



Facultad de Medicina



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN

“SALVADOR ZUBIRAN”

**“FACTORES ASOCIADOS A MORTALIDAD, AL MOMENTO DE LA
PRESENTACIÓN DE HEMORRAGIA ALVEOLAR DIFUSA, EN PACIENTES
CON ENFERMEDADES VASCULARES DE LA COLÁGENA Y VASCULITIS,
EN EL INNCMNSZ”**

TESIS DE POSGRADO PARA OBTENER EL GRADO DE MÉDICO
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA.

PRESENTA

DRA. BERTHA MANUELA CÓRDOVA SÁNCHEZ

TUTOR DE TESIS

DRA. MARINA RULL GABAYET



MÉXICO, D.F. 2010.



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.

AUTORIZACIÓN DE TESIS

Dra. Marina Rull Gabayet

Asesora de tesis

Adscrita al Departamento de Reumatología del INNCSZ
Profesor Adjunto del Curso de Medicina Interna del INNCSZ

Dr. Alfonso Gulías Herrero

Profesor titular del curso de Medicina Interna del INNCSZ

Dr. Luis Federico Uscanga Domínguez

Jefe de Enseñanza del INCMNSZ

AGRADECIMIENTOS:

A Bertha Sánchez y Manuel Córdova por todo su amor, por estar conmigo a lo largo de mi vida y por enseñarme a creer en mí.

A Carlos Córdova, Doris Córdova y Manolo Córdova por su apoyo y cariño incondicionales.

A Fernando Pérez y Andrea Castro por su afecto y compañía, así como a las personas del instituto con quienes he establecido un lazo de amistad y compañerismo a lo largo de la residencia médica.

A la doctora Marina Rull y al doctor Pablo Villaseñor, por su apoyo y enseñanza durante la realización de esta tesis.

II. ÍNDICE

- I. Portada
- II. Índice
- III. Resumen
- IV. Antecedentes
- V. Objetivos
- VI. Justificación
- VII. Material y métodos
- VIII. Resultados
- IX. Discusión
- X. Conclusiones
- XI. Anexos
- XII. Bibliografía

III. RESUMEN

Antecedentes:

La hemorragia alveolar difusa (HAD) se define como el síndrome clínico-patológico, cuyas manifestaciones cardinales incluyen hemoptisis, ocupación alveolar difusa en la radiografía de tórax, anemia, disnea e hipoxemia.

El patrón histológico más frecuente se denomina capilaritis y consiste en infiltrado por neutrófilos y necrosis fibrinoide de la pared alveolo-capilar y frecuentemente se asocia con vasculitis primarias y enfermedades vasculares de la colágena.

El pronóstico reportado para HAD es pobre, con una mortalidad intrahospitalaria de 20 a 100%.

En la literatura se mencionan de forma poco frecuente los factores pronósticos de HAD al momento del ingreso, entre éstos se han reportado, niveles de deshidrogenasa láctica (DHL) mayores a 230UI/L, pacientes con una relación P/F (volumen espiratorio forzado/flujo espiratorio pico) menor a 300 y aquellos pacientes que tenían consolidaciones en la tomografía al ingreso.

Objetivos:

Identificar aquellos factores encontrados al momento de presentar hemorragia alveolar difusa, que se relacionan con una mayor mortalidad intrahospitalaria.

Material y métodos:

En el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y de la Nutrición Salvador Zubirán, se llevó a cabo este estudio observacional, retrospectivo, donde se analizaron los datos clínicos, de laboratorio y rayos X al momento de presentar síndrome de hemorragia alveolar difusa, en pacientes en el área de urgencias y hospitalización en el periodo comprendido del 1º de enero del año 2002 al 30 de abril 2010.

Se analizaron los casos de 51 pacientes que presentaron HAD y padecen enfermedades vasculares de tejido conectivo o vasculitis, ya sea diagnosticada antes o después de la HAD.

El análisis bivariado se empleó para comparar las variables de interés entre pacientes que presentaron desenlace desfavorable y los que no, se empleó Chi cuadrada para las variables categóricas y T de Student para las variables continuas. Se empleó Kaplan-Meier para comparar la sobrevida de subgrupos de acuerdo a variables de interés.

Las variables con significancia estadística, obtenidas en el análisis bivariado, se utilizaron para generar modelos multivariados con riesgos proporcionales de Cox para tiempo de sobrevida.

Resultados:

La enfermedad de base más frecuente fue LEG en 41 (80.4%), granulomatosis de Wegener en 5 pacientes (9,8%), poliangeitis microscópica en 2 (3,9%), enfermedad mixta de tejido conectivo en 2 (3,9%), y síndrome antifosfolípidos primario en 1 paciente (2%).

La mediana de la duración de la enfermedad reumatológica fue de 36 meses (RIC 1,5 a 69,4).

Se encontró una mortalidad intrahospitalaria de 47.05%, donde los principales factores relacionados para este desenlace, fueron: ventilación mecánica invasiva (P=0.002), presencia de aislamientos obtenidos en vía aérea a las 72h de la HAD (P=0.035) que se han reportado en estudios previos y valor de hemoglobina tomada al momento del evento de HAD (P=0.019) que pudiera estar en relación con la disfunción cardiopulmonar producida durante la HAD.

El incremento en la cifra de hemoglobina al momento del ingreso se encontró como factor protector, ya que se observó que el incremento de un gramo por decilitro, se relacionó con una disminución del riesgo de muerte del 32%, siendo estadísticamente significativa.

Conclusiones:

Nuestro estudio tiene por objetivo encontrar factores pronósticos al momento de la presentación de HAD, que se relacionen con peor pronóstico, en este caso, mortalidad intrahospitalaria, de acuerdo con los resultados obtenidos, aquellos pacientes que al momento de la presentación de hemorragia alveolar difusa, presenten hemoglobina baja, requerimientos de ventilación mecánica invasiva o presenten aislamientos de microorganismos en vía aérea después de 72 horas de haber ingresado, están en un mayor riesgo de muerte durante la hospitalización, por lo que deben recibir una monitorización estrecha, así como manejo oportuno y agresivo, de la causa subyacente desde que ingresan.

IV. ANTECEDENTES

DEFINICIÓN

La hemorragia alveolar difusa (HAD) se define como el síndrome clínico-patológico, que consiste en sangrado difuso en la porción acinar pulmonar; sus manifestaciones cardinales incluyen hemoptisis, ocupación alveolar difusa en la radiografía de tórax, anemia, disnea e hipoxemia. ^{1, 12}

El síndrome de HAD se ha descrito en un grupo heterogéneo de enfermedades, existen numerosas clasificaciones (tabla 1) y se han establecido diferentes patrones histológicos, de los cuales, el más frecuente se denomina capilaritis y consiste en infiltrado por neutrófilos y necrosis fibrinoide de la pared alveolo-capilar y frecuentemente se asocia con vasculitis primarias y enfermedades vasculares de la colágena. ^{2,3}

TABLA 1. Síndromes de hemorragia alveolar difusa ¹²

- | |
|--|
| <p>A. Enfermedad por anticuerpos anti-membrana basal</p> <p>B. Hemosiderosis pulmonar idiopática</p> <p>C. Enfermedad vascular de la colágena y vasculitis sistémicas:</p> <ul style="list-style-type: none">a) Lupus Eritematoso Sistémicob) Otras enfermedades vasculares de la colágena no LESc) Vasculitis sistémicas <p>D. Glomerulonefritis idiopática rápidamente progresiva</p> <p>E. Agentes exógenos</p> |
|--|

EPIDEMIOLOGIA

La frecuencia relativa de los síndromes asociados a HAD varía según la literatura, llegándose a reportar la enfermedad por anticuerpos antimembrana basal y la hemosiderosis pulmonar como principales causas, sin embargo en los trabajos de Leatherman (estudio de 26 casos, realizado en el hospital de la Universidad de Minnesota y afiliados, publicado en 1984) y Travis (donde se realizó biopsia pulmonar a los 34 pacientes incluidos, publicado en 1990) la principal causa fue vasculitis sistémica.^{4, 12}

El pronóstico reportado para HAD es pobre, con una mortalidad intrahospitalaria de 20 a 100%, incluyendo aquellos síndromes asociados a enfermedades vasculares de la colágena y vasculitis sistémicas.¹⁰

En el caso de LES, la frecuencia de HAD es de un 2 a 5.4% y se le atribuye 1.5 a 3.7% de todas las admisiones hospitalarias en este grupo de pacientes, sin embargo la mortalidad reportada es de 23 hasta 92% en diferentes series y ésta ocurre de forma temprana.^{5, 12}

En un estudio publicado por Byrd et al (1973) de 23 pacientes con LES y HAD, falleció el 70% en pocos días, la razón por la cual éstos pacientes presentaron una alta mortalidad y de forma temprana en comparación con otros síndromes de HAD no quedó clara, ya que aquellos factores que pudieran exacerbar la hemorragia, como infección, coagulopatía, uremia y sobrecarga de volumen se encontraban sólo en una minoría de pacientes que fallecieron.¹²

En relación a las vasculitis sistémicas, aquellos pacientes con Granulomatosis de Wegener que presentan hemoptisis, frecuentemente presentan nódulos o infiltrados localizados más que hemorragia alveolar difusa, sin embargo, en aquellos que presentan esta última se ha reportado una mortalidad hasta del 66%, pese a tratamiento inmunosupresor y en aquellos pacientes con Poliarteritis nodosa la mortalidad reportada es hasta de 25% durante el primer episodio.^{6, 7}

FACTORES DE MAL PRONÓSTICO

En la literatura existen numerosos estudios que reportan tanto la incidencia como las causas de hemorragia alveolar difusa, sin embargo, sólo algunos de éstos, mencionan aquellas características clínicas encontradas al momento de la presentación de la HAD, que se asocian con una mayor mortalidad.

En una serie realizada en 2009 en nuestro país, se estudiaron 17 casos, de los cuales 41% se atribuyó a vasculitis asociadas a ANCA, 10% fue asociado a fármacos y en un 35% de los casos, no se identificó la causa. En este estudio además, se reportó una mortalidad de 35%, donde los pacientes de género masculino tuvieron un peor pronóstico.⁸

En 2009 se publicó un estudio realizado en Japón, dirigido a investigar la relación entre las manifestaciones iniciales de aquellos pacientes que ingresaban por HAD, y su pronóstico; se revisaron exámenes de imagen, laboratorio, tratamiento y desenlace.

Tres de los pacientes incluidos murieron por insuficiencia respiratoria aguda, en los exámenes de laboratorio al momento de admisión se encontró que aquellos factores asociados con peor pronóstico fueron: niveles de deshidrogenasa láctica (DHL) mayores a 230UI/L, pacientes con una relación P/F (volumen espiratorio forzado/flujo espiratorio pico) menor a 300 y aquellos pacientes que tenían consolidaciones en la tomografía al ingreso, tuvieron un peor pronóstico en comparación con aquellos que presentaban imágenes en vidrio despulido.⁹

En 2009 se publicó un estudio realizado en Francia, donde se revisaron 97 casos de pacientes que ingresaron entre 1980 y 2008 por HAD, tanto de causa inmune y no inmune, se encontró una mortalidad intrahospitalaria de 24.7% y los factores presentados al momento del ingreso, que se relacionaron de manera significativa fueron: presencia de choque, filtración glomerular menor a 60ml/min, nivel de DHL más de dos veces por encima del valor normal, independientemente de la presencia de enfermedad autoinmune.¹⁰

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Las manifestaciones más comunes son hemoptisis, disnea, tos, de inicio agudo o subagudo y recurrente, dependiendo de la causa subyacente, la fiebre puede estar asociada a vasculitis sistémica o enfermedades de la colágena.¹¹

La hemoptisis es característica, sin embargo puede estar ausente hasta en 33% de los pacientes al momento de la presentación.¹²

El examen físico es inespecífico e incluye estertores o datos de consolidación en campos pulmonares, en algunos casos existen signos asociados a la enfermedad de base, artritis, sinusitis o enfermedad ocular inflamatoria.¹³

Por otra parte, las manifestaciones pueden variar desde anormalidades mínimas observadas en estudios de imagen, hasta deterioro respiratorio grave que requiera ventilación mecánica.¹⁴

En ocasiones el diagnóstico de HAD puede confundirse con neumonía atípica o síndrome de insuficiencia respiratoria aguda.¹⁵

DIAGNÓSTICO

EXÁMENES DE LABORATORIO Y GABINETE

Los siguientes son estudios empleados para realizar el diagnóstico de HAD:

a) Biometría hemática: muestra descenso en la cifras de hematocrito y hemoglobina (alrededor de dos gramos). Puede haber incremento inespecífico en la cuenta de leucocitos y trombosis o trombocitopenia (frecuentemente asociada con enfermedad de base).¹⁶

b) Gasometría arterial: demuestra la presencia de falla respiratoria hipoxémica, definida por PaO₂ menor a 60mmHg o un cociente PaO₂/FiO₂ menor a 300mmHg o saturación inferior a 90%.¹⁷

c) Lavado broncoalveolar. A fin de descartar HAD o infección, el broncoscopio debe dirigirse a las áreas de mayor infiltrado (por estudio de imagen) y realizar tres lavados seriados con 50-60mL de solución salina, los cuales, en caso de ser progresivamente más hemorrágicos demuestran la presencia de HAD. El análisis histológico de este material muestra macrófagos cargados con hemosiderina, los cuales pueden tardar en acumularse entre 48 y 72h posteriores a la hemorragia.³

d) Radiología: la radiografía de tórax es inespecífica, de manera más frecuente muestra infiltrados en parches u opacidades alveolares difusas. La tomografía computada frecuentemente muestra imágenes en vidrio despulido o infiltrados difusos unilaterales o bilaterales.¹

Estudios auxiliares para determinar la etiología.

Existen otros estudios de utilidad para la identificación de la causa subyacente como química sanguínea y examen general de orina, que puede relacionarse con alteraciones en la función renal, ya sea asociada a enfermedades sistémicas o síndrome urémico como causa de hemorragia pulmonar.

La biopsia pulmonar puede ser de utilidad a fin de confirmar el patrón histológico subyacente, además de las tinciones convencionales es necesario realizar inmunofluorescencia.

La capacidad de difusión de monóxido de carbono es útil, sin embargo, por la gravedad de los pacientes con HAD este estudio no siempre puede llevarse a cabo.¹⁸

Por otra parte, los anticuerpos son de utilidad para identificar la patología inmunológica de base, tal es el caso de ANCA, anti-MBG, anti-DNA, anticuerpos anti-fosfolípidos y complemento C3 y C4.

V. OBJETIVOS

OBJETIVO PRIMARIO

Identificar aquellos factores clínicos, de laboratorio y gabinete, que se asocian con un riesgo incrementado de muerte intrahospitalaria, en pacientes con enfermedades de tejido conectivo y vasculitis, al momento de la presentación de hemorragia alveolar difusa.

VI. JUSTIFICACIÓN

La HAD es una entidad clínica con mal pronóstico, que frecuentemente produce falla respiratoria y muerte; en muchos de los casos, como parte de su manejo, requiere de ventilación mecánica invasiva y hospitalizaciones prolongadas.

El Instituto Nacional de Nutrición, es un centro de referencia de pacientes con enfermedades vasculares de tejido conectivo y vasculitis, por lo que un gran número de pacientes con HAD presentan estos diagnósticos de base.

En la literatura se mencionan de manera poco frecuente cuáles son aquellos factores clínicos, de laboratorio y gabinete, al momento de la presentación de la HAD que se relacionan mayormente con un peor pronóstico.

Es de utilidad conocer cuáles son estos factores al momento de la presentación de la hemorragia, a fin de determinar qué pacientes tienen mayor riesgo de muerte intrahospitalaria y administrar tratamiento de forma agresiva y oportuna.

Por lo anterior, se realizará un análisis para identificar las características clínicas, de laboratorio e imagen al momento de la presentación de HAD, que se asocian con mayor mortalidad intrahospitalaria, en el grupo de pacientes cuya HAD está relacionada con enfermedades vasculares de la colágena y vasculitis.

VII. MATERIAL Y MÉTODO

DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO

Se trata de un estudio observacional, comparativo, retrospectivo, donde se analizan los datos clínicos, de laboratorio y rayos X al momento de presentar síndrome de hemorragia alveolar difusa, en pacientes en el área de urgencias y hospitalización.

SEDE Y PERIODO

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y de la Nutrición, Salvador Zubirán, centro de tercer nivel de atención. Periodo comprendido del 1º de enero del año 2002 al 30 de abril 2010.

UNIVERSO DE ESTUDIO

Se revisarán los expedientes de todos los pacientes que se presentaron al servicio de urgencias con síndrome de hemorragia alveolar difusa del 1º de enero 2002 al 30 de abril 2010.

Se define hemorragia alveolar difusa como:

- a) Hemoptisis evidenciada por un médico.
- b) Infiltrados pulmonares radiográficos difusos.
- c) Falla respiratoria hipoxémica definida como un cociente PaO_2/FiO_2 menor a 300mmHg.
- d) Presencia de anemia (descenso de 2g de hemoglobina).
- e) Presencia de sangrado en el lavado broncoalveolar obtenido por broncoscopía.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

1. Pacientes que se presentan al servicio de urgencias con síndrome de hemorragia alveolar difusa sintomática.
2. Mayores de dieciocho años de edad.
3. Pacientes que cumplan con los criterios de clasificación de las enfermedades reumatológicas que padecen, antes o después de presentar hemorragia alveolar difusa.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

1. Pacientes cuyo expediente clínico está incompleto o extraviado.
2. Pacientes con hemorragia de origen bronquial.
3. Pacientes inmunocomprometidos por infección por virus de inmunodeficiencia humana.
4. Pacientes con neoplasias hematológicas o sólidas.
5. Pacientes con trasplante de médula ósea.
6. Pacientes tratados con radioterapia durante los seis meses previos.

METODOLOGÍA

Un médico no cegado al desenlace revisará los expedientes de los pacientes que cumplan con estas características. De los expedientes obtendrá la siguiente información:

VARIABLES DEMOGRÁFICAS

- 1) Edad expresada en años.
- 2) Género referido como masculino o femenino.
- 3) Tabaquismo definido por la OMS como consumo de uno o más cigarrillos diariamente durante el último mes, que expresaremos numéricamente como índice tabáquico.
- 4) Ingesta de prednisona mayor a 20mg/día.
- 5) Uso de antiagregantes (aspirina, clopidogrel) y anticoagulantes (warfarina, acenocumarina) al momento de ingresar por hemorragia pulmonar.
- 6) Enfermedad inmunológica de base y meses de diagnóstico realizado en el instituto o confirmado en el mismo (en caso de que inicialmente se diagnosticara fuera del instituto), acorde con los criterios que a continuación se mencionan:
 - Para Lupus eritematoso sistémico se emplearán criterios de American College of Rheumatology (última actualización en 1997).²⁵
 - Para Granulomatosis de Wegener, pacientes que cumplan con dos o más de los criterios establecidos por American College of Rheumatology (1990).²⁶
 - Para Poliarteritis nodosa, pacientes que cumplan con tres de los diez criterios establecidos por American College of Rheumatology (1990).²⁷
 - Para Síndrome de Churg-Strauss, pacientes que presenten cuatro de los seis criterios establecidos por American College of Rheumatology (1990).²⁸
 - Para Enfermedad mixta del tejido conectivo, pacientes que presenten los criterios establecidos por Alarcón-Segovia (1989).²⁹
 - Para Síndrome antifosfolípidos, pacientes que cumplan por lo menos uno de los criterios clínicos y un criterio de laboratorio, establecidos por el Consenso internacional (Sapporo 1998, última revisión Sydney 2004).³⁰
 - Para Síndrome de Sjögren aquellos pacientes que cumplan con los criterios propuestos por American-European Consensus Group (2002).³

VARIABLES CLÍNICAS

Éstas fueron obtenidas de las hojas de enfermería y urgencias, tomadas al momento en que los pacientes presentaron el evento agudo de hemorragia alveolar difusa, tanto en el servicio de urgencias como en hospitalización, se incluyen:

1. Número de días con síntomas desde el momento de la presentación.
2. Presencia de tos y dolor torácico al momento de la presentación.
3. Temperatura axilar cuantificada en grados centígrados.
4. Frecuencia cardiaca definida como número de latidos por minuto, en reposo.
5. Frecuencia respiratoria definida como número de respiraciones por minuto, en reposo.
6. Presión arterial media definida como un tercio de la diferencia entre la presión sistólica y diastólica más la presión diastólica.
7. Presencia de choque, definido como hipotensión arterial (presión sistólica menor a 90mmHg o presión arterial media menor a 60mmHg o descenso de la presión sistólica mayor a 40mmHg respecto de la basal) que requiere uso de vasopresores.
8. Se registrará la dosis de esteroide, así como otros inmunosupresores administrados como parte de tratamiento de HAD.
9. Se registrará también aquellos pacientes que recibieron plasmaféresis como parte de su manejo, así como aquellos que tuvieron requerimientos transfusionales y dialíticos posterior al evento de HAD.
10. Se registraron los días de hospitalización, días de ventilación mecánica invasiva y en caso de defunción, la fecha de ésta.

VARIABLES DE LABORATORIO

- 1) Se registrará el nivel de complemento C3 y C4. Se considerará hipocomplementemia C3 menor a 12 y C4 menor a 52.
- 2) Se registrará la hemoglobina al ingreso, expresada en gramos por decilitro, la cuenta leucocitaria en unidades por mm^3 , las plaquetas en unidades por mm^3 , la creatinina sérica en mg/dL, la DHL en UI/dL.
- 3) Como parámetro de oxigenación se tomó la relación $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, considerando hipoxemia valores inferiores a 300mmHg.
- 4) Se registraron los cultivos obtenidos de vía respiratoria y otros sitios. Los cultivos positivos se clasificarán en aquellos obtenidos antes y aquellos obtenidos después de 72 horas de la HAD.
- 5) Teniendo en cuenta tanto variables de laboratorio como clínicas, se empleó como escala de gravedad APACHE II al momento del ingreso.

VARIABLES RADIOLÓGICAS

Se registrarán los cambios radiográficos tal como son reportados en el informe de rayos X y se clasificarán en infiltrados alveolares unilateral o bilateral, consolidación unilateral o bilateral.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

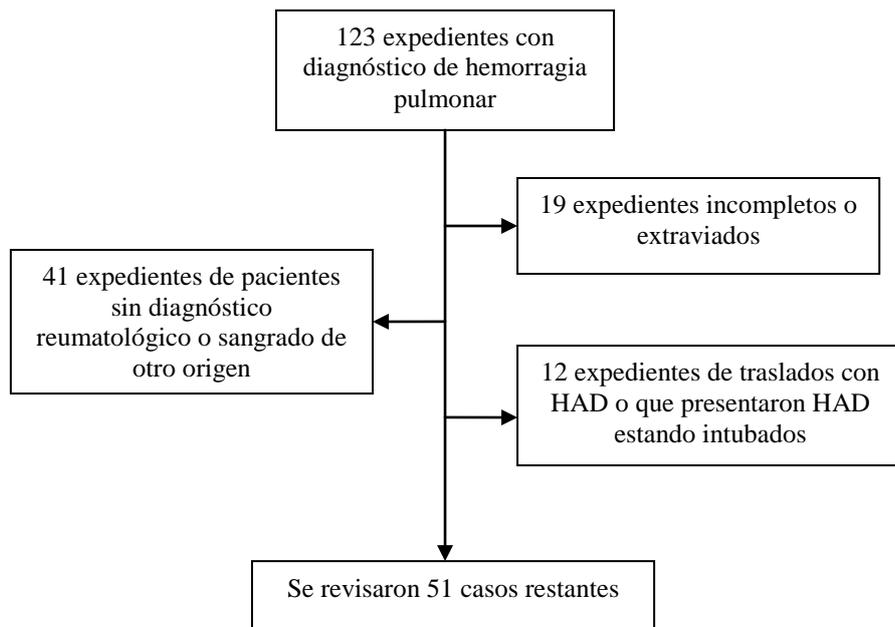
La estadística descriptiva: media y desviación estándar para variables con comportamiento paramétrico; mediana y rango intercuartilar para variables con comportamiento no paramétrico; proporciones para variables categóricas.

La estadística inferencial: análisis bivariado, se compararán las variables de interés entre los pacientes que presentaron desenlace desfavorable y los que no, y se empleará Chi cuadrada para comparar variables categóricas y T de Student para variables continuas. Igualmente se empleará el método de Kaplan-Meier para comparar la supervivencia de subgrupos de acuerdo a variables de interés.

Multivariado: Las variables con significancia estadística en el análisis bivariado se utilizarán para generar modelos multivariados: riesgos proporcionales de Cox para la variable dependiente tiempo de supervivencia.

VIII. RESULTADOS

Se revisaron 123 expedientes registrados con el diagnóstico de hemorragia pulmonar que ingresaron en el periodo comprendido del 1º de enero 2002 al 30 de abril 2010, se descartaron 72, de los cuales, 19 están incompletos o extraviados, 41 cuentan con diagnóstico de enfermedad hematológica, neoplásica, VIH o presentaron sangrado en vía aérea de otra causa y 12 presentaron HAD en otro centro hospitalario y fueron trasladados o se encontraban intubados al momento de la HAD.



DESCRIPCIÓN GENERAL DE LA COHORTE

En el análisis están incluidos 51 casos de hemorragia pulmonar en pacientes con diagnóstico reumatológico. La edad promedio de los pacientes fue $32,8 \pm 12,7$ años al momento de la presentación en el servicio de urgencias. De éstos 44 fueron mujeres (86,3%).

De los pacientes incluidos, 41 tenían diagnóstico de LEG (80,4%), 5 Granulomatosis de Wegener (9,8%), 2 poliangeitis microscópica (3,9%), 2 Enfermedad mixta de tejido conectivo (3,9%), y 1 paciente síndrome antifosfolípidos primario (2%). La mediana de la duración de la enfermedad reumatológica fue de 36 meses (RIC 1,5 a 69,4).

De los 51 casos incluidos, al momento de presentar la hemorragia alveolar, 21 pacientes (41,2%) tomaban más de 20mg de prednisona al día, 13 pacientes (25,5%) tomaban anticoagulantes, 11 pacientes (21,6%) tomaban antiagregantes y 10 (19,6%) cursaba con insuficiencia renal crónica terminal en terapia sustitutiva.

En este grupo de pacientes, el promedio de días transcurridos entre la aparición de síntomas y que el paciente ingresara a urgencias por hemorragia alveolar fue de $2,04 \pm 2,6$ días.

De los 51 pacientes incluidos en el estudio, al momento de presentar la hemorragia alveolar, 44 (72,1%) fueron intubados, 5 (8,2%) recibieron plasmaféresis y 35 pacientes (57,4%) fueron transfundidos en las primeras 24 horas del evento. Como parte del tratamiento, todos los pacientes recibieron esteroides, de los cuales, 33 pacientes (54,1%) recibieron bolos de metilprednisolona, 9 pacientes (14,8%) recibieron 1mg/kg de prednisona y 9 pacientes (14,8%) recibieron dexametasona o hidrocortisona. De los 51 pacientes, 28 (45,9%) requirieron diálisis aguda al momento del evento de hemorragia alveolar.

De los 51 pacientes incluidos, 24 fallecieron durante el periodo de seguimiento intrahospitalario (47,05%); de éstos 23 eran mujeres (95,8%).

FACTORES ASOCIADOS A MORTALIDAD INTRAHOSPITALARIA

En el análisis bivariado, aquellas variables continuas encontradas en los pacientes que fallecieron durante la hospitalización, con diferencia estadísticamente significativa respecto a aquellos que sobrevivieron ($p < 0.05$), fueron: valor de C4, relación $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, temperatura, frecuencia respiratoria y hemoglobina al momento del ingreso (tabla 2).

Respecto a las variables categóricas con significancia estadística ($p < 0.05$), éstas fueron: uso de antiagregantes, requerimiento de intubación, presencia de aislamientos en vía aérea, tanto en las primeras 72 horas, como después de 72 horas y requerimientos transfusionales en las primeras 24 horas (tabla 3).

En el análisis multivariado se incluyeron dichas variables, y aquellas con un valor de predicción independiente en el riesgo de muerte, fueron: aislamientos microbianos en vía aérea obtenidos 72 horas después del ingreso, necesidad de intubación y el valor de hemoglobina al momento del ingreso. Ésta última es un factor protector ya que se observó que el incremento de un gramo por decilitro, en la cifra de hemoglobina al momento del ingreso, se relacionó con una disminución del riesgo de muerte del 32%, siendo estadísticamente significativa (tabla 4).

IX. DISCUSIÓN

Este estudio tiene por objeto reportar aquellos factores encontrados al momento de la presentación de hemorragia alveolar difusa, que se asocian con mortalidad intrahospitalaria.

La hemorragia alveolar difusa tiene alta mortalidad en diversos grupos de pacientes, en este caso, siendo un hospital de tercer nivel, con una población significativa de pacientes con enfermedades autoinmunes, nos enfocamos en aquellos que presentan enfermedades vasculares de la colágena y vasculitis.

Como resultado, la mayoría de los pacientes de este estudio presentan LEG (80.4%) como enfermedad inmunológica de base, y siendo que este grupo de enfermedades se presentan más en mujeres, éstas constituyeron el 86,3% de la población estudiada.

La mortalidad intrahospitalaria fue del 47,05% y los tres factores de riesgo independientes encontrados, fueron uso de ventilación mecánica invasiva, valor de hemoglobina tomado al momento de la presentación de la HAD y la presencia de aislamientos microbianos en vía aérea, después de 72 horas del ingreso.

El uso de ventilación mecánica invasiva, como predictor de mortalidad, es un hallazgo compatible con series reportadas previamente; tal es el caso de la serie publicada en 1997 por Zamora et al, donde se revisaron 15 casos de pacientes con LEG que presentaron 19 episodios de HAD, con una mortalidad de 53%, de éstos, fallecieron 62% de los pacientes que ameritaron ventilación mecánica invasiva comparados con 0% de mortalidad en aquellos que no requirieron de ventilación mecánica, siendo ésta, una diferencia estadísticamente significativa.¹⁸

Respecto a la HAD en pacientes con vasculitis sistémicas, en el estudio publicado por Lauque et al en el año 2000, en una serie de 29 pacientes, con diagnóstico de PAN, que presentaron HAD, la mortalidad reportada fue de 31% y los factores con mayor asociación fueron edad avanzada y presencia de ventilación mecánica invasiva.²⁰

Este hallazgo es consistente con el hecho de que, hasta un 50% de los pacientes con HAD requieren ventilación mecánica invasiva, de éstos la principal causa es la presencia de hipoxemia, resultante de ocupación alveolar extensa, por la presencia de sangrado.

Por otra parte, aquellos pacientes con ventilación mecánica tienen mayor riesgo de daño pulmonar inducido por la ventilación mecánica, incluso en regiones previamente sanas del parénquima pulmonar, llevando también a falla orgánica múltiple.²¹

La presencia de aislamientos en vía aérea a las 72h de haber ingresado, como factor predictor de mortalidad, se ha mencionado también en la serie de Zamora, donde la presencia de infecciones se asoció con una mortalidad del 78%, comparada con 20% en aquellos pacientes que no presentaron infecciones, ya sea al momento del ingreso o adquiridas en el hospital.¹⁸

Llama la atención que la presencia de aislamientos en vía aérea se ha descrito como factor pronóstico de muerte en HAD, en receptores de trasplante de células madre hematopoyéticas, como se describe en una de las series más grandes, con 34 pacientes, publicada en 2007.³²

Los pacientes con enfermedades reumatológicas, frecuentemente reciben inmunosupresores de manera ambulatoria y están expuestos a infecciones oportunistas, que tienen un curso más agresivo y se asocian a resistencia a antibióticos cuando se aíslan de forma intrahospitalaria; por ejemplo, en Argentina se realizó un análisis de 90 necropsias de pacientes con LEG, a fin de determinar la prevalencia y naturaleza de manifestaciones pulmonares en este grupo de pacientes, el principal hallazgo fue, infecciones bacterianas en un 57.8% y oportunistas en un 14.4% de los casos y se consideró la presencia de sepsis asociada como la principal causa de mortalidad.¹⁹

El principal hallazgo de este estudio, es que el valor de hemoglobina tomado al momento de la presentación de HAD, en pacientes con enfermedades vasculares de la colágena y vasculitis, es un factor pronóstico independiente de mortalidad.

Previamente el valor de hemoglobina, se ha relacionado con un incremento en la mortalidad, en infarto agudo de miocardio, falla cardíaca agudizada y tromboembolia pulmonar, pero no se ha reportado en series de pacientes con hemorragia alveolar difusa.²²

Éstos son estados en que la disminución del gasto cardíaco, hace que la perfusión tisular sea dependiente, en mayor medida, del contenido arterial de oxígeno, por lo tanto, depende directamente de la cifra de hemoglobina. Durante la HAD puede haber vasoconstricción pulmonar secundaria a hipoxemia, generando disfunción cardiopulmonar, similar a lo que ocurre con los estados patológicos mencionados.^{23, 24}

Partiendo de que el incremento en la cifra de hemoglobina es un factor protector contra mortalidad intrahospitalaria, en este grupo de pacientes; se podría asumir que la corrección de la anemia al momento de la presentación, reduciría de forma importante la mortalidad en pacientes con HAD y enfermedades inmunológicas, aunque se requerirían más estudios que confirmen este hallazgo antes de investigar su aplicación terapéutica.

Este estudio tiene varias limitantes, por una parte las variables se obtuvieron del expediente clínico y los casos no fueron analizados prospectivamente basándose en una hoja de recolección de datos, llenada al momento del ingreso de los pacientes con HAD, por lo que pudieran perderse algunos de los datos existentes en el momento del evento.

Por otra parte, es un estudio monocéntrico, lo cual limita el potencial de extrapolación de los resultados obtenidos.

Como se mencionó previamente, la HAD es una entidad clínica poco frecuente, la serie de casos obtenida incluye un número pequeño de pacientes, sin embargo, a pesar del tamaño de la muestra, existe diferencia estadísticamente significativa en los grupos estudiados.

X. CONCLUSIONES

Nuestro estudio tiene por objetivo encontrar factores pronósticos al momento de la presentación de HAD, que se relacionen con peor pronóstico, en este caso, mortalidad intrahospitalaria.

Se revisaron los casos de 51 pacientes que presentaron HAD y padecen enfermedades vasculares de tejido conectivo o vasculitis, ya sea diagnosticada antes o después de la HAD.

La enfermedad de base más frecuente fue LEG en 41 (80.4%), granulomatosis de Wegener en 5 pacientes (9,8%), poliangeitis microscópica en 2 (3,9%), enfermedad mixta de tejido conectivo en 2 (3,9%), y síndrome antifosfolípidos primario en 1 paciente (2%).

La mediana de la duración de la enfermedad reumatológica fue de 36 meses (RIC 1,5 a 69,4). Se encontró una mortalidad intrahospitalaria de 47.05%, donde los principales elementos para este desenlace, fueron: ventilación mecánica invasiva ($P=0.002$), presencia de aislamientos obtenidos en vía aérea a las 72h de la HAD ($P=0.035$) que se han reportado en estudios previos y valor de hemoglobina tomada al momento del evento de HAD ($P=0.019$) que pudiera estar en relación con la disfunción cardiopulmonar durante la HAD.

Por otra parte, el incremento de un gramo en el nivel de hemoglobina por decilitro, se relaciona con una disminución del riesgo de muerte del 32%, de demostrarse este hallazgo en nuevos estudios, habrá de investigarse su aplicación terapéutica.

Por último, de acuerdo con los resultados obtenidos, una vez que se ha confirmado el diagnóstico, aquellos pacientes que al momento de la presentación de hemorragia alveolar difusa, presenten hemoglobina baja, requerimientos de ventilación mecánica invasiva o presenten aislamientos de microorganismos en vía aérea después de 72 horas de haber ingresado, están

en un mayor riesgo de muerte durante la hospitalización, ya que éstos son factores pronósticos independientes de dicho desenlace, por lo que deben recibir una monitorización estrecha, así como manejo oportuno y agresivo, de la causa subyacente desde que ingresan.

XI. ANEXOS

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

GRUPOS DE VARIABLES		
Identificación	Nombre	
	Registro	
Demográficas	Edad	
	Género	
	Tabaquismo	
	Ingesta de PDN mayor a 20mg/día	
	Antiagregantes	
	Enfermedad inmunológica de base	
Clínicas al momento de la HAD	Días con síntomas	
	Tos	
	Dolor torácico	
	Temperatura axilar	
	Frecuencia cardiaca	
	Frecuencia respiratoria	
	Tensión arterial media	
	Presencia de choque	
	Dosis de esteroides recibida como tx para la HAD	
	Plasmaféresis	
	Transfusiones	
	Diálisis urgente	
	Fecha de hemorragia	
	Fecha de egreso	
	Fecha de defunción	
Fecha de intubación		
Fecha de extubación		

CONTINUACIÓN

Laboratorio	C3 y C4	
Imagen	Hemoglobina	
	Leucocitos	
	Plaquetas	
	Creatinina sérica	
	DHL	
	PaO2/FiO2	
	Cultivos antes de 72h	
	Cultivos después de 72h	
	APACHE	
	Rayos X	
	TAC de tórax	

TABLA 2. ANÁLISIS BIVARIADO DE VARIABLES CONTINUAS PARA MORTALIDAD INTRAHOSPITALARIA

Variable	Defunción	Tendencia central y dispersión	Valor de p
Índice tabáquico^a	No	0.00(0-0) ^b	0.428
	Sí	0.00(0-2) ^b	
Meses con diagnóstico de base^a	No	36.00(6-60) ^b	0.488
	Sí	24.00(0.62-84.48) ^b	
Días desde el inicio de síntomas y HAD^a	No	00.00(0-2) ^b	0.200
	Sí	2.00(0.5-5.5) ^b	
Complemento C3^a	No	44.1(33.9-71.4) ^b	0.168
	Sí	27.0(19.60-53.0) ^b	
Complemento C4^a	No	11.00 (7.20-13.70) ^b	0.096
	Sí	7,30(3.14-11.00) ^b	
Leucocitos^{a*}	No	9,10(6.2-12.0) ^b	0.729
	Sí	7,00(3.08-14.05) ^b	
Creatinina^{a*}	No	1,90(0.84-7.76) ^b	0.207
	Sí	1,28(1.08-3.14) ^b	
Deshidrogenasa láctica^{a*}	No	246(196-361) ^b	0.207
	Sí	298(262-532.5) ^b	
PaO2/FiO2^{a*}	No	204.7(112-243) ^b	0.074
	Sí	118.0(81.65-206.5) ^b	
Días de intubación^a	No	8.00(0-20) ^b	0.705
	Sí	20.00(3.50-44.5) ^b	
Temperatura[*]	No	37.16±1.07 ^c	0.020
	Sí	36.49±0.56 ^c	
Tensión arterial media[*]	No	97.10±23.55 ^c	0.159

	Sí	91.05±13.95 ^c	
Frecuencia cardiaca*	No	106.53±22.07 ^c	0.947
	Sí	103.29±19.13 ^c	
Frecuencia respiratoria*	No	32.47±12.90 ^c	0.013
	Sí	28.41±6.45 ^c	
Hemoglobina al ingreso*	No	9.12±2.64 ^c	0.010
	Sí	7.35±1.57 ^c	
Plaquetas*	No	173.79±130.66 ^c	0.226
	Sí	152.53±104.90 ^c	
APACHE II*	No	18.21±6.32 ^c	0.289
	Sí	15.23±3.91 ^c	

^a variables continuas de distribución no paramétrica

^b mediana y rango intercuartilar

^c media y desviación estándar

* valor obtenido al momento de presentar el evento de HAD

TABLA 3. ANÁLISIS BIVARIADO DE VARIABLES BINARIAS PARA MORTALIDAD INTRAHOSPITALARIA.

VARIABLE	Defunción	Mediana de sobrevida IC95% (días)	Valor de p
Género	Mujer	40(24-55)	.061
	Hombre	24	
Tabaquismo	No	47(26-67)	.360
	Sí	21(4.8-37)	
IRC en terapia sustitutiva	No	47(23-70)	.618
	Sí	44 (44)	
Prednisona \geq20mg/día	No	42(0-96)	.227
	Sí	47(17-76)	
Anticoagulantes	No	44 (33-54)	.472
	Sí	32 (19-44)	
Antiagregantes	No	56 (36-75)	.054
	Sí	33 (22-43)	
Tos	No	40 (29-50)	.574
	Sí	44 (18-69)	
Dolor torácico	No	44 (34-53)	1.0
	Sí	56 (0-132)	
Choque	No	47 (26-67)	.796
	Sí	40 (13-66)	
Intubación	No	0	.007
	Sí	40 (18-85)	
Reintubación	No	39(23-54)	.291
	Sí	18(5-40)	
Aislamiento en vía aérea primeras 72h	No	40 (21-85)	0.50
	Sí	0	
Aislamiento en vía aérea después de 72h	No	39(27-50)	0.009
	Sí	120	
Tratamiento con plasmaféresis	No	39(22-55)	.739
	Sí	47	

Transfusiones	No	113	.001
	Sí	33 (16-49)	
Diálisis aguda	No	32 (16-47)	.921
	Sí	56 (34-77)	

TABLA 4. ANÁLISIS MULTIVARIADO POR REGRESIÓN DE COX DE MORTALIDAD INTRAHOSPITALARIA.

VARIABLE	OR	IC 95%	Valor p
Frecuencia Respiratoria ^a	1.09	0.99 a 1.21	0.061
Temperatura ^a	0.589	0.217 a 1.58	0.304
Hemoglobina ingreso ^a	0.684	0.490 a 0.91	0.019
PaO2/FiO2 ^a	1.13	0.98 a 1.21	0.999
Antiagregantes ^b	0.494	0.67 a 2.16	0.675
Intubación ^b	2.18	1.15 a 5.12	0.002
Aislamiento > 72 hrs ^b	1.65	1.08 a 2.19	0.035

^a variable continua

^b variable binaria

XII. BIBLIOGRAFÍA

1. Lara AR, Schwarz MI. Diffuse alveolar hemorrhage. *Chest*. 2010; 137 (5):1164-71.
2. Green RJ, Ruoss SJ, Kraft SA, Raffin TA, Berry GJ. Pulmonary capillaritis and alveolar hemorrhage: Update on diagnosis and management. *Chest*. 1996; 110: 1305-16.
3. Colby TV, Fukuoka J , Ewaskow SP , Helmers R , Leslie KO. Pathologic approach to pulmonary hemorrhage *Ann Diagn Pathol* .2001; 5 (5): 309 - 319.
4. Travis WD , Colby TV , Lombard C , Carpenter HA . A clinicopathologic study of 34 cases of diffuse pulmonary hemorrhage with lung biopsy confirmation. *Am J Surg Pathol*. 1990; 14 (12): 1112-25.
5. Santos A, Mandell B, Fessler B. Alveolar hemorrhage in systemic lupus erythematosus: Presentation and management. *Chest*. 2000; 118: 1083-90.
6. Myers JL, Katzenstein AA. Wegener's granulomatosis presenting with massive pulmonary hemorrhage and capillaritis. *Am J Surg Pathol*. 1987; 11:895-98.
7. Schwarz M, Brown K. Small vessel vasculitis of the lung. *Thorax*. 2000; 55:502-10.
8. Buendía I, Navarro C, Rojas J. Hemorragia alveolar difusa: causas y desenlaces en un instituto de tercer nivel. *Reumatol Clin*. 2010.doi:10.1016/j.reuma.2009.07.010.

9. Kohashi Y, Saito Y, Totani Y, Moneda Y, Hayashi M, Okazawa M, Sakikibara H. The relationships between initial clinical features and prognosis in 14 cases of diffuse alveolar hemorrhage syndrome. *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi*. 2009; 47 (4): 165-70.
10. De Prost N, Parrot A, Picard C, Ancel P, Mayaud C, Fartoukh M, Cadranet J. Diffuse alveolar hemorrhage: factors associated with in-hospital and long-term mortality. *Europ Resp Soc*. 2009. Doi: 10.1183/09031936.00075309.
11. Collard H, Schwarz M. Diffuse alveolar hemorrhage. *Clin Chest Med*. 2004; 25: 583-92.
12. Leatherman JW, Davies SF, Hoidal JR. Alveolar hemorrhage syndromes: diffuse microvascular lung hemorrhage in immune and idiopathic disorders. *Medicine (Baltimore)*. 1984; 63: 343-61.
13. Zandman-Goddard G. Diffuse alveolar hemorrhage in autoimmune diseases. *Isr Med Assoc*. 2002; 4:461-2.
14. Schwarz MI, Albert RK. "Imitators" of the ARDS: implications for diagnosis and treatment. *Chest*. 2004; 125:1530-35.
15. Kobayashi S, Inokuma S. Intrapulmonary hemorrhage in collagen-vascular diseases includes a spectrum of underlying conditions. *Inter Med*. 2009; 48: 891-97.
16. Jin, Y, Yoo, K. Aetiologies and outcomes of diffuse alveolar haemorrhage presenting as acute respiratory failure of uncertain cause. *Respirology*. 2009. 14, 290-94.
17. Ioachimescu O, Stoller J. Diffuse alveolar hemorrhage: diagnosing it and finding the cause. *Clev Clinic J Med*. 2008; 75 (4): 258-80.

18. Zamora MR, Warner ML, Tuder R, Schwarz MI. Diffuse alveolar hemorrhage and systemic lupus erythematosus. Clinical presentation, histology, survival, and outcome. *Medicine (Baltimore)*. 1997; 76 (3): 192-202.
19. Quadrelli SA, Álvarez C, Arce SC, Paz L. Pulmonary involvement of systemic lupus erythematosus analysis of 90 necropsies. *Lupus*. 2009; 18, 1053-60.
20. Lauque D, Cadranet J, Lazor R, Pourrat J. Microscopic polyangiitis with alveolar hemorrhage. A study of 29 cases and review of the literature. Groupe d'Etudes et de recherché sur les maladies "Orphelines" pulmonaires (GERM"O"P). *Medicine (Baltimore)*. 2000; 79 (4): 222-33.
21. Slutsky AS. Mechanical ventilation. American College of Chest Physicians' consensus conference. *Chest*. 1993; 104: 1833.
22. Anker S, Voors A, Okonko D, Clark A, James M. Prevalence, incidence, and prognostic value of anaemia in patientst after an acute myocardial infaction: data forn the OPTIMAAL trial. *European Heart Journal*. 2009; 30: 1331-39.
23. Weiskopf RB, Feiner J, Hopf H. heart rate increases linearly in response to acute isovolemic anaemia. *Transfusion* 2003; 43: 235.
24. Wiedemann HP, Matthay RA. Cor pulmonale in chronic obstructive pulmonary disease: circulatory pathophysiology and management. *Clin Chest Med* 1990; 11: 523.
25. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Reum*. 1997; 40 (9): 1725.

26. Leavitt RY, Fauci AS, Bloch DA, Michel BA, Hunder GG, Arend WP, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum.* 1990; 33 (8): 1101-7.
27. Lightfoot RW, Michel BA, Bloch DA, Hunder GG, Zvaifler NJ, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of polyarteritis nodosa. *Arthritis Rheum.* 1990; 33: 1088-93.
28. Masi AT, Hunder GG, Lie JT, Michel BA, Bloch DA, Arend WP, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Churg-Strauss syndrome (allergic granulomatosis and angiitis). *Arthritis Rheum.* 1990; 33 (8): 1094-100.
29. Alarcón-Segovia D, Cardiel MH. Comparison between 3 diagnostic criteria for mixed connective tissue disease. Study of 593 patients. *J Rheumatol.* 1989; 16 (3): 328-34.
30. Bobba RS, Johnson SR, Davis AM. A review of the Sapporo and revised Sapporo criteria for the classification of antiphospholipid syndrome. Where do the revised Sapporo criteria add value? *J Rheumatol.* 2007; 34(7): 1522-7.
31. Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, Moutsopoulos HM, Alexander EL, Carsons SE, Daniels TE, Fox PC, Fox RI, Kassan SS, et al. European study group on classification criteria for Sjögren's syndrome. Classification criteria for Sjögren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European consensus group. *Ann Rheum Dis.* 2002; 61 (6): 554-8.
32. Gupta S, Jain A, Warneke CL et al. Outcome of alveolar hemorrhage in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Bone marrow transp.* 2007; 40: 71-78.