

En las PFR se observó patrón de mecánica respiratoria obstructiva en 30% de los pacientes, restrictiva en 50% de los pacientes y patrón normal en 20% de los pacientes.

De acuerdo al índice de Tiffenau ocho de los pacientes (80%) presentaron daño pulmonar 3 (37.5%) de los cuales presentaron patrón obstructivo; 2 (66.6%) leve y 1 (33%) moderado, 5 pacientes (62.5%) presentaron patrón restrictivo 4 (80%) leve y 1 (20%) moderado, únicamente 1 paciente con patrón obstructivo (número 10) presentó hipoxemia leve. Tabla 4

Tabla 4 patrones de mecánica respiratoria

	OBSTRUCTIVO	RESTRICTIVO	NORMAL
(n=10)	3	5	2
Eventos de HP (n°)	3	9	3
AMV (n-5)	1	3	1
Tratamiento previo a la HP	No	No	No
SLEDAI (media)	13	23	19
FFS (media)	2	1	
SLICC/ACR (media)		2.25	
TX de la HP	MTP+ CFA (3)	MTP(2) MTP+CFA(2) MTP, CFA, Ig IV, Plasmaferesis (1)	MTP+CFA(1) MTP(1)
Inicio del tratamiento (media)	36 horas	23.2	6.5

En este estudio se observó que los 2 pacientes que presentaron patrón de mecánica respiratoria normal fueron los que recibieron tratamiento en forma más temprana, sin embargo al realizar el análisis bivariado no se observó diferencia estadísticamente significativa, lo mismo sucedió con el tiempo de evolución de la HP ya que de acuerdo a los resultados el paciente 10 con mayor tiempo de evolución es en el que se observó mayor daño que en el resto de los pacientes pero esto no se corroboró con el análisis bivariado, al analizarse el resto de las variables con Chi cuadrada y la prueba exacta de Fisher tampoco se observó diferencia estadísticamente significativa. Tabla 5

Tabla 5 análisis de las variables

	Con daño pulmonar	Sin daño pulmonar	P=	OR(IC95%)
n(10)	8 (80%)	2 (20%)		
AMV				
Si	4(40%)	1(10%)	0.7	1.0(0.01-97.9)
No	4(40%)	1(10%)		
No de eventos				
>1	1(10%)	1(10%)	0.37	0.14(0.0-22.35)
1	7(70%)	1(10%)		
Años de la HP				
>3	5(50%)	1(10%)	0.6	1.67(0.02-156.62)
<3	3(30%)	1(10%)		
SLEDAI				
>12	4(40%)	1(10%)	0.52	4.0(0.03-391.0)
<12	1(10%)	1(10%)		
Tipo de enfermedad				
LES	5(50%)	2(2%)	0.46	0.0(0.0-13.49)
Vasc	3(30%)	0(0%)		
Inicio del tx (horas)				
>24	5(50%)	0(0%)	0.2	ND
<24	3(30%)	2(2%)		

Discusión

La hemorragia pulmonar es una complicación poco frecuente de las enfermedades autoinmunes pero se asocia a una elevada morbimortalidad. Las series de HP publicadas en la literatura son descriptivas e incluyen un pequeño número de pacientes, una de las más grandes; de HP y LES es de la Dra. Barile y cols. con 34 pacientes (17).

La HP se presenta clínicamente con un patrón muy heterogéneo desde una forma crónica hasta un evento catastrófico agudo de hemoptisis masiva, dentro de las manifestaciones clínicas de HP se encuentran el descenso de hemoglobina, insuficiencia respiratoria aguda, infiltrados radiológicos y hemoptisis, aunque esta última puede estar ausente como lo demostró el Dr. Abud Mendoza en su serie de 12 casos publicada 1985 (24) posteriormente esto fue corroborado por la Dra. Barile en 1997 en la que se demostró ausencia de hemoptisis en 41% de los casos (17), concordando en que para el diagnóstico de HP es necesaria la triada de insuficiencia respiratoria aguda, descenso de la hemoglobina ≥ 3 g/dL e infiltrados radiológicos en al menos $\frac{3}{4}$ partes de campos pulmonares, aunque en etapa temprana el descenso de hemoglobina puede ser menor y los infiltrados abarcar menos de $\frac{3}{4}$ partes del parénquima pulmonar estableciéndose el diagnóstico con broncoscopia y/o TAC de alta resolución. En nuestro estudio los 10 pacientes presentaron la triada aunque en 3 de ellos el descenso de hemoglobina no fue de 3 gr

La mayoría de los pacientes que presentan HP secundaria a LES ya tienen este diagnóstico antes de presentar el primer evento de hemorragia; sin embargo, ésta puede ser la manifestación inicial del padecimiento en el 12 al 20% de los casos, en el caso de la GW la HP aparece en el 42% de los casos y en la PAM en el 29% de los casos (25). En el presente estudio se encontró que 5 de los pacientes con LES y los 3 pacientes con

vasculitis sistémica no tenían establecido el diagnóstico y solo habían presentado síntomas constitucionales previo al evento de HP, solo 2 pacientes tenían diagnóstico previo de LES establecido 2 meses previo a HP y por decisión propia no tomaban medicamento inmunosupresor ni esteroide.

Se ha descrito en la literatura que 75%- 93% de los casos de HP en lupus se presenta como un síndrome pulmón-riñón (11,12) lo cual concuerda con lo hallado en este estudio.

La patogénesis de la HP no es un proceso completamente entendido ni uniforme para todas las entidades agrupadas bajo esta nomenclatura. Aunque es frecuente encontrar capilaritis asociada a al HP, esta asociación no se presenta en el 100% de los casos, la presencia de capilaritis es un hallazgo patológico que podría orientar al hacia un desorden vasculítico sistémico (26) tales como LES, GW, PAM entre otras.

En el caso de las entidades en las que se encuentra histopatológicamente capilaritis parece que el depósito de complejos inmunes juegan un papel muy importante en el desarrollo de estas patologías con la activación posterior del complemento, liberación de aminas vasoactivas y de factores quimiotácticos. La presencia de complejos inmunes circulantes o asociados a las membranas basales favorece el desarrollo de inflamación vascular (27) aunque su ausencia no implica la no participación en la patogénesis de la HP ya que pueden ser removidos tanto de la circulación como de los tejidos por los granulocitos pocas horas después de su generación (28).

Los ANCAS (anticuerpos Anticitoplasma de Neutrófilos) se consideran anticuerpos que participan en la generación de vasculitis sistémicas como en la GW y PAM, ya que se involucran los ANCAS en la activación de neutrófilos y monolitos circulantes y la relación cruzada de los ANCAS con antígenos presentes en la superficie endotelial. En forma

general la activación de neutrofilos desencadena liberación de especies reactivas de oxígeno, enzimas lisosomales lo que causa lesión endotelial (26).

Los episodios recurrentes de HP pueden conducir a fibrosis intersticial y cambios restrictivos en el patrón de mecánica ventilatoria demostrado con las pruebas de funcionamiento pulmonar (PFP) (pletismografía o espirometría) con disminución de la TLC, disminución de la FVC con preservación del ratio FEV1/FVC, también se pueden encontrar cambios obstructivos demostrado por incremento de la TLC y disminución del ratio FEV1/CVF.

Como ya se menciona en 80% de nuestros pacientes se encontró daño pulmonar demostrado con PFP; 37.5% con patrón obstructivo y 62.5% con patrón restrictivo. En este estudio no se encontró asociación entre: actividad de la enfermedad (LES o vasculitis), el AMV, el tiempo de inicio del tratamiento, los años transcurridos de la HP ni el número de eventos y el desarrollo de daño pulmonar.

Conclusión

La HP causa daño pulmonar residual en un alto porcentaje de pacientes; probablemente mecanismo de producción dependa de inflamación aguda con patrón de citocinas TH1 y posterior viraje a patrón TH2 con daño crónico.

Es probable que se requiera tratamiento inmunosupresor a largo plazo una vez resuelto el episodio agudo.

Es necesaria una población más grande para establecer con mayor precisión si el tratamiento oportuno evita el daño pulmonar residual y si el tiempo transcurrido de la HP influye en el daño residual.

Anexos

 45051	Subject ID: <input type="text"/>	Date form completed: <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> Day Mon Year
	Clinic ID: <input type="text"/>	Investigator: <input type="text"/>

FIVE-FACTOR SCORE (FFS)

1) Does the patient have a newly diagnosed vasculitis or is he/she experiencing a disease flare of previously diagnosed vasculitis?

- Yes  please go on to question 2
- No  please stop here (*FFS is not applicable*)

2) The FFS is based on the following 5 clinical items, with the presence of each being accorded 1 point for a maximum score of 5 (please tick the boxes):

- Renal insufficiency (serum creatinine ≥ 1.58 mg/dl [140 micro mol/l])
- Proteinuria ≥ 1 g/day
- Central nervous system involvement
- Cardiomyopathy
- Severe gastrointestinal (GI) involvement (GI bleeding, infarction and/or pancreatitis)

Total Score

Important: For patients experiencing a disease flare and not those with newly diagnosed vasculitis, the items should only be considered in the context of active renal disease. In particular, renal insufficiency ≥ 1.58 mg/l (140 μ mol/l) and/or proteinuria ≥ 1 g/day present prior to the disease flare and considered to be a sequela of formerly active renal disease should not be scored.

FFS information: The FFS is a prognostic score that has been proven to accurately predict survival for patients with polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis or Churg-Strauss syndrome (Guillevin et al. Medicine (Baltimore) 1996;75:17-28; Gayraud et al. Arthritis Rheum 2001;44:666-75). For those diseases, 5-year survival rates were: 88% when FFS = 0; 74% when FFS = 1; and 54% when FFS ≥ 2 (Guillevin et al. Medicine 1996;75:17-28). The FFS has not yet been formally validated for other vasculitides, e.g. Wegener's granulomatosis. Since validation studies were based on patients with newly diagnosed vasculitides, it remains to be established to what extent, if any, this prognostic score might be valid when it is applied at the time of a disease flare. Conversely, this instrument is not valuable for overall assessment of disease activity.

**SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS DISEASE ACTIVITY INDEX
SELENA MODIFICATION**

Physicians Global Assessment _____

0 1 2 3
None Mild Med Severe

SLEDAI SCORE

Check box: If descriptor is present at the time of visit or in the proceeding 10 days

Wt	Present	Descriptor	Definition
8	<input type="checkbox"/>	Seizure	Recent onset. Exclude metabolic, infectious or drug cause
8	<input type="checkbox"/>	Psychosis	Altered ability to function in normal activity due to severe disturbance in the perception of reality. Include hallucinations, incoherence, marked loose associations, impoverished thought content, marked illogical thinking, bizarre, disorganized, or catatonic behavior. Excluded uremia and drug causes.
8	<input type="checkbox"/>	Organic Brain Syndrome	Altered mental function with impaired orientation, memory or other intelligent function, with rapid onset fluctuating clinical features. Include clouding of consciousness with reduced capacity to focus, and inability to sustain attention to environment, plus at least two of the following: perceptual disturbance, incoherent speech, insomnia or daytime drowsiness, or increased or decreased psychomotor activity. Exclude metabolic, infectious or drug causes.
8	<input type="checkbox"/>	Visual Disturbance	Retinal changes of SLE. Include cytoid bodies, retinal hemorrhages, serious exudate or hemorrhages in the choroids, or optic neuritis. Exclude hypertension, infection, or drug causes.
8	<input type="checkbox"/>	Cranial Nerve Disorder	New onset of sensory or motor neuropathy involving cranial nerves.
8	<input type="checkbox"/>	Lupus Headache	Severe persistent headache: may be migrainous, but must be non-responsive to narcotic analgesia.
8	<input type="checkbox"/>	CVA	New onset of cerebrovascular accident(s). Exclude arteriosclerosis
8	<input type="checkbox"/>	Vasculitis	Ulceration, gangrene, tender finger nodules, periungual, infarction, splinter hemorrhages, or biopsy or angiogram proof of vasculitis
4	<input type="checkbox"/>	Arthritis	More than 2 joints with pain and signs of inflammation (i.e. tenderness, swelling, or effusion).
4	<input type="checkbox"/>	Myositis	Proximal muscle aching/weakness, associated with elevated creatine phosphokinase/adolase or electromyogram changes or a biopsy showing myositis.
4	<input type="checkbox"/>	Urinary Casts	Heme-granular or red blood cell casts
4	<input type="checkbox"/>	Hematuria	>5 red blood cells/high power field. Exclude stone, infection or other cause.
4	<input type="checkbox"/>	Proteinuria	>0.5 gm/24 hours. New onset or recent increase of more than 0.5 gm/24 hours.
4	<input type="checkbox"/>	Pyuria	>5 white blood cells/high power field. Exclude infection.
2	<input type="checkbox"/>	New Rash	New onset or recurrence of inflammatory type rash.
2	<input type="checkbox"/>	Alopecia	New onset or recurrence of abnormal, patchy or diffuse loss of hair.
2	<input type="checkbox"/>	Mucosal Ulcers	New onset or recurrence of oral or nasal ulcerations

2	<input type="checkbox"/>	Pleurisy	Pleuritic chest pain with pleural rub or effusion, or pleural thickening.
2	<input type="checkbox"/>	Pericarditis	Pericardial pain with at least 1 of the following: rub, effusion, or electrocardiogram confirmation.
2	<input type="checkbox"/>	Low Complement	Decrease in CH50, C3, or C4 below the lower limit of normal for testing laboratory.
2	<input type="checkbox"/>	Increased DNA binding	>25% binding by Farr assay or above normal range for testing laboratory.
1	<input type="checkbox"/>	Fever	>38°C. Exclude infectious cause
1	<input type="checkbox"/>	Thrombocytopenia	<100,000 platelets/mm ³
1	<input type="checkbox"/>	Leukopenia	<3,000 White blood cell/mm ³ . Exclude drug causes.

_____ TOTAL SCORE (Sum of weights next to descriptors marked present)

Mild or Moderate Flare <input type="checkbox"/>	Severe Flare <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Change in SLEDAI > 3 points	<input type="checkbox"/> Change in SLEDAI > 12
<input type="checkbox"/> New/worse discoid, photosensitive, profundus, cutaneous vasculitis, bullous lupus Nasopharyngeal ulcers Pleuritis Pericarditis Arthritis Fever (SLE)	<input type="checkbox"/> New/worse CNS-SLE Vasculitis Nephritis Myositis Pk < 60.000 Home anemia: Hb <7% or decrease in Hb > 3% Requiring: double prednisone Prednisone>0.5 mg/kg/day hospitalization
<input type="checkbox"/> Increase in Prednisone, but not to >0.5 mg/kg/day	<input type="checkbox"/> Prednisone >0.5 mg/kg/day
<input type="checkbox"/> Added NSAID or Plaquenil	<input type="checkbox"/> New Cytoxan, Azathioprine, Methotrexate, Hospitalization (SLE)
<input type="checkbox"/> ≥1.0 Increase in PGA, but not to more than 2.5	<input type="checkbox"/> Increase in PGA to > 2.5

SLICC/ACR DAMAGE INDEX FOR SLE

Table 1. Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index for Systemic Lupus Erythematosus*

Item	Score
Ocular (either eye, by clinical assessment)	
Any cataract ever	1
Retinal change <i>or</i> optic atrophy	1
Neuropsychiatric	
Cognitive impairment (e.g., memory deficit, difficulty with calculation, poor concentration, difficulty in spoken or written language, impaired performance level) <i>or</i> major psychosis	1
Seizures requiring therapy for 6 months	1
Cerebrovascular accident ever (score 2 if >1)	1 (2)
Cranial or peripheral neuropathy (excluding optic)	1
Transverse myelitis	1
Renal	
Estimated or measured glomerular filtration rate <50%	1
Proteinuria ≥ 3.5 gm/24 hours	1
<i>or</i>	
End-stage renal disease (regardless of dialysis or transplantation)	3
Pulmonary	
Pulmonary hypertension (right ventricular prominence, or loud P2)	1
Pulmonary fibrosis (physical and radiograph)	1
Shrinking lung (radiograph)	1
Pleural fibrosis (radiograph)	1
Pulmonary infarction (radiograph)	1
Cardiovascular	
Angina <i>or</i> coronary artery bypass	1
Myocardial infarction ever (score 2 if >1)	1 (2)
Cardiomyopathy (ventricular dysfunction)	1
Valvular disease (diastolic, murmur, or systolic murmur >3/6)	1
Pericarditis for 6 months, <i>or</i> pericardiectomy	1
Peripheral vascular	
Claudication for 6 months	1
Minor tissue loss (pulp space)	1
Significant tissue loss ever (e.g., loss of digit or limb) (score 2 if >1 site)	1 (2)
Venous thrombosis with swelling, ulceration, <i>or</i> venous stasis	1
Gastrointestinal	
Infarction or resection of bowel below duodenum, spleen, liver, or gall bladder ever, for cause any (score 2 if >1 site)	1 (2)
Mesenteric insufficiency	1
Chronic peritonitis	1
Stricture <i>or</i> upper gastrointestinal tract surgery ever	1
Musculoskeletal	
Muscle atrophy or weakness	1
Deforming or erosive arthritis (including reducible deformities, excluding avascular necrosis)	1
Osteoporosis with fracture or vertebral collapse (excluding avascular necrosis)	1
Avascular necrosis (score 2 if >1)	1 (2)
Osteomyelitis	1
Skin	
Scarring chronic alopecia	1
Extensive scarring or panniculum other than scalp and pulp space	1
Skin ulceration (excluding thrombosis) for >6 months	1
Premature gonadal failure	1
Diabetes (regardless of treatment)	1
Malignancy (exclude dysplasia) (score 2 if >1 site)	1 (2)

* Damage (nonreversible change, not related to active inflammation) occurring since onset of lupus, ascertained by clinical assessment and present for at least 6 months unless otherwise stated. Repeat episodes must occur at least 6 months apart to score 2. The same lesion cannot be scored twice.



BVAS for Wegeners' Granulomatosis Evaluation Form

Draft

Tick box (or O) only if abnormality is ascribable to the presence of active Wegener's Granulomatosis (chronic damage should be scored separately in the Vasculitis Damage Index, VDI.)

Tick box only if the abnormality is **persistent disease** activity since the last assessment and not worse within the **previous 28 days**.
O Tick box only if the abnormality is **newly present** or worse within the **previous 28 days**

() If no items are present in any section, tick "none".

Major items are in bold and marked with *

All WG-related clinical features need to be documented on the this form if they are related to active diseases. Use "OTHER" category as needed.

1. Subject ID:

2. Clinic ID:

3. Date form completed:

 / /

4. Investigator:

	Persistent	New/Worse	None
6. GENERAL			()
a. arthralgia/arthritis	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
b. fever (>= 38 degrees C)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
7. CUTANEOUS			()
a. purpura	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
b. skin ulcer	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
c. * gangrene	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
8. MUCOUS MEMBRANES/EYES			()
a. mouth ulcers	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
b. conjunctivitis/episcleritis	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
c. retro-orbital mass/proptosis	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
d. uveitis	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
e. *scleritis	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
f. * retinal exudates/haemorrhage	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
9. EAR, NOSE & THROAT			()
a. bloody nasal discharge / nasal crusting / ulcer	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
b. sinus involvement	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
c. swollen salivary gland	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
d. subglottic inflammation	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
e. conductive deafness	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
f. * sensorineural deafness	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
10. CARDIOVASCULAR			()
a. pericarditis	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
11. GASTROINTESTINAL			()
a. * mesenteric ischemia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
12. PULMONARY			()
a. pleurisy	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
b. nodules or cavities	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
c. other infiltrate secondary to WG	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
d. endobronchial involvement	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
e. * alveolar hemorrhage	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
f. * respiratory failure	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

	Persistent	New/Worse	None
13. RENAL			()
a. hematuria (no RBC casts) (>= 1+ or >= 10 RBC/hpf)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
b. * RBC casts	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
c. * rise in creatinine > 30% or fall in creatinine clearance > 25%	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
<i>Note: If both hematuria and RBC casts are present, score only the RBC casts (the major item).</i>			
14. NERVOUS SYSTEM			()
a. * meningitis	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
b. * cord lesion	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
c. * stroke	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
d. * cranial nerve palsy	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
e. * sensory peripheral neuropathy	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
f. * motor mononeuritis multiplex	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
15. OTHER (describe all items and * items deemed major)			()
<input type="text"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
<input type="text"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
<input type="text"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
<input type="text"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
16. TOTAL NUMBER OF ITEMS:			()
a. <input type="text"/>	b. <input type="text"/>	c. <input type="text"/>	d. <input type="text"/>
Major New / Worse	Minor New / Worse	Major Persistent	Minor Persistent

DETERMINING DISEASE STATUS:

Severe Disease / Flare: >= 1 new/worse Major item.

Limited Disease / Flare: >= new/worse Minor item.

Persistent Disease: Continued (but not new/worse) activity.

Remission: No active disease, including either new /worse or persistent items.

17. CURRENT DISEASE STATUS (check only one)

Severe Disease/Flare ()

Limited Disease/Flare ()

Persistent Disease ()

Remission ()

18. PHYSICIAN'S GLOBAL ASSESSMENT (PGA)

Mark line to indicate the amount of WG disease activity (not including longstanding damage) within the previous 28 days:

Remission 0 |-----| 10 Maximum activity

19. Value in item #18:

(distance from 0 to tick mark in millimeters)

20. DATE FORM REVIEWED: / /

23. CLINIC COORDINATOR ID:

21. STUDY PHYSICIAN ID:

24. CLINIC COORDINATOR SIGNATURE:

22. STUDY PHYSICIAN SIGNATURE:

Figure 1. Evaluation form for the Birmingham Vasculitis Activity Score for Wegener's Granulomatosis (BVAS/WG). RBC = red blood cell; hpf = high-power field

Bibliografía

1. Capron F: Pulmonary hemorrhage syndromes. In Hasleton PS (ed): Spencer's Pathology of the Lung, ed 5. New York, McGraw-Hill, 1996, pp 865-874.
2. W. B. Saunders Pulmonary pathology in patients with systemic autoimmune diseases Clinics in Chest Med. 1998; 19(4): 588-612.
3. James K. Stoller, MD et al. Diffuse alveolar hemorrhage: Diagnosing it and finding the cause.. Cleveland Clinic Journal of Medicine. 2008; 75(4): 258-80.
4. Harold R. Collard, MD et al. Diffuse alveolar hemorrhage. Clin Chest Med 2004; 25: 583– 592.
5. Ronald J. et al. Pulmonary Capillaritis and Alveolar Hemorrhage. CHEST 1996; 110:1305-16.
6. Franks, Teri J. MD; Koss, Michael N. MD Pulmonary capillaritis. Interstitial lung disease Current Opinion in Pulmonary Medicine. 2000; 6(5):430-435.
7. Jennings CA et al. Diffuse alveolar hemorrhage with underlying isolated, pauciimmune pulmonary capillaritis. Am J Respir Crit Care Med. 1997; 155(3):1101-9.
8. Raed A. Dweik MD et al. Alveolar hemorrhage in patients with rheumatic disease. Rheumatic disease Clinics of North America. 1997; 23(2):395-410.
9. Alberto S. et al. Alveolar Hemorrhage in Systemic Lupus Erythematosus Presentation and Management. CHEST 2000; 118:1083–1090.
10. Leonor Barile Fabris Hemorragia Pulmonar en Lupus Eritematoso Generalizado. Rev Mex Reumat 2001; 16 (5): 327-329.
11. Michael D. Hughson, MD et al. Alveolar Hemorrhage and Renal Microangiopathy in Systemic Lupus Erythematosus. Arch Pathol Lab Med. 2001; 125:475–483.

12. Zamora MR. et al Diffuse alveolar hemorrhage and systemic lupus erythematosus. Clinical presentation, histology, survival, and outcome. *Medicine Baltimore* 1997; 76(3):192-202.
13. Brusselle GG. Pulmonary-renal syndromes. *Acta Clin Belg.* 2007 Mar-Apr;62(2):88-96
14. Ulrich Specks, MD. Diffuse alveolar hemorrhage syndromes. *Current Opinion in Rheumatology* 2001; 13:12–17.
15. Cortese G et al. Radiological aspects of diffuse alveolar haemorrhage. *Radiol Med (Torino)*. 2008; 113(1):16-28.
16. Rolla G et al. Exhaled NO in diffuse alveolar haemorrhage. *Thorax*. 2005; 60(7):614-5.
17. Barile LA et al. Pulmonary haemorrhage in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 1997; 6:445-448.
18. Yolanda Braun-Moscovici, MD, and Daniel E. Furst, MD Plasmapheresis for rheumatic diseases in the twenty-first century: take it or leave it? *Curr Opin Rheumatol* 2003; 15:197–20.
19. Jan C. ter Maaten et al. Respiratory Failure in ANCA-Associated Vasculitis. *CHEST* 1996; 110:357-62.
20. Christopher E. et al. Pulmonary involvement in microscopic polyangiitis. *Curr Opin in Rheumatology* 2005; 11:447-451.
21. Stephen K. et al. Update in the Diagnosis and Management of Pulmonary Vasculitis. *CHEST* 2006; 129:452–465.
22. Márcia Aguirre Z et al. Compromiso Pulmonar de Lupus Eritematoso Sistémico *Reumatología* 2002; 18(1):20-23.
23. Marvin I. et al. Isolated Pulmonary Capillaritis and Diffuse Alveolar Hemorrhage in Rheumatoid Arthritis and Mixed Connective Tissue Disease. *CHEST* 1998; 113:1609-15.

24. Abud-Mendoza C et al, Fatal Pulmonary Haemorrhage in systemic lupus erythematosus . Occurrence without haemoptysis. J Rheumatology 1985; 12:558-561.
25. Xavier Bosch y Josep Font, El síndrome renopulmonar. Med Clin (Barc) 1998; 111:179-181.
26. Travis WD, Colvy TV, et al, A clinic-pathologic of 34 cases of diffuse pulmonary haemorrhage with lung biopsy confirmation. Am J Surg Pathol.
27. Valente RM, Hall S et al, Vasculitis related disorders. In Kelly WN. Ruddy S. Textbook of Rheumatology. London Saunders, 1997, p. 1099.
28. Leatherman JW, Immune alveolar Hemorrhage. Chest 1987; 91:891-897.