



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
SALVADOR ZUBIRÁN

**CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS, CURSO CLÍNICO, TRATAMIENTO Y
FACTORES DE MAL PRONÓSTICO EN PACIENTES CON LUPUS
ERITEMATOSO GENERALIZADO Y HEMORRAGIA PULMONAR**

**TESIS DE POSGRADO QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA
EN MEDICINA INTERNA**

PRESENTA:

Dra. Leticia Mirell Tapia Silva

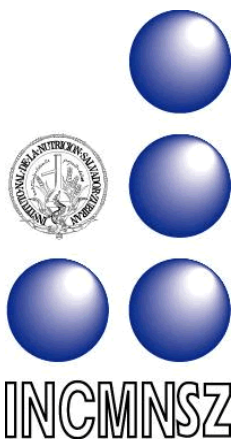
ASESORES DE TESIS

Dra. Hilda Esther Fragoso Loyo

Departamento de Inmunología y Reumatología. INCMNSZ

Dr. Alfonso Gulías Herrero

Subdirector de Servicios Médicos. INCMNSZ





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.

DR. LUIS FEDERICO USCANGA DOMÍNGUEZ

DIRECTOR DE ENSEÑANZA

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN

SALVADOR ZUBIRÁN

DR. ALFONSO GULÍAS HERRERO

SUBDIRECTOR DE SERVICIOS MÉDICOS

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN

SALVADOR ZUBIRÁN

AGRADECIMIENTOS

A mi familia

A mis amigos

A los médicos que admiro

INDICE

I. INTRODUCCIÓN

II. MARCO TEÓRICO

- 1.- Definición
- 2.- Fisiopatogenia y factores asociados
- 3.- Etiología
- 4.- Diagnóstico
- 5.- Tratamiento
- 6.- Pronóstico

III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

IV. JUSTIFICACIÓN

V. OBJETIVOS

- 1.- Objetivo general
- 2.- Objetivos secundarios

VI. HIPÓTESIS

VII. MATERIAL Y MÉTODOS

- 1.- Diseño del estudio
- 2.- Población de estudio
 - 2.1. Criterios de inclusión
 - 2.2. Criterios de exclusión
 - 2.3. Ámbito geográfico de estudio
- 3.- Consideraciones éticas
- 4.- Variables y métodos de evaluación
- 5.- Plan de análisis estadístico

VIII. RESULTADOS

IX. DISCUSIÓN

X. CONCLUSIONES

XI. ANEXOS

XII. BIBLIOGRAFÍA

I. INTRODUCCIÓN

La hemorragia alveolar difusa es un síndrome clínico de instauración aguda que causa falla respiratoria y en algunos casos el desenlace es fatal. Los signos y síntomas son poco específicos y los hallazgos en radiografía de tórax carecen de especificidad. En la mayoría de los casos se requiere de un abordaje sistematizado junto con la realización de broncoscopia con lavado bronquioalveolar para llegar al diagnóstico. El tratamiento de este padecimiento incluye el uso de corticoesteroides y agentes inmunosupresores. Los episodios recurrentes de hemorragia alveolar difusa pueden ocasionar neumonía organizada, depósito de colágeno en vía aérea y fibrosis pulmonar (1).

II. MARCO TEÓRICO

El lupus eritematoso generalizado es el prototipo de enfermedad reumatológica autoinmune, caracterizada por la producción de varios autoanticuerpos con afección multiorgánica y presentación clínica variable.

La afección pulmonar en lupus eritematoso generalizado se ha descrito hasta en más del 90% de los pacientes, sin embargo, en la mayoría de los casos esta prevalencia puede estar sobreestimada debido a las altas tasas de infección pulmonar concurrente (2).

Dentro de las manifestaciones pulmonares en lupus eritematoso generalizado la más común es la afectación pleural, aunque en este contexto pueden afectarse tanto el parénquima como los vasos pulmonares y la vía aérea. El espectro clínico incluye pleuritis, neumonitis, neumonía infecciosa, hemorragia pulmonar, hipertensión pulmonar y neumotórax; otras manifestaciones menos frecuentes incluyen el compromiso diafragmático, conocido también como síndrome de pulmón encogido; vasculitis, y embolismo pulmonar. La afección pulmonar en estos pacientes puede cursar desde asintomática hasta poner en riesgo la vida, como es el caso de la hemorragia pulmonar.

1.- DEFINICIÓN.

La hemorragia alveolar difusa asociada a lupus eritematoso generalizado fue descrita en el año 1904 por el médico Osler.

Se trata de un síndrome clínico caracterizado por daño en la membrana basal de los capilares alveolares y la subsecuente acumulación de eritrocitos en el espacio alveolar (3). La hemoptisis generalmente es el

síntoma inicial, sin embargo, puede estar ausente hasta en el 33% de los casos aunque la hemorragia sea grave (4, 5).

2.- FISIOPATOGENIA Y FACTORES ASOCIADOS.

En general, se acepta que en la fisiopatogenia de esta entidad intervienen mecanismos autoinmunes, con la formación de inmunocomplejos además de vasculitis pulmonar documentada en histopatología por la presencia de capilaritis pulmonar y microangiitis asociada (4). En la capilaritis pulmonar, los neutrófilos infiltran los vasos sanguíneos interalveolares y peribronquiales del intersticio causando disrupción de los capilares y extravasación de eritrocitos hacia el alveolo e intersticio pulmonar. La apoptosis y fragmentación de los neutrófilos junto con la liberación de enzimas proteolíticas y especies reactivas de oxígeno ocasionan mayor inflamación local, con la formación de exudado inflamatorio y necrosis fibrinoide del intersticio (1).

3.- ETIOLOGÍA.

Una gran variedad de patologías causan el síndrome de hemorragia alveolar difusa. Dentro de las principales causas se encuentran las vasculitis asociadas a ANCA's siendo la más frecuente la Granulomatosis con poliangeitis seguida de poliangeitis microscópica (1, 6). Dentro de otras causas menos frecuentes se encuentran las relacionadas a drogas y fármacos (cocaína, penicilamina, sirolimus, propiltiouracilo, amiodarona, nitrofurantoína, difenilhidantoína, etc.) y aquellas secundarias a otras enfermedades reumatológicas tales como lupus eritematoso generalizado (7).

Actualmente se reconocen tres patrones histopatológicos en el síndrome de hemorragia alveolar difusa y son la capilaritis pulmonar, caracterizada por infiltración neutrofílica del septum alveolar con necrosis asociada y pérdida de la integridad de los capilares, la hemorragia pulmonar que se presenta con hemorragia dentro de los espacios alveolares sin inflamación o destrucción de estructuras alveolares y el daño alveolar difuso caracterizado por edema del septum alveolar con formación de membranas hialinas q recubren los espacios alveolares.

4.- DIAGNÓSTICO.

El diagnóstico de hemorragia pulmonar se realiza cuando se presenta un síndrome pulmonar de instauración aguda caracterizado por la presencia o no de hemoptisis y otros síntomas tales como disnea, tos, dolor torácico y fiebre.

Junto con este cuadro clínico se encuentran como hallazgo infiltrados alveolares de nueva aparición en una radiografía de tórax, tanto localizados (en parches) como difusos. Cuando ocurren episodios recurrentes de hemorragia alveolar difusa pueden encontrarse radioopacidades intersticiales así como datos sugestivos de fibrosis pulmonar. En la tomografía de tórax pueden encontrarse opacidades en vidrio deslustrado ya sean difusas o localizadas así como bilaterales y unilaterales.

Finalmente la evidencia de un descenso de hematocrito en ausencia de coagulopatía y la presencia de lavado bronquioalveolar hemorrágico, es decir, muestras hemorrágicas seriadas en dos segmentos pulmonares distintos y en ambos pulmones apoyan el diagnóstico (3,4).

Dentro de los hallazgos mayormente encontrados en los exámenes de laboratorio se pueden incluir un aumento en la velocidad de sedimentación globular, leucocitosis y hematocrito bajo.

En las pruebas de función respiratoria, se observa hipoxemia de diversos grados. Un marcador sensible en hemorragia pulmonar difusa, principalmente si se mide en las primeras 48 horas de aparición del evento, es el aumento secuencial en la capacidad de difusión del monóxido de carbono, esto último resultado del aumento de la disponibilidad de hemoglobina en el compartimento alveolar, sin embargo, en la mayoría de los casos no puede realizarse debido a la severidad de la enfermedad. Un aumento del 30% en la DLCO o un valor $>$ a 130% de lo predicho es sugestivo de hemorragia pulmonar (8).

El lavado bronquioalveolar secuencial se realiza en un área pulmonar donde se observan radioopacidades. El broncoscopio flexible se dirige a un bronquio subsegmentario y se irrigan 3 alícuotas de 50ml aproximadamente de solución salina y posteriormente se reabsorben. La hemorragia alveolar se confirma cuando las alícuotas del lavado son hemorrágicas de forma progresiva. Los macrófagos cargados de hemosiderina demostrados con la tinción de azul Prusia también son hallazgos característicos en el lavado bronquioalveolar.

En el diagnóstico diferencial de hemorragia alveolar en pacientes con lupus eritematoso generalizado se incluyen la neumonitis lúpica aguda, embolismo pulmonar, neumonitis urémica, sangrado por coagulopatías y edema pulmonar (8).

5.- TRATAMIENTO.

El tratamiento de la hemorragia alveolar difusa consiste tanto en el tratamiento de la destrucción autoinmunitaria de la membrana alveolo capilar como de la patología de base que la originó. Los esteroides y los agentes inmunosupresores continúan siendo el estándar de oro de tratamiento.

En general, se acepta la administración de dosis altas de corticoesteroides tales como metilprednisolona de 500mg a 2gr al día durante 3 a 5 días. Estos medicamentos deben emplearse posterior a la exclusión de infecciones concurrentes en este grupo de pacientes, ya que se ha descrito una prevalencia de hasta el 57% de los casos con esta asociación (7).

En el grupo de pacientes con vasculitis asociada a ANCA's no existen actualmente estudios que determinen la dosis adecuada de corticoesteroides, sin embargo, en pacientes con lupus eritematoso generalizado se acepta una dosis de hidrocortisona de 100mg intravenosa cada 8hrs por 3 a 5 días con la transición subsecuente a prednisona vía oral a razón de 1mg/kg/día durante 4 a 6 semanas continuando con esquema de reducción. La decisión de emplear otros fármacos inmunosupresores en la hemorragia alveolar difusa depende de la severidad de la enfermedad y de la respuesta al tratamiento primario con corticoesteroides. Dentro de estos fármacos se recomienda el uso de ciclofosfamida intravenosa en pulsos de 15mg/kg cada 2 semanas o una dosis diaria de 3mg/kg en aquellos pacientes con vasculitis asociada a ANCA's; se ha estudiado también el uso de rituximab en dosis de 375mg por metro cuadrado de superficie corporal por semana durante 4 semanas con resultados satisfactorios.

El uso de plasmaféresis en hemorragia alveolar difusa en lupus eritematoso generalizado es controversial, está indicado en casos refractarios y en pacientes que requieren tratamiento sustitutivo de la función renal durante el episodio agudo. No existe evidencia para recomendar o evitar el uso de inmunoglobulina humana en el tratamiento de este padecimiento.

6.- PRONÓSTICO.

Los episodios recurrentes de hemorragia alveolar difusa pueden ocasionar fibrosis intersticial irreversible, neumonía organizada y depósito de colágena en la vía aérea; se ha descrito también el síndrome posthemorragia alveolar difusa el cual consiste en enfermedad pulmonar obstructiva de característica progresiva y grave. La sobrevivencia en los pacientes con hemorragia alveolar difusa depende del padecimiento de base y se han descrito tasas de mortalidad que oscilan del 25 hasta el 50%, desafortunadamente estos datos provienen de series de casos y pueden no reflejar la verdadera mortalidad del padecimiento (9).

III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La hemorragia alveolar difusa en pacientes con lupus eritematoso generalizado es una complicación pulmonar que ocurre en menos del 2% de los casos y representa el 1.5% de los ingresos hospitalarios en este grupo de pacientes. Es potencialmente fatal, con una mortalidad descrita del 70 al 90% en algunas series (4, 5, 7, 8), sin embargo, pese a la elevada mortalidad, poco se ha progresado en el estudio de esta patología debido a su complejidad diagnóstica.

En un estudio retrospectivo realizado por Santos-Ocampo et. al. se encontró más del 80% de sobrevida en pacientes con hemorragia alveolar difusa y lupus eritematoso generalizado, no obstante, estos resultados han sido cuestionados en estudios posteriores (8). En 1997 Zamora y colaboradores señalaron como factores de mal pronóstico relacionados a supervivencia en pacientes con lupus eritematoso generalizado y hemorragia alveolar difusa la necesidad de ventilación mecánica, la presencia de infección y el uso de ciclofosfamida (5). Buendía-Roldán y colaboradores en el 2010 señalaron como único factor de mal pronóstico asociado a mortalidad en pacientes con hemorragia alveolar difusa el sexo masculino, independientemente de la etiología de la hemorragia pulmonar (6). En la serie con el mayor número de casos publicada hasta ahora por Martínez-Martínez en el año 2011, se encontraron como factores del mal pronóstico asociados a lupus eritematoso generalizado y hemorragia pulmonar la necesidad de ventilación mecánica invasiva, la trombocitopenia grave y la falla renal terminal; como factor de riesgo asociado a mortalidad se encontró la presencia de infección concomitante. Al contrario de lo que se había reportado en el estudio de Zamora en 1997 este grupo encontró un potencial efecto protector con el uso de ciclofosfamida como parte del tratamiento aunque este hallazgo no fue significativo (10).

Estos estudios han sido retrospectivos y con un pequeño número de pacientes, por lo tanto, surge la interrogante de si acaso estos resultados pueden replicarse o refutarse al emplear un mayor número de pacientes (casos) con la asociación de lupus eritematoso generalizado y hemorragia alveolar difusa, sometiendo los resultados a técnicas estadísticas que permitan esclarecer las relaciones causales entre los factores pronósticos y de supervivencia. En el futuro esta información podrá utilizarse en la toma de decisiones terapéuticas para este grupo de pacientes.

IV. JUSTIFICACIÓN

La hemorragia alveolar difusa es una complicación pulmonar rara pero potencialmente fatal en pacientes con lupus eritematoso generalizado, por lo tanto, el reconocimiento de esta patología es crucial para el inicio oportuno de tratamiento y medidas de sostén. El conocimiento de este padecimiento y su tratamiento está basado en su mayor parte en la información obtenida a través de los resultados en reportes y series de casos (11). Aunque se ha avanzado poco en relación a esta patología, existen varios estudios que han tratado de encontrar una relación causal entre los factores asociados a mal pronóstico y la supervivencia con la finalidad de identificar aquellos pacientes que se encuentren en riesgo de presentar mayor morbilidad en relación a esta entidad.

En los últimos 5 años se ha observado un incremento en el número de pacientes críticamente enfermos con diagnóstico de hemorragia alveolar difusa que ingresan a la unidad de terapia intensiva en este Instituto. Durante el periodo comprendido entre 1994 y 2004, 104 pacientes con lupus eritematoso generalizado ingresaron a terapia intensiva, de los cuales 19 (18.3%) tuvieron como causa de ingreso la presencia de hemorragia pulmonar (12). A pesar de lo anterior, en nuestro Instituto se desconoce la mortalidad en la unidad de terapia intensiva en este grupo de pacientes.

En el 2011 Martínez y colaboradores realizaron un estudio que incluyó 29 episodios de hemorragia pulmonar en 22 pacientes con lupus eritematoso generalizado, los resultados obtenidos en este estudio demostraron que la presencia de trombocitopenia, falla renal, necesidad de ventilación mecánica invasiva y un puntaje elevado en la escala de APACHE II son factores asociados a mayor mortalidad en este grupo de pacientes. La mortalidad reportada en este estudio fue de 51.7% (10).

El lograr replicar los hallazgos previamente descritos nos obligará en el futuro a identificar estos factores de mal pronóstico para tratarlos de forma oportuna durante la evolución del padecimiento con el fin de aplicar intervenciones terapéuticas que mejoren la supervivencia de los pacientes.

V. OBJETIVO

1.- OBJETIVO GENERAL.

Describir las características demográficas, el curso clínico, tratamiento y factores relacionados a mortalidad en los pacientes con lupus eritematoso generalizado y hemorragia alveolar difusa así como las medidas de frecuencia estadística de este padecimiento en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán” en el periodo comprendido entre el primero de enero de 1991 al 31 de diciembre del 2011.

2.- OBJETIVOS SECUNDARIOS.

- a) Determinar los factores relacionados a mortalidad en pacientes con hemorragia alveolar difusa asociada a lupus eritematoso generalizado atendidos en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán” en el periodo comprendido entre el mes de enero de 1991 a diciembre del 2011.

- b) Conocer la prevalencia de hemorragia pulmonar difusa asociada a lupus eritematoso generalizado en pacientes del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán” en el periodo comprendido entre el mes de enero de 1991 a diciembre del 2011.

- c) Estimar la mortalidad en pacientes con lupus eritematoso generalizado y hemorragia alveolar difusa atendidos en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán” en el periodo comprendido entre el mes de enero de 1991 a diciembre del 2011.

- d) Determinar la supervivencia en pacientes con lupus eritematoso generalizado y hemorragia alveolar difusa en pacientes del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán” en el periodo comprendido entre el mes de enero de 1991 a diciembre del 2011.

VI. HIPÓTESIS

Los factores relacionados a mortalidad en pacientes con hemorragia alveolar difusa y lupus eritematoso generalizado son la presencia de infección, el deterioro en la función renal, la trombocitopenia, el requerimiento de ventilación mecánica y un puntaje elevado en la escala APACHE II, además del sexo masculino. Estos hallazgos podrán ser replicados en una población de pacientes con características clínicas y demográficas similares que hayan sido atendidos en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán” durante el periodo comprendido entre el 01 de enero de 1991 al 31 de diciembre del 2011.

VII. MATERIAL Y METODOS

1.- DISEÑO DEL ESTUDIO.

Serie de casos, retrospectiva, descriptiva y observacional.

2.- POBLACIÓN DE ESTUDIO.

Pacientes con expediente o número de registro del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán” durante el periodo comprendido entre el 01 de enero de 1991 al 31 de diciembre del 2011 con diagnóstico de lupus eritematoso generalizado y de hemorragia pulmonar asociada. El tipo de muestreo será no probabilístico y por conveniencia.

2.1 Criterios de inclusión:

- a) Pacientes con lupus eritematoso generalizado de acuerdo a criterios de Colegio Americano de Reumatología en su versión revisada 1997 (13).
- b) Infiltrados pulmonares de reciente aparición en la radiografía de tórax compatibles con hemorragia pulmonar.
- c) Anemia de reciente aparición o empeoramiento de anemia previa, caída de hemoglobina > 3gr/dl que se atribuya a la presencia de hemorragia pulmonar.
- d) Evidencia de sangrado de origen pulmonar a través de tubo endotraqueal y/o demostrado por broncoscopia junto con lavado bronquioalveolar compatible con hemorragia pulmonar con la documentación o no de macrófagos cargados de hemosiderina.

2.2 Criterios de exclusión:

- a) Pacientes con lupus eritematoso generalizado en tratamiento con anticoagulantes orales o con INR > 3.
- b) Pacientes con lupus eritematoso generalizado y enfermedad hepática severa.
- c) Pacientes con lupus eritematoso generalizado y evidencia de neoplasia pulmonar.
- d) Pacientes con lupus eritematosos generalizado y evidencia de sangrado extrapulmonar.
- e) Pacientes con lupus eritematoso generalizado inducido por fármacos.
- f) Pacientes sin expediente o número de registro del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”.

2.3 Ámbito geográfico de estudio:

- a) Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”. México, Distrito Federal.

3.- CONSIDERACIONES ÉTICAS.

Al respecto, según lo estipulado en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de “Investigación para la Salud”, este protocolo para tesis de especialidad recae en el Título segundo, capítulo I, Artículo 17, Sección I, “investigación sin riesgo” por lo que no requiere de un nuevo consentimiento informado. De esta forma, debido al anonimato de la información clínica y la ausencia de alguna intervención experimental, este estudio tampoco requiere de la consideración del comité de ética del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

4.- VARIABLES Y MÉTODOS DE EVALUACIÓN.

La información será recolectada en hojas de datos a través de la revisión de expedientes clínicos de pacientes con Lupus eritematoso generalizado y hemorragia pulmonar, en el periodo comprendido de 1991 a 2011. Las variables a considerar dentro del estudio se muestran a continuación.

Variables:

- A) *Demográficas*: sexo, edad, índice de masa corporal, nivel socioeconómico, escolaridad y tabaquismo.
- B) *Clínicas relacionadas a lupus eritematoso generalizado*: tratamiento inmunosupresor que recibía justo antes del episodio de hemorragia pulmonar, presencia de enfermedad activa (SLEDAI 2K/MEX-SLEDAI) al momento del episodio de hemorragia pulmonar, tratamiento administrado

durante el episodio de hemorragia pulmonar, tiempo de diagnóstico de la enfermedad reumatológica (cumplimiento de 4 criterios del Colegio Americano de Reumatología de 1997 para lupus eritematoso generalizado) a la aparición del primer episodio de hemorragia pulmonar.

- C) *Clínicas no relacionadas a lupus eritematoso generalizado*: número de episodios de hemorragia pulmonar, síntomas respiratorios durante el episodio de hemorragia pulmonar (disnea, tos, hemoptisis y dolor torácico), sospecha de infección, presencia de fiebre, tasa de filtrado glomerular, APACHE II, ingreso a terapia intensiva, necesidad de ventilación mecánica invasiva y tiempo de duración de ventilación mecánica invasiva.
- D) *Laboratoriales*: VSG, PCR, títulos de anticuerpos (ANA, antiDNAs, ANCA), β 2- glicoproteína, complemento (C3, C4), hemoglobina, descenso de hemoglobina, leucocitos, linfocitos, plaquetas, creatinina, nitrógeno ureico, proteinuria, eritrocitos dismórficos en sedimento urinario y aislamiento microbiológico en hemocultivo.
- E) *Auxiliares diagnósticos*: radiografía de tórax, broncoscopia, lavado bronquioalveolar y biopsia pulmonar.
- F) *Otras*: sangrado a través de tubo endotraqueal durante la intubación.
- G) *Desenlace*: muerte.

5.- PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

En cuanto a las características de los pacientes, aquellas que comprendan variables numéricas se describirán con medias \pm desviaciones estándar, o medianas e intervalos intercuartil de acuerdo a su distribución; para las variables categóricas se utilizarán frecuencias y porcentajes. Para comparar las variables numéricas entre los casos de sobrevivientes y las defunciones se utilizará la prueba *t de student* a 2 colas, en el caso de las variables categóricas se utilizará prueba de *chi cuadrada* o *prueba exacta de Fisher* según corresponda. El nivel de *p* se establece como significativo <5% a dos colas.

Se describirán medidas de frecuencia estadística encontradas en el estudio como prevalencia y mortalidad. Se realizará análisis de sobrevida con el método de Kaplan-Meier.

Los análisis se realizarán con el paquete estadístico STATA (Copyright 1996–2012 StataCorp LP, 4905 Lakeway Drive, College Station, TX 77845 USA) y el paquete IBM SPSS 19 para el análisis de sobrevida (Copyright IBM Corporation 1994, 2012).

VI. RESULTADOS

Durante el periodo comprendido entre el 01 de enero de 1991 y el 31 de diciembre de 2011 se documentaron 44 episodios de hemorragia pulmonar en pacientes con lupus eritematoso generalizado en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”. Treinta y siete pacientes cumplieron con los criterios de inclusión, de los siete pacientes no incluidos en el estudio, 1 presentaba hepatopatía grave, 2 se encontraban recibiendo anticoagulación total con warfarina y en 4 casos no se pudo acceder a la información debido a pérdida de los expedientes y registros clínicos en estos pacientes.

Se calculó una prevalencia del 2.79% en los pacientes de este Instituto con diagnóstico de lupus eritematoso generalizado y hemorragia pulmonar durante el periodo de estudio (20 años).

Dentro de las características demográficas de la población estudiada, el 86.4% de los casos fueron mujeres, con una media de edad de los participantes de 29 ± 9.58 años, en el 72.9% de los casos se encontró nivel de escolaridad medio (secundaria) y el nivel socioeconómico que predominó en los sujetos de estudio de acuerdo a la clasificación otorgada por el departamento de Trabajo Social en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán” fue la número 3 con 67.56% de los casos, es decir un nivel socioeconómico bajo.

Se documentó la presencia de tabaquismo en el 9% de los casos y la media del índice de masa corporal en los sujetos de estudio fue de 23 ± 2.91 .

En cuanto a las características clínicas relacionadas a lupus eritematoso generalizado en los casos revisados, se encontró que los pacientes presentaban una media de SLEDAI 2K de 2.81 ± 2.77 y un MEX-SLEDAI de 2.81 ± 2.63 al momento del episodio de hemorragia pulmonar. El 86.49% de los casos estudiados recibía prednisona al momento agudo de la hemorragia pulmonar siendo la media de la dosis de 36.21 ± 27.08 mg/día, mientras que el 32.43% de los casos recibía azatioprina como parte del tratamiento inmunosupresor, siendo la media de la dosis de 21.62 ± 35.92 mg/día.

El tiempo transcurrido desde el diagnóstico definitivo de lupus eritematoso generalizado a la presentación del primer episodio de hemorragia pulmonar se reportó con una media de 37.16 ± 42.98 meses, es decir, alrededor de 3 años en la mayoría de los casos. Se documentaron 2 recurrencias de hemorragia pulmonar en 3 pacientes, el resto sólo presentó un episodio.

En cuanto al cuadro clínico, la frecuencia de los síntomas presentados en los pacientes estudiados fueron disnea y hemoptisis en el 89.9%, tos en el 40.54% y dolor torácico en el 21.62%.

Se encontró que durante el episodio agudo de hemorragia pulmonar los pacientes presentaron una media en el puntaje APACHE II de 19.78 ± 5.69 puntos, el 89.19% de los pacientes ingresó a la unidad de terapia intensiva y de estos el 100% requirió ventilación mecánica invasiva. Al momento de la laringoscopia e intubación endotraqueal el 56.76% de los pacientes presentó evidencia de sangrado a través del tubo endotraqueal.

Se sospechó la presencia de infección en el 18.92% de los pacientes al momento de ser ingresados a la unidad de terapia intensiva con diagnóstico de lupus eritematoso generalizado y hemorragia pulmonar. Clínicamente se documentó la presencia de fiebre (temperatura corporal $> 38^{\circ}\text{C}$) en el 35.14% de los casos, sin embargo, sólo se obtuvieron aislamientos microbiológicos por hemocultivos positivos en el 24.32% de ellos.

Al 100% de los casos estudiados se les realizó radiografía de tórax donde el principal hallazgo encontrado fue la presencia de infiltrados alveolares de reciente aparición. Se realizó broncoscopia en el 45.95% de los pacientes de los cuales el 40.54% presentó lavado bronquioalveolar hemorrágico y únicamente en el 8.11% de estos pacientes se reportó la presencia de macrófagos cargados de hemosiderina.

El tratamiento inmunosupresor establecido en la mayoría de los casos de hemorragia pulmonar asociada a lupus eritematoso generalizado consistió en la administración de esteroides en el 83.78% de los casos, 28 pacientes recibieron bolos de metilprednisolona con una media de dosis de 2.54 ± 1.83 gr, mientras que 3 pacientes recibieron hidrocortisona con una media de dosis de 141.89 ± 554.46 mg. El 21.62% de los casos recibió bolos de ciclofosfamida con una media de dosis de $203\text{mg} \pm 555.94$ mg.

Dentro de los estudios de laboratorio que se revisaron en los pacientes con lupus eritematoso generalizado y hemorragia pulmonar se encontró en la biometría hemática una media de hemoglobina de 7.88 ± 1.85 gr/dl con un descenso de 3.83 ± 1.21 gr/dl respecto a su basal. La media de leucocitos encontrados en la población total fue de $6,816 + 3,522.6$ cels/ml, la de linfocitos de 599 ± 462.7 cels/ml y la de plaquetas de $146,702 \pm 111,119$ cels/ml.

En cuanto a la función renal se encontró una media de tasa de filtración glomerular de 60.9 ± 54.01 ml/min calculado por la ecuación MDRD; en estos pacientes se encontró una creatinina de 2.21 ± 2.19 gr/dl con un nitrógeno ureico de 49.28 ± 34.5 gr/dl. En los pacientes en quienes se solicitó recolección de orina de 24 horas se encontró proteinuria de 437.83 ± 1351.61 mg/dl y en pacientes con sospecha de actividad renal asociada se solicitaron niveles de complemento C3 y C4 los cuales se reportaron disminuidos en el 90% y 71.43% de los casos respectivamente.

Los casos a quienes se les solicitaron marcadores inflamatorios mostraron una media de velocidad de sedimentación globular de 54.6 ± 34.23 mm/hr, sólo en un caso se solicitó determinación de proteína C reactiva ultrasensible y esta se encontró elevada.

El 64.29% de los pacientes a quienes se les solicitaron anticuerpos antinucleares durante el evento de hemorragia pulmonar presentaron positividad a estos, del mismo modo 75% mostraron positividad para anticuerpos antiDNAs; 15.38% de los pacientes presentaron positividad para β 2-glicorproteína variedad IgG y 30% para la variedad IgM.

Dentro de las características demográficas y clínicas con diferencia estadísticamente significativa encontradas en los casos de sobrevivientes versus los casos de defunciones, se encontró que la media de edad de los sobrevivientes era de 32.7 ± 10.45 años mientras que la de las defunciones fue de 25 ± 6.52 ($p=0.012$), la media de puntaje SLEDAI 2K en sobrevivientes fue de 3.85 ± 3.03 puntos y la de las defunciones de 1.58 ± 1.87 puntos ($p=0.011$), la media de días de ventilación mecánica invasiva de los sobrevivientes fue de 5.15 ± 2.43 días y la de las defunciones fue de 3.35 ± 2.17 días ($p=0.024$). Se documentó una media de puntaje APACHE II de 17.5 ± 5.53 puntos en los sobrevivientes versus una media de 22.47 ± 4.71 en las defunciones ($p=0.006$). Dentro del tratamiento administrado la media de dosis de metilprednisolona en sobrevivientes fue de 3.41 ± 1.30 gr versus 1.52 ± 1.87 gr ($p=0.001$). Finalmente en cuanto aislamientos microbiológicos en hemocultivo, los casos de sobrevivientes presentaron una diferencia estadísticamente significativa versus las defunciones (40% vs 1.76%, $p=0.023$). Estos datos se muestran a continuación (ver Tabla 1).

Tabla 1. Características demográficas y clínicas relacionadas a lupus eritematoso generalizado y hemorragia pulmonar de los casos estudiados.

CARACTERÍSTICAS	SOBREVIVIENTES	DEFUNCIONES	Valor de <i>p</i>
	n: 20	n: 17	
EDAD	32.7 ± 10.45	25 ± 6.52	0.012
SEXO mujeres	85%	88.8%	1
SEXO hombres	15%	11.1%	1
IMC	23.35 ± 2.97	22.7 ± 2.88	0.51
Socioeconómico bajo (1,2,3)	90%	100%	0.42
Escolaridad media (secundaria)	90%	82.35%	0.39
Tabaquismo	20%	29.41%	0.70
SLEDAI 2K	3.85 ± 3.03	1.58 ± 1.87	0.011
Prednisona previa (mg/día)	38.12 ± 26.21	33.97 ± 28.7	0.64
Azatioprina previa (mg/día)	18.75 ± 31.28	25 ± 41.45	0.60
Tiempo de dx. LEG a dx. HAD (meses)	42.2 ± 48.71	31.23 ± 35.63	0.45
Ingreso UTI	90%	98.24%	1
Ventilación mecánica invasiva	85%	94.1%	0.60
Días de VMI	5.15 ± 2.43	3.35 ± 2.17	0.024
Sospecha infección	25%	1.76%	0.42
APACHE II	17.5 ± 5.53	22.47 ± 4.71	0.006
Disnea	85%	94.1%	0.61
Hemoptisis	95%	82.35%	0.32
Tos	50%	29.41%	0.20
Dolor torácico	25%	82.35%	0.70
Fiebre	40%	29.41%	0.50
Tx. Metilprednisolona (gr)	3.41 ± 1.30	1.52 ± 1.87	0.001
Tx. Hidrocortisona (mg)	150 ± 670	132.35 ± 396.4	0.92
Tx. Ciclofosfamida (mg)	311.55 ± 720.07	75.29 ± 218.23	0.20
Sangrado durante la intubación	50%	64.7%	0.36
Hemocultivos positivos	40%	1.76%	0.023
Tasa de filtrado glomerular (ml/min)	58.55 ± 54.76	62.35 ± 54.71	0.83

*IMC: índice de masa corporal, LEG: lupus eritematoso generalizado, HAD: hemorragia alveolar difusa, UTI: Unidad de Terapia Intensiva, VMI: ventilación mecánica invasiva, APACHE II: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II.

Dentro de las variables laboratoriales donde se documentó diferencia estadísticamente significativa entre los casos de sobrevivientes versus las defunciones se encontraron la cifra de plaquetas con una media de $180,400 \pm 119,501$ cels/ml contra $107,058 \pm 87,946$ cels/ml en las defunciones ($p=0.043$) y la presencia de complemento C3 bajo, donde el 84.61% de los sobrevivientes la presentaban versus el 100% de las defunciones ($p=0.0001$).

En cuanto a la serología para lupus eritematoso generalizado no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la positividad de anticuerpos entre los casos de sobrevivientes y las defunciones. Estos resultados se muestran en la siguiente tabla (ver Tabla 2).

Tabla2. Características de exámenes de laboratorio encontradas tanto en los sobrevivientes como en las defunciones de pacientes con lupus eritematoso generalizado y hemorragia pulmonar.

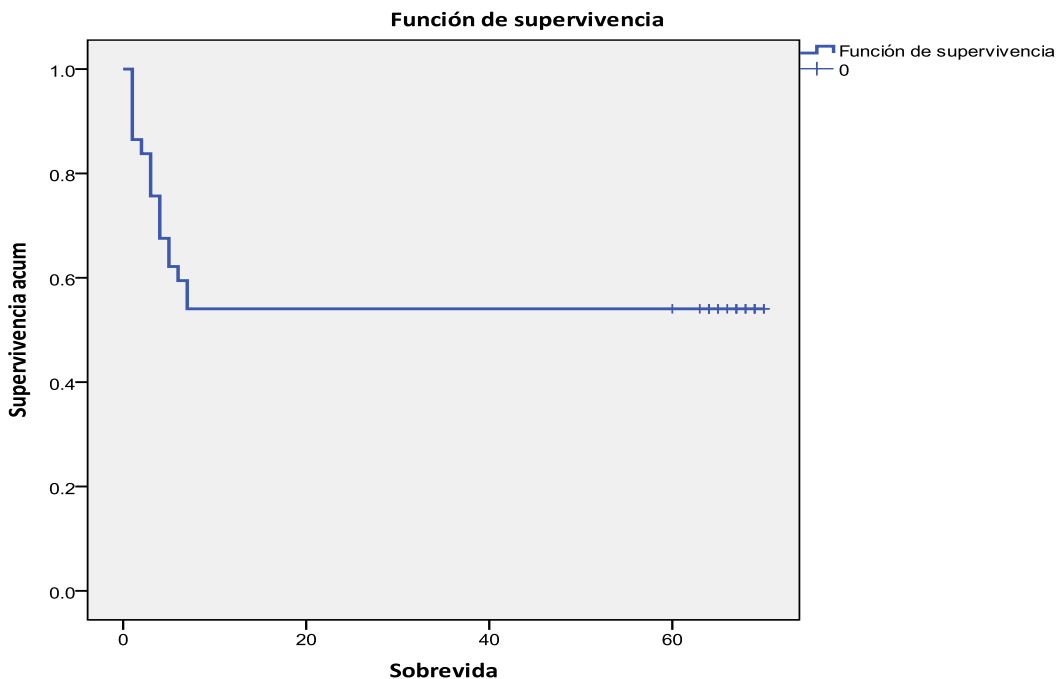
VALORES	SOBREVIVIENTES n: 20	DEFUNCIONES n: 17	Valor de p
Hemoglobina (gr/dl)	7.90 ± 2.03	7.85 ± 1.69	0.94
Descenso Hb. (gr/dl)	3.9 ± 1.41	3.76 ± 0.97	0.74
Leucocitos (cels/ml)	$6,535 \pm 3,386$	$7,147 \pm 3,753$	0.60
Linfocitos (cels/ml)	587.75 ± 444.98	613.11 ± 496.27	0.87
Plaquetas	$180,400 \pm 119,501$	$107,058 \pm 87,946$	0.043
Creatinina (mg/dl)	1.96 ± 1.28	2.52 ± 2.95	0.45
Nitrógeno ureico (mg/dl)	46.38 ± 29.72	52.68 ± 40.20	0.59
Proteinuria (> 300mg/día)	25%	17.64%	0.11
VSG elevada (> 20mm/hr)	83.4%	100%	0.30
Anticuerpos antinucleares (+)	62.5%	66.6%	1
AntiDNAds (+)	80%	50%	0.45
$\beta 2$ glicoproteína IgG (+)	22.2%	0%	0.50
$\beta 2$ glicoproteína IgM (+)	22.2%	0%	0.47
C3 bajo	84.61%	100%	<0.0001
C4 bajo	92.30%	50%	0.15

*VSG: velocidad de sedimentación globular.

Para realizar el análisis de sobrevida se consideró el inicio de seguimiento al momento en el que los pacientes ingresaron al hospital con el diagnóstico de hemorragia pulmonar y este finalizó cuando presentaron el desenlace en el caso de las defunciones y en el caso de los sobrevivientes el seguimiento finalizó a los 2 meses de su egreso hospitalario por este evento. El 54.1% de la población estudiada sobrevivió al evento de hemorragia pulmonar

Se encontró una media de sobrevida de 39.40 días (SE 5.46, IC 95%, 28.7-50.1) posterior al evento, esto quiere decir que al menos el 50% de los casos estudiados permanecían vivos después de un mes de ocurrido el episodio de hemorragia pulmonar (ver Gráfico 1). Los casos que permanecían vivos al concluir los dos meses posteriores a su egreso hospitalario se consideraron como censurados dentro del análisis.

Gráfico 1. Curva de Kaplan-Meier en la población con hemorragia pulmonar y lupus eritematoso generalizado.



*Sobrevida expresada en días posterior a la presencia del evento (hemorragia pulmonar).

La mortalidad encontrada en los casos estudiados de la población de pacientes con lupus eritematosos generalizado y hemorragia pulmonar en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán” fue de 45.95%.

VII. DISCUSIÓN

En lo que refiere a pacientes con diagnóstico de lupus eritematoso generalizado y hemorragia pulmonar, este estudio incluye la mayor serie de casos hasta ahora reportada. De forma similar a lo que se conocía previamente en la literatura internacional y más aún latinoamericana (10), se encontró una prevalencia baja del padecimiento con 2.79% y una mortalidad elevada de 45% en este Instituto.

En cuanto a las características demográficas de la población estudiada podemos inferir que la mayoría de los eventos de hemorragia pulmonar ocurren en mujeres en la tercera década de la vida, con un nivel de escolaridad medio y un nivel socioeconómico bajo.

Un fenómeno biológico que no podemos explicar en este estudio es el por qué la edad de los pacientes que sobrevivieron al episodio de hemorragia pulmonar fue mayor que la edad de las defunciones. En este estudio no se observó mayor mortalidad en hombres comparada con mujeres.

Hasta el 86.49% de los casos estudiados se encontraba en tratamiento inmunosupresor con prednisona previo al evento y la mayoría de los pacientes presentaban un índice de actividad lúpica bajo (SLEDAI2K 2.81 ± 2.77 puntos) pese a que en la mayoría de los casos de hemorragia pulmonar tradicionalmente se sospeche la existencia de actividad lúpica de base; esto puede deberse a que dentro de las escalas que valoran actividad de lupus eritematoso generalizado no existe un apartado que incluya manifestaciones pulmonares dentro del puntaje.

Del mismo modo, en el grupo de sobrevivientes se encontró un mayor puntaje de SLEDAI 2K comparado con las defunciones, por lo tanto es razonable pensar que este mismo grupo de pacientes recibiera una mayor dosis de metilprednisolona al momento del episodio agudo de hemorragia pulmonar.

Contrario a publicaciones previas en donde se documenta la ausencia de hemoptisis hasta en un 33% de los casos (5,6), en esta serie se encontró que sólo el 10% de los pacientes no la presentan, siendo junto con la disnea, los dos síntomas más frecuentemente observados durante la hemorragia pulmonar. Del mismo modo, el 100% de los pacientes presentaron evidencia de nuevos infiltrados pulmonares por radiografía de tórax y al menos un descenso en las cifras de hemoglobina de 3gr/dl.

Al 45.95% de la población estudiada se le realizó broncoscopia, en el 40.54% de estas se evidenció lavado bronquioalveolar hemorrágico; se solicitó biopsia en 4 pacientes, en 2 de ellos como autopsia, siendo el hallazgo histopatológico principal la presencia de daño alveolar difuso.

De los pacientes que ingresaron a la unidad de terapia intensiva, se calculó en las primeras 24 horas de estancia hospitalaria un score APACHE II de 19.78 ± 5.69 puntos, que traduce una mortalidad del 20 al 40% la cual es similar a la documentada en este estudio.

Cuando se compararon los sobrevivientes versus las defunciones se encontró un puntaje APACHE II mayor en aquellos pacientes que fallecieron 22.47 ± 4.71 vs. 17.5 ± 5.53 , esta diferencia fue estadísticamente significativa ($p=0.006$) y por lo tanto apoya lo reportado previamente en la literatura, quizá se deba a que estos pacientes en general se encuentran más graves a su ingreso a terapia intensiva (10).

Se encontró también una diferencia estadísticamente significativa entre los días de ventilación mecánica de los sobrevivientes respecto a las defunciones, esto puede explicarse debido a que los pacientes más graves fallecieron al poco tiempo de ingresar a la Unidad de Terapia Intensiva de este Instituto, recordemos que estos pacientes tenían un puntaje de APACHE II mayor.

Una de las mayores controversias en relación al diagnóstico de hemorragia pulmonar en pacientes con lupus eritematoso generalizado es su asociación con infecciones concomitantes, principalmente neumonía. En este estudio a diferencia de lo publicado anteriormente (7), se encontró que el 35.14% de los pacientes presentaron fiebre (temperatura corporal $> 38^{\circ}\text{C}$) durante el episodio agudo de hemorragia pulmonar y de estos sólo en el 18.92% se sospechó la presencia de infección iniciándose entonces tratamiento antimicrobiano empírico. Menos de la mitad de estos pacientes, es decir, el 24.32% presentó aislamientos microbiológicos positivos por hemocultivo.

Dentro de las bacterias aisladas se encontraron en orden de frecuencia *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Klebsiella pneumoniae*; en cuanto a hongos el microorganismo que predominó fue *Aspergillus spp.*

Algo que llama la atención es que en el 40% de los sobrevivientes presentaron hemocultivos positivos mientras que sólo el 1.76% de las defunciones tenían aislamiento microbiológico ($p=0.023$); quizá debido a este hallazgo los sobrevivientes hayan recibido un tratamiento antimicrobiano ajustado al

microorganismo aislado, en lugar de un tratamiento empírico como pudo haber sucedido en el caso de las defunciones.

Como medidas terapéuticas durante el episodio agudo de hemorragia pulmonar, en este Instituto se administraron esteroides en el 83.78% de las ocasiones. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre las dosis de metilprednisolona empleadas en los sobrevivientes contra los casos de defunciones ($3.41 \pm 1.30\text{gr}$ vs. $1.52 \pm 1.87\text{gr}$, $p=0.001$), esto se explica debido a que en la mayoría de los casos, los pacientes fallecieron antes de que pudiera iniciarse tratamiento inmunosupresor o se completara la dosis indicada (en general 3 gramos). Sólo un paciente de los 37 evaluados recibió plasmaféresis en total de 3 sesiones.

De acuerdo a los resultados obtenidos al analizar las variables por laboratorio, las únicas que mostraron diferencia estadísticamente significativa entre los sobrevivientes y las defunciones fueron la presencia de trombocitopenia y de complemento bajo, esto apoya algunos de los hallazgos previamente reportados en la literatura (10).

Contrario a lo que se reportó en el estudio de Zamora en 1997 no se encontraron diferencias entre los sobrevivientes y defunciones al comparar el uso de ciclofosfamida, la presencia de infección y la necesidad de ventilación mecánica invasiva. Tampoco se demostró un papel protector de la ciclofosfamida.

En cuanto a la sobrevida documentada en estos pacientes se encontró que más de la mitad de los casos estudiados permanecían vivos al menos en los treinta días posteriores al evento, la mayoría de las defunciones se presentaron dentro de la primera semana de ingreso de los pacientes al hospital, esto se explica por la gravedad de su estado clínico en la unidad de terapia intensiva.

Dentro de las fortalezas del estudio podemos decir que es el primero que se realiza en este Instituto con un número de pacientes aceptable con diagnóstico de lupus eritematoso generalizado y hemorragia pulmonar. También pudimos describir las medidas de frecuencia asociadas a esta patología y en general describir el curso clínico y tratamiento de este padecimiento en nuestra población de pacientes.

Dentro de las limitaciones del estudio la mayor se encuentra en que se trata de un estudio retrospectivo y que se trata de una serie de casos debido a la baja prevalencia de este padecimiento. Otra de las dificultades encontradas fue la falta de acceso a la información de muchos de los casos presentados antes del año 1997 y a que en ese entonces muchos de los estudios de laboratorio y gabinete con los que contamos actualmente no estaban a la entera disposición en ese entonces.

VIII. CONCLUSIONES

La hemorragia pulmonar en pacientes con lupus eritematoso generalizado es un padecimiento que pese a su baja prevalencia presenta una elevada mortalidad en nuestro Instituto.

La identificación de las características demográficas, clínicas y de laboratorio en nuestra población puede auxiliarnos para brindar un tratamiento médico orientado tanto a disminuir la mortalidad en estos casos como a minimizar las complicaciones secundarias que puedan presentarse. Es necesario continuar en la búsqueda de herramientas que nos ayuden en esta tarea pese a la complejidad diagnóstica y a la rareza de este padecimiento.

Debido a lo anterior sería ideal en un futuro la selección de una cohorte incipiente de pacientes con diagnóstico de lupus eritematoso generalizado que pueda seguirse a lo largo del tiempo hasta que presenten el evento de hemorragia pulmonar y entonces, ante estas circunstancias, solicitar los estudios paraclínicos que puedan ayudarnos a identificar y analizar aquellas variables que puedan influir en el pronóstico ominoso además de la mortalidad asociada a estos casos y a través de esto crear alguna escala pronóstica para estos pacientes.

IX. ANEXOS

Anexo 1. HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

Instrucciones: marque con una cruz de acuerdo a lo que corresponda en cada caso.

1. Características demográficas:

Nombre: _____ Registro: _____
Sexo: ____ Edad: ____ Nivel socioeconómico: ____ Escolaridad: ____ Tabaquismo: _____

2. Características clínicas:

IMC: _____ MEX-SLEDAI: _____ SLEDAI2K: _____
Tratamiento que recibía el paciente previo al episodio de HAD:
a) Esteroides: Si () No () En caso de ser afirmativo, especifique la dosis: _____
b) Azatioprina: Si () No () En caso de ser afirmativo, especifique la dosis: _____
c) Mofetil micofenolato: Si () No () En caso de ser afirmativo, especifique dosis: _____
Tiempo de diagnóstico de LEG a primer episodio de HAD: _____
Número de episodios de HAD presentados: _____

Ingreso a terapia intensiva: Si () No () APACHE II: _____ puntos
Requirió ventilación mecánica invasiva: Si () No () tiempo de duración de VMI: _____
Se encontraba infectada al momento de ingreso a terapia intensiva: Si () No ()
Síntomas clínicos durante el episodio:

- a) disnea: Si () No ()
- b) hemoptisis: Si () No ()
- c) tos: Si () No ()
- d) dolor torácico: Si () No ()
- e) fiebre: Si () No ()

Tratamiento durante el episodio de HAD

- a) Esteroides: Si () No () Si afirmativo, dosis y esteroide administrado: _____
- b) Plasmaféresis: Si () No () especifique número de sesiones: _____
- c) Ciclofosfamida: Si () No () Si afirmativo, especifique dosis: _____
- d) Otro tratamiento: Si () No () si afirmativo, especifique: _____

3. Auxiliares diagnósticos:

- a) Radiografía de tórax: Si () No () Hallazgos: _____
- b) Broncoscopia: Si () No () Hallazgos: _____
- c) Lavado bronquioalveolar: Si () No () Hallazgos: _____
- d) Biopsia pulmonar: Si () No () Hallazgos: _____
- e) Hemocultivo positivo: Si () No () Aislamiento microbiológico: _____
- f) Sangrado a través de tubo endotraqueal: Si () No ()

4. Laboratoriales:

Hb: ____ descenso Hb: ____ leucocitos: ____ linfocitos: ____ plaquetas: ____
Creat: ____ BUN: ____ TFG: ____ Proteinuria: ____ VSG: ____ PCR: ____
Sedimento activo: Si () No ()
Anticuerpos: ANA ____ antiDNAs ____ B2glicoproteína ____ ANCA ____ C3 ____ C4 ____

5. Desenlace:

Muerte Si () No ()

Anexo 2. MEX-SLEDAI

Instrucciones: El puntaje total del índice clínico MEX-SLEDAI es la suma total de los puntos de cada variable.

Marque la variable que está presente en la fecha de la cita o su ocurrencia en los últimos 10 días.

CALIFICACIÓN Y DEFINICION

8- Trastorno neurológico:

Psicosis: Capacidad alterada para funcionar en una actividad cotidiana debido a trastorno grave, en la percepción de la realidad. Incluye: Alucinaciones, incoherencia, pérdida marcada de asociaciones, contenido pobre del pensamiento, pensamiento ilógico notorio, desorganizado. Se debe excluir la presencia de uremia, tóxicos y drogas que puedan inducir psicosis.

EVC: Síndrome reciente. Se excluye aterosclerosis

Convulsiones: De inicio reciente, excluyendo causas metabólicas, infecciosas o secundarias a drogas.

Síndrome orgánico cerebral: Función mental alterada con pérdida en la orientación, memoria o en otra función intelectual de inicio rápido con características clínicas fluctuantes; tales como: Alteración de la consciencia con incapacidad para mantener la atención en el medio ambiente. En adición al menos dos de los siguientes: alteración perceptual, lenguaje incoherente, insomnio o somnolencia diurna, aumento o disminución de la actividad psicomotora. Deben excluirse causas metabólicas, infecciosas y secundarias a drogas.

Mononeuritis: Déficit sensorial o motor de inicio reciente en uno o más de los nervios craneales o periféricos.

Mielitis: Paraplejía de inicio reciente y/o alteración del control de la vejiga y del intestino, excluyendo otras causas.

6- Trastorno Renal: Cilindros: granulosos o eritrocitarios. Hematuria: > 5 eritrocitos por campo. Excluyendo otras causas, proteinuria de inicio reciente > 0.5 gr/dl en muestra aislada, aumento de creatinina > 5 mg/dl

4- Vasculitis: Ulceras, gangrena, vasculitis en pulpejo de dedos, infarto periungueal, hemorragias en astillas. Biopsia o angiografía diagnóstica de vasculitis.

3- Hemólisis: Hb. <12 gr/dl y con reticulocitos corregidos > 3%, plaquetas: Menos de 100 mil. No debido a drogas u otras causas.

3- Miositis: Mialgias y debilidad muscular proximales asociadas con elevación de CPK.

2- Artritis: Más de dos articulaciones dolorosas con inflamación o derrame articular.

2-Afección cutánea: Eritema malar, de inicio reciente o aumento en la recurrencia de eritema malar. Ulceras mucosas de inicio reciente o recurrencia de ulceras orales o nasofaríngeas.

Alopecia: áreas de alopecia difusa o caída fácil del cabello.

2- Serositis/Pleuritis: Historia contundente de dolor pleurítico, frote pleural o derrame pleural al examen físico. Pericarditis: Historia contundente o frote pericárdico audible. Peritonitis: Dolor abdominal difuso con rebote ligero (excluyendo causas intraabdominales).

1- Fiebre: > de 38° C después de la exclusión de proceso infeccioso. Fatiga Inexplicable.

1-Leucopenia Leucocitos < de 4000 x mm³, no secundario al uso de drogas. Linfopenia: Linfocitos < de 1200 x mm³, no secundario al uso de drogas.

Nota: El número inicial corresponde al puntaje asignado a cada variable clínica. Al final se debe sumar todo los puntos para marcar el puntaje total.

Puntaje total del índice MEX-SLEDAI: _____

ANEXO 3. SLEDAI 2K

Instrucciones: Marque la variable que está presente en la fecha de la cita o su ocurrencia en los últimos 10 días.

Puntuación	SLEDAI	Descriptor	Definición
8		Convulsiones	De comienzo reciente. Excluir causas infecciosas, metabólicas y fármacos.
8		Psicosis	Habilidad alterada para la función diaria debido a alteración grave en la percepción de la realidad. Incluye alucinaciones, incoherencia, asociaciones ilógicas, contenido mental escaso, pensamiento ilógico, raro, desorganizado y comportamiento catatónico. Excluir renal y fármacos.
8		Sdme orgánico-cerebral	Función mental alterada con falta de orientación, memoria, u otras funciones intelectuales, de comienzo rápido y manifestaciones clínicas fluctuantes. Incluye disminución del nivel de conciencia con capacidad reducida para focalizar, e inhabilidad para mantener la atención en el medio, más, al menos dos de los siguientes: alteración de la percepción, lenguaje incoherente, insomnio o mareo matutino, o actividad psicomotora aumentada o disminuida. Excluir causas infecciosas, metabólicas y fármacos..
8		Alteraciones visuales	Retinopatía lúpica. Incluye cuerpos citoides, hemorragias retinianas, exudados serosos y hemorragias en la coroides, o neuritis óptica. Excluir HTA, infección o fármacos.
8		Alt. Pares craneales	De reciente comienzo, motor o sensitivo.
8		Cefalea lúpica	Grave, persistente; puede ser migrañosa pero no responde a analgésicos narcóticos.
8		AVC	De reciente comienzo. Excluir arteriosclerosis.
8		Vasculitis	Ulceración, gangrena, nódulos dolorosos sensibles, infartos periungueales, hemorragias en astilla o biopsia o angiografía que confirme la vasculitis.
4		Miositis	Debilidad proximal/dolor asociado a elevación de las CPK/aldolasa o EMG sugestivo o miositis comprobada por biopsia.
4		Artritis	Más de dos articulaciones dolorosas y con signos inflamatorios.
4		Cilindros urinarios	Cilindros hemáticos o granuloso.
4		Hematuria	>5 hematíes/c. Excluir litiasis, infección u otras causas.
4		Proteinuria	> 5 g/24 h. De reciente comienzo o aumento de la proteinuria ya conocida en más de 0.5 g/24 h.
4		Piuria	> 5 leucocitos/c. Excluir infección.
2		Exantema nuevo	Comienzo reciente o recurrente. Exantema inflamatorio.
2		Alopecia	De comienzo reciente o recurrente. Pérdida difusa o en placas.
2		Ulceras bucales	De comienzo reciente o recurrente. Ulceras bucales o nasales.
2		Pleuritis	Dolor pleurítico con roce o derrame, o engrosamiento pleural.
2		Pericarditis	Dolor pericárdico con al menos uno de los siguientes: roce, derrame, cambios electrocardiográficos o confirmación ecocardiográfica.
2		Complemento	Descenso de CH50, C3, C4 por debajo del límite inferior del laboratorio.
2		Anti DNA	> 25%. Técnica de Farr o por encima del valor habitual del laboratorio.
1		Fiebre	> 38°C. Excluir infección.
1		Trombopenia	< 100.000 plaquetas/mm3.
1		Leucopenia	< 3.000 células/mm3. Excluir fármacos.
PUNTUACION TOTAL		<i>Nota: puntúa en la escala SLEDAI si el descriptor está presente en el día de la visita o 10 días antes.</i>	

ANEXO IV. DEFINICIÓN OPERACIONAL DE VARIABLES.

1. Características demográficas:

Nombre: variable cualitativa nominal, palabra que designa o identifica seres animados o inanimados.

Registro: variable cualitativa nominal, matrícula asignada al expediente clínico del paciente.

Sexo: variable cualitativa nominal, condición orgánica, masculina o femenina de los seres vivos.

Edad: variable cuantitativa discreta, tiempo que ha vivido una persona.

Nivel socioeconómico: variable cualitativa nominal, medida total económica y sociológica combinada de la preparación laboral de una persona y de la posición económica y social individual o familiar en relación a otras personas, basada en sus ingresos, educación, y empleo. Se clasifica en alto, medio y bajo. De acuerdo al INNSZ existen 7 niveles, del 1-3 se considera nivel bajo, 4-5 medio y 6-7 alto.

Escolaridad: variable cualitativa nominal, conjunto de cursos que un estudiante sigue en un establecimiento docente. Para el estudio se consideró: analfabeta, primaria, secundaria, preparatoria, licenciatura y posgrado.

Tabaquismo: variable cualitativa nominal, intoxicación crónica producida por el abuso del tabaco.

2. Características clínicas:

IMC (índice de masa corporal): variable cuantitativa continua, es una medida de asociación entre el peso y la talla de un individuo, se expresa como el cociente del peso de la persona entre el cuadrado de su estatura.

MEX-SLEDAI: variable cuantitativa continua, puntaje de índice de actividad lúpica versión latinoamericana.

SLEDAI2K: variable cuantitativa continua, puntaje de índice de actividad lúpica. Se interpreta de la siguiente manera: inactividad 0-2 puntos, leve > 2 a < 4 puntos, moderada > 4 a < 8 puntos, severa > o igual a 8 puntos.

Tratamiento que recibía el paciente previo al episodio de HAD: variable cualitativa nominal para referirse a si se le había administrado o no algún medicamento inmunosupresor al paciente (esteroides, azatioprina, micofenolato de mofetilo) justo antes de que presentara el episodio de hemorragia pulmonar.

a) Dosis de esteroides: variable cuantitativa continua, cantidad o porción de esteroides administrada. Se considera dosis inmunosupresora a partir de 15mg recibidos durante al menos 3 semanas.

b) Dosis de azatioprina: variable cuantitativa continua, cantidad o porción de azatioprina administrada. Se considera con efecto inmunosupresor a partir de los 2 meses de inicio de tratamiento.

c) Dosis de mofetil micofenolato: variable cuantitativa continua, cantidad o porción de mofetil micofenolato administrada.

Tiempo de diagnóstico de LEG a primer episodio de HAD: variable cuantitativa continua, medida de duración transcurrida desde el diagnóstico de lupus eritematoso generalizado (cumplimiento de 4 criterios propuestos por el Colegio Americano de Reumatología) al diagnóstico de hemorragia pulmonar.

Número de episodios de HAD presentados: variable cuantitativa discreta, cantidad de eventos presentados de hemorragia pulmonar.

Ingreso a terapia intensiva: variable cualitativa, admisión a la Unidad de Terapia Intensiva del INNSZ por más de 24 horas.

APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II): variable cuantitativa continua, sistema de clasificación de gravedad de las enfermedades presentadas en pacientes admitidos a la unidad de terapia intensiva durante las 24 horas de su ingreso. Puntuación de 0 a 71, mientras mayor es la puntuación mayor mortalidad. De 0 a 4 puntos: 4%, de 5 a 9: 8%, de 10 a 14: 15%, de 15 a 19: 25%, de 20 a 24: 40%, de 25 a 29: 55%, 30 a 34: 75%, > 35: 85% de mortalidad.

Requerimiento de ventilación mecánica invasiva: variable cualitativa, necesidad de colocar tubo endotraqueal y conectar a ventilador mecánico.

Tiempo de duración de VMI: variable cuantitativa continua, días transcurridos desde la intubación hasta la extubación exitosa.

Sospecha de infección: variable cualitativa, presunción de la presencia de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica asociado a foco infeccioso no documentado al momento de ingreso a la unidad de terapia intensiva.

Disnea: variable cualitativa, sensación subjetiva de dificultad para respirar.

Hemoptisis: variable cualitativa, expectoración de sangre proveniente de la tráquea, los bronquios o los pulmones.

Tos: variable cualitativa, movimiento convulsivo y sonoro del aparato respiratorio del hombre secundario a estimulación bronquial.

Dolor torácico: variable cualitativa, cualquier molestia o sensación anómala presente en la región del tórax situada por encima del diafragma.

Fiebre: variable cualitativa, elevación de la temperatura corporal normal, para fines de este estudio se consideró mayor de 38°C.

Tratamiento durante el episodio de HAD: variable cualitativa nominal para designar el medicamento administrado durante el evento de hemorragia pulmonar.

a) Dosis de esteroides: variable cuantitativa continua, cantidad o porción del medicamento administrado.

b) Plasmaféresis: variable cuantitativa discreta, proceso en el que se filtra la sangre para remover el plasma, en este caso se especifican número de sesiones recibidas.

c) Dosis de ciclofosfamida: variable cuantitativa continua, cantidad o porción del medicamento administrado.

d) Otro tratamiento: variable cualitativa nominal, asignación que se da a una terapéutica no especificada en los apartados anteriores.

3. Auxiliares diagnósticos:

Radiografía de tórax: variable cualitativa, imagen resultado de la interposición de la zona anatómica a estudio entre una fuente emisora de radiación ionizante (rayos X) y una placa fotográfica o registro fotográfico digital.

Broncoscopia: variable cualitativa, técnica de visualización de las vías aéreas bajas usando un broncoscopio flexible o rígido, la cual puede ser utilizada con fines diagnósticos o terapéuticos. Se consideró positiva en los casos donde se demostrara la presencia de sangrado en vías respiratorias.

Lavado bronquioalveolar: variable cualitativa, técnica que permite realizar un análisis citológico, químico o microbiológico de los conductos bronquiales y alveolos pulmonares. Se basa en la introducción en los conductos pulmonares de una solución que luego es aspirada y analizada, en este caso se considera positivo si es hemorrágico.

Biopsia pulmonar: variable cualitativa, muestra de tejido pulmonar tomada con fines diagnósticos. En el estudio se reporta como resultado histopatológico.

Hemocultivo positivo: variable cualitativa, asilamiento microbiológico procedente de la sangre del paciente.

Sangrado a través de tubo endotraqueal: variable cualitativa, presencia de sangrado visible durante la intubación endotraqueal proveniente de vías respiratorias.

4. Variables de laboratorio:

Hemoglobina: variable cuantitativa continua, pigmento proteínico colorante de los eritrocitos y plasma sanguíneo que permite el transporte de oxígeno a través de los tejidos corporales (13-15gr/dl mujeres a 14 a 17gr/dl mujeres).

Descenso en la hemoglobina: variable cuantitativa continua, disminución en la cifra basal de hemoglobina. Esta referida como la última en el expediente clínico o a su ingreso al hospital previo al episodio de hemorragia pulmonar.

Leucocitos: variable cuantitativa continua, células esferoidales o glóbulos blancos o incoloros, con citoplasma viscoso, que se encuentran en la sangre y en la linfa y forman parte del sistema inmunológico (4,000 a 12,000cels/ml).

Linfocitos: variable cuantitativa continua, Célula linfática, variedad de leucocito, originada en el tejido linfoide o la médula ósea y formada por un núcleo único, grande, rodeado de escaso citoplasma, interviene de forma activa en la reacción inmunitaria (11-54% de leucocitos).

Plaquetas: variable cuantitativa continua, elemento forme de la sangre, célula que interviene en la coagulación sanguínea (150,000 a 450,000 cels/ml).

Creatinina: variable cuantitativa continua, compuesto derivado de la degradación de creatina encontrada en el músculo y que el cuerpo elimina de forma casi completa en la orina. Las concentraciones de creatinina se miden para evaluar la función renal (0.6 a 1.2mg/dl).

Nitrógeno ureico en sangre: variable cuantitativa continua, producto final de la degradación de proteínas en el organismo, sus concentraciones se miden para evaluar la función renal (8 a 22 mg/dl).

Tasa de filtración glomerular: variable cuantitativa continua, volumen de fluido filtrado por unidad de tiempo desde los capilares glomerulares renales hacia el interior de la cápsula de Bowman, se mide en mililitros por minuto (valor normal aprox. 120ml/min). En el caso del estudio se calculó con la fórmula MDRD (Modification of Diet in Renal Disease).

Proteinuria: variable cualitativa nominal, presencia de proteína en la orina en cuantía superior a 300 mg en una recolección de orina de 24 horas.

Velocidad de sedimentación globular: variable cuantitativa continua, medida de precipitación de los eritrocitos en un tiempo determinado (1-2 horas), se relaciona con la tendencia de los glóbulos rojos hacia la formación de acúmulos (pilas de monedas) así como a la concentración plasmática de proteínas (Valor normal de 0 a 10mm/hr en hombres y de 0 a 20mm/hr en mujeres).

Proteína C reactiva: variable cuantitativa continua, globulina pentamérica cuya producción aumenta en estados de inflamación aguda (0.3 a 1.7 mg/lit).

Sedimento urinario activo: variable cualitativa nominal, presencia de células tubulares en la orina, además de leucocituria y cilindros eritrocitarios.

Anticuerpos antinucleares positivos: variable cualitativa, autoanticuerpos que tienen como blanco el contenido del núcleo celular (título > 1:160).

Anticuerpos antiDNA doble cadena positivos: variable cualitativa, autoanticuerpos contra ácido desoxirribonucleico de doble cadena (> 9.4).

β 2 glicoproteína positiva (IgM e IgG): variable cualitativa, autoanticuerpos (IgM e IgG) antiproteína altamente glicosilada con alto contenido de prolina perteneciente a la superfamilia de proteínas de control de complemento (IgG > 2.4 U, IgM > 21U).

C3 bajo: variable cualitativa, proteína parte del sistema de complemento (< 52.8 a 170.9 mg/dl).

C4 bajo: variable cualitativa, proteína parte del sistema de complemento (< 12.1 a 139.5mg/dl).

5. Desenlace:

Muerte: variable cualitativa, cese o término de la vida documentado por el equipo médico.

X. BIBLIOGRAFÍA

1. Ioachimescu OC, Stoller JK. **Diffuse alveolar hemorrhage: Diagnosing it and finding the cause.** Cleve Clin J Med. 2008;75:258-65, ISSN 0891-1150.
2. Kamen, Strange. **Pulmonary manifestations of Systemic Lupus Erythematosus.** Clin Chest Med 31 (2010) 479-488.
3. Lara A. Schwarz M. **Diffuse Alveolar Hemorrhage.** Chest 2010;137: 1164-7, ISSN 0012-3692.
4. Abud-Mendoza C, Díaz-Jouanen E, Alarcón-Segovia D. **Fatal pulmonary hemorrhage in systemic lupus erythematosus. Occurrence without hemoptysis.** J Rheumatol 1985.12:558-561, ISSN 0315-162x.
5. Zamora MR, Warner ML, Tuder R, Schwarz MI. **Diffuse alveolar hemorrhage and systemic lupus erythematosus. Clinical presentation, histology, survival and outcome.** Medicine 1997; 76: 192-20, ISSN 0026-1270.
6. Buendía-Roldán I, Navarro C, Rojas-Serrano J. **Hemorragia alveolar difusa: causas y desenlaces en un Instituto de tercer nivel.** Reumatología Clínica 2010; 196-198, ISSN: 1699-258x.
7. Rojas-Serrano J, Pedroza J, Regalado J, Robledo J et al. **High prevalence of infections in patients with systemic lupus erythematosus and pulmonary hemorrhage.** Lupus 2008; 17: 295-299, ISSN 0961-2033.
8. Santos-Ocampo AS, Mandell BF, Fessler BJ. **Alveolar hemorrhage in systemic lupus erythematosus. Presentation and management.** Chest 2000; 118: 1063-90. ISSN 0012-3692
9. Franks TJ, Koss MN. **Pulmonary capillaritis.** Curr Opin Pulm Med 2000; 6:430.
10. Martínez-Martínez, Mendoza Abud. **Predictors of mortality in diffuse alveolar haemorrhage associated with systemic lupus erythematosus.** Lupus 2011, 20. 568-574.
11. Ulrich Specks. **Diffuse alveolar hemorrhage syndromes.** Current Opinion in Rheumatology 2001, 13:12-17.
12. Ñamendys-Silva, Baltazar-Torres, Rivero, et. al. **Prognostic factors in patients with systemic lupus erythematosus admitted to the intensive care unit.** Lupus (2009) 18:1252-1258.
13. Rojas-Serrano, Buendía-Roldán, Escobedo. **The diffuse alveolar hemorrhage syndrome.** Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias. Ismael Cosío Villegas.
14. Chia-Lin Hsu, Kuan-Yu Chen, Pu-Sheng Yeh et al. **Outcome and prognostic factors in critically ill patients with systemic lupus erythematosus: a retrospective study.** Critical Care 2005, 9: R177-R183.

15. Tan EM, Cohen AS, Fries JF. ***The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus.*** Arthritis Rheum 1982; 25:1271-1277.
16. Hochberg MC. ***Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus.*** Arthritis Rheum 1997;40:1725.
17. Benseler, Silverman. ***Systemic Lupus Erythematosus.*** Rheum Dis Clin N Am 33 (2007) 471-498
18. Santos BH et. al. ***Pulmonary hemorrhage as a manifestation of systemic lupus erythematosus.*** Rev Hosp Clín. Fac. Med. S. Paulo 59(1): 47-50, 2004.
19. Petri M. ***Review of classification criteria for systemic lupus erythematosus.*** Rheum Dis Clin North Am 2005; 31:245-54.
20. Collard HR, Marvin IS. ***Diffuse alveolar hemorrhage.*** Clin Chest Med. 2004;25:583-92
21. 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; 14:1112-25.
22. Franks TJ, Koss MN. ***Pulmonary capillaritis.*** Curr Opin Med. 2000;6: 430-5.
23. Schreiber J, Knolle J, Kachel R. Schuck. ***Differential diagnosis of diffuse pulmonary haemorrhage.*** Pneumologie. 2006; 60:347-54.
24. Cordier JF. Pulmonary manifestations of the vasculitides. Rev Prat 2008;58:492-8.
25. Gladmann DD, Ibañez, Urowitz. ***Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000.*** J Rheumatol 2002; 29: 288-291.
26. Mahmoud, Gheith, Kamel, Soliman. ***Alveolar hemorrhage in systemic lupus erythematosus: An overview.*** The Egyptian Rheumatologist 2011; 33: 1-11.
27. Cañas, Tobón, Granados, Fernández. ***Diffuse alveolar hemorrhage in Colombian patients with systemic lupus erythematosus.*** Clin Rheumatol 2007; 26: 1947-1949.
28. Kwok, Moon, Ju, Park et. al. ***Diffuse alveolar hemorrhage in systemic lupus erythematosus: risk factors and clinical outcome: results from affiliated hospitals of Catholic University of Korea.*** Lupus 2011,20 :102.
29. Newsome, Morales. ***Diffuse alveolar hemorrhage.*** Southern Medical Journal vol. 104, num. 4, April 2011.