



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:
NEUMOLOGIA PEDIATRICA

TITULO DE LA TESIS:

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y RADIOLÓGICAS
RESPIRATORIAS EN PACIENTES CON LUPUS
ERITEMATOSO SISTÉMICO VALORADOS POR EL
DEPARTAMENTO DE NEUMOLOGÍA Y CIRUGÍA DE
TÓRAX EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA
DURANTE EL PERIODO DE ENERO 2010 A ENERO 2020

PRESENTA: DRA. DULCE MICHELLE CRUZ VALLE

TUTOR DE TESIS: DR. GABRIEL GUTIÉRREZ
MORALES

ASESOR METODOLÓGICO: DR. CHIHARU MURATA
YAMAGUCHI



Ciudad de México 2022



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



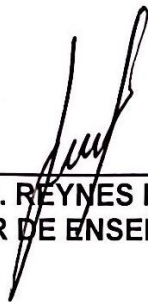
UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

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.

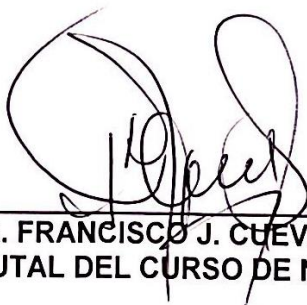
**“MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y RADIOLOGICAS RESPIRATORIAS
EN PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO VALORADOS
POR EL DEPARTAMENTO DE NEUMOLOGÍA Y CIRUGÍA DE TÓRAX EN
EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA DURANTE EL PERIODO DE
ENERO 2010 A ENERO 2020”**



**DR. JOSE N. REYNES MANZUR
DIRECTOR DE ENSEÑANZA**



**DR. MANUEL ENRIQUE FLORES LANDERO
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO**



**DR. FRANCISCO J. CUEVAS SCHACHT
PROFESOR TITUTAL DEL CURSO DE NEUMOLOGÍA PEDIÁTRICA**



**TUTOR DE TESIS
DR. GABRIEL GUTIÉRREZ MORALES**

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN.....	4
MARCO TEÓRICO.....	5
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	17
JUSTIFICACIÓN.....	18
OBJETIVOS.....	19
MATERIAL Y MÉTODOS.....	20
RESULTADOS.....	22
DISCUSIÓN.....	26
CONCLUSIONES.....	29
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	30
ANEXOS.....	36

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y RADIOLÓGICAS RESPIRATORIAS EN PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO VALORADOS POR EL DEPARTAMENTO DE NEUMOLOGÍA Y CIRUGÍA DE TÓRAX EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA DURANTE EL PERIODO DE ENERO DE 2010 A ENERO 2020.

INTRODUCCIÓN

El lupus eritematoso sistémico (LES), es una enfermedad autoinmune caracterizada por la producción de auto-anticuerpos contra antígenos nucleares en asociación con un amplio espectro de manifestaciones clínicas. Tiene una prevalencia estimada de alrededor de 10-150 por 100.000 personas y una relación mujer: hombre de alrededor de 9:1 (1). La incidencia máxima se sitúa entre los 15 y los 40 años, el LES se considera una de las enfermedades autoinmunes más frecuentes de las mujeres en edad fértil. Sin embargo, puede afectar a todos los grupos de edad, desde lactantes hasta pacientes geriátricos (2,3). La palabra "lupus" proviene del latín, que significa "lobo", se atribuye al médico Rogerius del siglo XIII, que lo utilizó para describir lesiones faciales erosivas que recordaban la mordedura de un lobo (4). La versión de este trastorno, que ocurre en la niñez, se etiqueta como lupus eritematoso sistémico de inicio en la niñez.

La enfermedad puede afectar a casi cualquier sistema de órganos o tejidos y tiene un curso y una gravedad variables que pueden variar de leve a potencialmente mortal. Los anticuerpos antinucleares (ANA) se encuentran en el 98% de los pacientes, pero son inespecíficos. Por el contrario, los anticuerpos contra el ADN bicatenario (dsDNA), anti-Sm o antinucleosoma son muy específicos. Se tienen identificados tres patrones principales de actividad de la enfermedad, incluido un curso remitente-recidivante caracterizado por brotes y períodos de remisión, enfermedad crónica activa y prolongada inactividad (5). El daño orgánico, que puede ocurrir en relación con la actividad de la enfermedad o incluso en pacientes sin síntomas evidentes, es el principal predictor de morbilidad y mortalidad.

El LES es la enfermedad autoinmune con mayor prevalencia de afección pulmonar, la cual varía del 20 al 90% (6), de los cuales más de la mitad de los pacientes presentan manifestaciones pleuropulmonares por lo menos una vez durante el curso de su enfermedad; así mismo, la afección pleuropulmonar se ha asociado a mayor mortalidad (5,6).

MARCO TEÓRICO

Epidemiología

El LES tiene su incidencia máxima en la adolescencia temprana. La edad promedio de presentación es de 12 a 14 años. La relación H: M es de 1: 5 antes de la pubertad. Después de la pubertad, la proporción de la enfermedad es de 1: 9. Aunque no existe un registro, las estimaciones de la incidencia se suelen citar entre 3 y 8 por cada 100.000 personas (4,5). Se ha observado que el LES afecta con mayor frecuencia a los niños de ascendencia negra, hispana y asiática y que tienen un peor pronóstico. La incidencia global de LES varía de 1 a 15 por 100, 000 personas por año, mientras que la prevalencia va de 15 a 150 por 100, 000 personas (5).

Fisiopatología

La etiología exacta del LES sigue siendo desconocidas, pero se ha demostrado que es el resultado de complejas interacciones multifactoriales entre factores genéticos, hormonales y ambientales que eventualmente resultan en la pérdida de la auto-tolerancia (2). Los autoantígenos nucleares clave reconocidos por el sistema inmunológico en el LES se liberan en relación con las alteraciones de las vías de muerte celular, incluida la apoptosis, así como a través de la muerte específica de neutrófilos que libera trampas extracelulares de neutrófilos y se acumulan debido a la alteración del aclaramiento del material derivado de células necróticas. Estos autoantígenos activan la diferenciación y expansión clonal de las células TCD4 + con comportamiento autoinmune (2,3). Un paso clave en la patogenia del LES es que los complejos inmunes que contienen autoantígenos nucleares se depositan o se forman in situ en los tejidos, activan el complemento

y, finalmente, causan daño tisular. Las vías del complemento juegan un papel fundamental en la patogenia del LES y contribuye al daño celular (3,4).

Manifestaciones clínicas

Los síntomas pueden variar de persona a persona, pero incluso si tienen la misma sintomatología que puede tener una evolución diferente. Los pacientes con LES suelen presentar malestar general, artralgias, mialgias, debilidad, dolor de cabeza, fiebre baja o fiebre alta. La afectación músculo-esquelética es una característica muy común del LES, se encuentra reportada en casi 90% de los pacientes afectados por dicha enfermedad (5,6).

La afectación de la piel y las mucosas tiene algunas características típicas de la enfermedad con una amplia variedad de trastornos. La erupción malar o erupción en mariposa es el primer criterio de la ACR. Es una erupción eritematosa sobre las mejillas y el puente nasal que típicamente preserva los pliegues nasolabiales. La exposición a la luz ultravioleta puede causar una lesión macular o erupción eritematosa difusa en áreas expuestas al sol (6,7). Las erupciones discoides aparecen en una enfermedad crónica de la piel conocida como cutánea crónica. La alopecia aparece en aproximadamente el 45% de los pacientes durante el curso de la enfermedad. Las úlceras orales, que pueden ser indoloras o dolorosas, es otro hallazgo en LES, principalmente en la región palatina (7).

La vasculitis cutánea puede presentarse en varias formas, como punteada, púrpura palpable, urticaria, úlceras, placas eritematosas o máculas e incluso necrosis de la piel afectada, en las formas leves se describe con frecuencia el fenómeno de Raynaud (7,8). Se cree que las telangiectasias periungueales son un indicador de actividad de enfermedad sistémica; otra manifestación cutánea es el livedo reticularis, frecuentemente observado en las extremidades inferiores. La afectación renal es una de las manifestaciones más graves, descrita en alrededor del 40% al 70% de los pacientes, la presentación más frecuente es la nefritis lúpica (8).

La afectación cardíaca se encuentra reportada en más del 50% de los pacientes, de las cuales la pericarditis es la enfermedad cardiovascular más frecuente, apareciendo con mayor frecuencia al inicio de la enfermedad o durante las recaídas. Se describen como miocarditis y endocarditis de Libman-Sacks (8). Las anomalías hematológicas son principalmente descritas son las citopenias, de las cuales resaltan la: neutropenia, linfopenia, anemia hemolítica autoinmune y trombocitopenia (9). Existen manifestaciones neurológicas de la enfermedad como cefaleas que no remiten con analgésicos, alteración del estado de alerta, psicosis, también meningitis, crisis convulsivas, mielitis o polineuropatías (9,10).

Manifestaciones pulmonares del Lupus Eritematoso Sistémico

El LES es una enfermedad sistémica que puede afectar cualquier órgano, los pulmones suelen verse afectados en el transcurso de la enfermedad, de los síntomas más frecuentes son: dolor pleurítico, tos y disnea; en algunos casos, pueden representar la primera manifestación de LES, se han reportado anormalidades en las pruebas de función respiratoria en casi el 40% de los pacientes, anormalidades tomográficas hasta en el 70%. En la cohorte latinoamericana GLADEL (Grupo Latino Americano De Estudio del Lupus), se observó por lo menos una manifestación pleuropulmonar en el 28% de los pacientes estudiados (8). Las anomalías pulmonares no se correlacionan con marcadores séricos de actividad lúpica. En casos con afección parenquimatosa, es prioritario descartar un proceso infeccioso, con la finalidad de intensificar el tratamiento disminuyendo el riesgo de inmunosupresión (9). Las manifestaciones pulmonares en LES se esquematizan a continuación (Tabla 1).

Tabla 1. Manifestaciones pulmonares más comunes en LES

Grupo de Afección pulmonar	Manifestaciones pulmonares
Enfermedad pleural	<ul style="list-style-type: none"> • Pleuritis • Derrame pleural
Enfermedad parenquimatosa	<ul style="list-style-type: none"> • Neumonitis aguda por lupus • Síndrome de dificultad respiratoria aguda • Hemorragia alveolar difusa • Neumonitis intersticial crónica: NINE (Neumonía intersticial no específica), NIU (Neumonía intersticial usual), NLI (Neumonía linfocítica intersticial) • Disfunción diafragmática / síndrome del pulmón encogido
Compromiso vascular	<ul style="list-style-type: none"> • Hipoxemia aguda reversible • Embolismo pulmonar /Enfermedad tromboembólica • Hipertensión arterial pulmonar
Enfermedad de vía aérea	<ul style="list-style-type: none"> • Enfermedad pulmonar obstructiva • Enfermedad de las vías respiratorias superiores
Causas secundarias de enfermedad pulmonar en LES	<ul style="list-style-type: none"> • Complicaciones infecciosas • Enfermedad pulmonar inducida por fármacos

1. Enfermedad pleural

Pleuritis y Derrame pleural

La pleuritis constituye la manifestación torácica más común en LES, se manifiesta con dolor pleurítico, se presenta del 45-60% de los pacientes, el derrame pleural en el 50% y en necropsias se ha reportado que ocurren hasta en el 93% (17). La experiencia reportada en la cohorte GLADEL es similar, la afección pleural fue la manifestación pleuropulmonar más frecuente, en donde se observó que la enfermedad cardíaca isquémica y no isquémica constituyen factores de riesgo para dicha afección. Entre otros factores de riesgo se encuentran la presencia de nefritis lúpica, hipocomplementemia y títulos elevados de anticuerpos anti-DNA doble cadena (anti-dsDNA) (20,21). El síntoma principal de pleuritis es el dolor pleurítico acompañado de fiebre, tos y disnea, puede existir la presencia de derrame pleural, principalmente de características de exudado, siendo habitualmente bialteral, puede iniciar unilateralmente, tienden a ser evanescente y recurrente (22).

El líquido pleural muestra elevación discreta de leucocitos, predominio de mononucleares y niveles de glucosa normales o ligeramente bajos. Los títulos altos de ANA's, mayores a 1:160 tienen una sensibilidad del 85 al 90% y especificidad del 80% para diagnóstico de pleuritis lúpica. En la biopsia pleural los hallazgos son inespecíficos como: infiltración linfocítica, células plasmáticas, fibrosis y pleuritis fibrinosa; la inmunofluorescencia muestra patrón nuclear con anti-IgG, anti-IgM y anti-C3 (18). La evolución se reporta principalmente benigna, existe reportes de caso que evolucionan a fibrotórax con restricción grave de los movimientos torácicos (19).

2. Enfermedad parenquimatosa

Neumonitis aguda inducida por LES

De las diversas manifestaciones pulmonares de compromiso parenquimatoso, la neumonitis aguda por lupus, es la más frecuente, con una prevalencia entre el 2 y el 9% (15). El inicio es agudo e inespecífico, consistentemente con tos, disnea, fiebre y puede haber o no hemoptisis, en los casos graves puede existir hipoxemia e incluso insuficiencia respiratoria aguda. La neumonitis aguda puede ser la manifestación inicial de LES hasta en la mitad de los pacientes que la presentan (16). La imagen radiográfica característica consiste en patrón de ocupación alveolar uni o bilateral, habitualmente de predominio basal, acompañado de opacidades en vidrio despolido y consolidación en parches bilateral (17).

Debido a que el principal diagnóstico diferencial es con infección, es necesario instituir cobertura antibiótica empírica posterior a toma de cultivos para dirigir la terapia antibiótica o retirarla si se descarta infección. Se ha descrito asociación con títulos elevados de anticuerpos anti-dsDNA. La utilidad del lavado broncoalveolar reside en descartar infección, característicamente se observa celularidad incrementada a expensas de polimorfonucleares activados (23).

El establecimiento de neumonitis lúpica es casi siempre simultáneo con exacerbación de la enfermedad y cursa con afección multiorgánica (p. ej., afección renal y serositis), ocurriendo en la mayoría de casos en presencia de anticuerpos anti-SSA, tiene una mortalidad del 40% (24). Hasta en el 50% de los supervivientes persisten los infiltrados intersticiales y función respiratoria anormal con riesgo de progresión a neumonitis crónica intersticial (25). La piedra angular del tratamiento es prednisona, sino existe respuesta en 72 hrs, se recomienda la administración de pulsos intravenosos de glucocorticoides; es necesario considerar añadir inmunosupresores como ciclofosfamida. Existen reportes de casos con diferentes grados de éxito con azatioprina, gammaglobulina intravenosa, plasmaféresis y rituximab (26). Se ha observado que infecciones por

influenza pueden activar y exacerbar LES cursando principalmente con neumonitis aguda.

Enfermedad pulmonar intersticial crónica (ILD)

La IDL se reporta tiene una prevalencia del 3 al 8%, la cual incrementa con la duración de la enfermedad, se manifiesta en las pruebas de función respiratoria con disminución de la capacidad de difusión de monóxido de carbono en el 27-56%, patrón restrictivo en el 8-80% y afección intersticial en tomografías de alta resolución (TACAR pulmonar) en el 30-40%, de los patrones de afección intersticial destacan en el LES: patrón de consolidación, patrón en vidrio deslustrado y patrón lineal-reticular. Sin embargo, la mayoría se encuentran asintomáticos del 50-90% (26,27), dentro de los factores de riesgo reconocidos se encuentran: enfermedad > 10años de evolución, fenómeno de Raynaud, anticuerpos dirigidos contra ribonucleoproteína U1, esclerodactilia, anomalías capilaroscópicas y edad mayor (28).

Los síntomas más frecuentemente descritos son disnea, dolor pleurítico ocasional, tos no productiva y estertores bibasales. Los hallazgos radiológicos más frecuentemente son infiltrados difusos o bibasales, enfermedad pleural, patrón en panal de abeja, la TACAR pulmonar define la presencia y el patrón de la enfermedad (Tabla 2), la severidad de la afección pulmonar no guarda relación con marcadores serológicos (8).

Tabla 2. Patrones radiológicos en TACAR pulmonar de ILD

Patrón de TACAR	Definición
Neumonía intersticial no específica (NINE)	Vidrio despulido en parches y anomalías reticulares. Es el más común. Destaca infiltrado crónico inflamatorio (linfocitos/células plasmáticas), ausencia de fibrosis.
Neumonía intersticial usual (NIU)	Opacidades reticulares con panal de abeja de predominancia subpleural y basal, con o sin bronquiectasias por tracción. Se aprecia fibrosis en parches con remodelación de arquitectura pulmonar, inflamación intersticial crónica moderada.
Neumonía linfocítica intersticial (NLI)	Es menos habitual. Opacidades en vidrio despulido difusas, anomalías reticulares y quistes perivasculares. Destaca un infiltrado inflamatorio intersticial difuso marcado con linfocitos, células plasmáticas e histiocitos.

El curso de la enfermedad es variable pero lento, rara vez progresivo con tendencia a estabilizarse con el tiempo (29,30). De acuerdo al patrón histológico, en una serie de biopsias en donde se incluyeron pacientes con artritis reumatoide, Sjögren, polimiositis y LES el patrón más frecuente fue NINE con 41%, con mortalidad del 24% en donde la forma fibrótica era la más comúnmente asociada (31).

Síndrome del pulmón encogido

El síndrome del pulmón encogido (SLS) se ha informado en pacientes con LES que tienen disnea inexplicable, elevación del diafragma (generalmente bilateral), son frecuentes los episodios de dolor pleurítico y volúmenes pulmonares reducidos sin evidencia de IDL; la prevalencia aproximada es de 0.6 a 0.9%. Las pruebas de función pulmonar muestran un defecto restrictivo, y la DLCO suele ser normal cuando se corrige por el volumen pulmonar (30). La etiología del SLS es que existe debilidad diafragmática secundaria a una miopatía inflamatoria o neuropatía frénica, lo que da como resultado la elevación de los diafragmas y la reducción de los volúmenes pulmonares. (31).

Hemorragia alveolar difusa (HAD)

Los pacientes con HAD presentan una enfermedad aguda, manifestada con disnea, tos, hemoptisis y, a veces, fiebre; la hemorragia alveolar difusa es una complicación rara y potencialmente mortal del LES, la prevalencia varía del 0,6 al 5,7%. Se presenta en pacientes con LES establecido, a menudo en el contexto de una nefritis lúpica activa u otra afectación orgánica activa (31). El hematocrito de un paciente con HAD activa suele disminuir rápidamente. Si se han realizado pruebas de función pulmonar, una DLCO significativamente elevada puede sugerir hemorragia pulmonar.

La radiografía de tórax muestra infiltrados alveolares bilaterales y la resonancia magnética de tórax puede mostrar evidencia de hemorragia, porque los efectos paramagnéticos del hierro en la sangre hemorrágica dan como resultado un acortamiento preferencial de T2. En el lavado broncoalveolar se aprecia un líquido sanguinolento persistente con macrófagos cargados de hemosiderina ayuda a confirmar el diagnóstico. También es importante buscar otras formas de vasculitis pulmonar, como la vasculitis asociada a anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos, y la detección de coagulopatías y púrpura trombocitopénica trombótica como parte de la evaluación (31,33). En la biopsia pulmonar se pueden observar alguno de los

siguientes patrones histológicos: capilaritis pulmonar (infiltración neutrofílica de septos alveolares, pérdida de integridad estructural capilar y paso de eritrocitos a espacios alveolares e intersticio; en algunos casos se ha implicado participación de anticuerpos antifosfolípidos en este proceso), hemorragia pulmonar blanda (acumulación de eritrocitos y fibrina en espacios alveolares sin inflamación ni destrucción de estructuras alveolares) y daño alveolar difuso (edema de septos alveolares y formación de membranas hialinas) (31,32).

Síndrome de dificultad respiratoria aguda

El síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), según lo definido por el consenso internacional, puede ocurrir de neumonitis lúpica aguda, HAD o infección pulmonar. Los pacientes con LES que desarrollan SDRA son más jóvenes y tienen una progresión más rápida del daño respiratorio (32). El SDRA del paciente con LES se asocia frecuentemente a bacteriemia o sepsis por bacilos gramnegativos.

3. Compromiso vascular

Hipertensión Pulmonar

La hipertensión pulmonar (HP) se considera una complicación poco frecuente del LES y se observa con mayor frecuencia en los pacientes con LES y enfermedades superpuestas con otras enfermedades del tejido conectivo, particularmente la esclerodermia o la enfermedad mixta del tejido conjuntivo. La duración del LES y la actividad de la enfermedad no se correlacionan con el desarrollo de HP, puede ser la primera manifestación del LES (32). Los síntomas de HP son disnea, dolor torácico, tos y fatiga, además del cuadro clínico característico de hipertensión pulmonar. La mayoría de los pacientes con LES-HP serán positivos para anticuerpos antirribonucleares de proteínas y/o factor reumatoide. Aunque se desconoce de la HP en el contexto de esta enfermedad, la alta prevalencia de anticuerpos anticoagulantes y/o antifosfolípidos lúpicos sugiere que la trombosis puede desempeñar un papel importante, y el aumento de la prevalencia del

fenómeno de Raynaud sugiere que el vasoespasmo arterial pulmonar puede estar involucrado (33).

Enfermedad tromboembólica

La presencia de anticuerpos IgG e IgM antifosfolípidos aumenta el riesgo de eventos tromboembólicos desde aproximadamente el 9% hasta entre el 35% y el 42% (33). Estos anticuerpos pueden estar asociados con una amplia gama de presentaciones clínicas que incluyen embolia pulmonar, infarto pulmonar, HP, trombosis arterial pulmonar, microtrombosis pulmonar, SDRA, hemorragia pulmonar intraalveolar y síndrome urémico hemolítico posparto (34).

Hipoxemia aguda reversible

Se ha descrito hipoxemia inexplicable por gasometría arterial sin enfermedad pulmonar parenquimatosa evidente entre pacientes hospitalizados con LES. La etiología se desconoce, se ha planteado que los niveles de complemento elevados, sugieren leucoagregación pulmonar y activación del complemento dentro de los capilares pulmonares, la regulación al alza de las moléculas de adhesión como E-selectina, VCAM-1 e ICAM-1 (33,34). La expresión anormal de estas moléculas de adhesión se ha relacionado con la enfermedad activa caracterizada por niveles séricos de complemento C3 elevados, la capacidad de dicha molécula para activar y agregar los neutrófilos en el endotelio, lo que dificulte el intercambio de gases como consecuencia de la agregación en la vasculatura pulmonar (39).

4. Enfermedad de la vía aérea

El LES puede afectar las vías respiratorias superiores hasta en un 30% de los pacientes, desde inflamación de la mucosa laríngea, ulceraciones de la mucosa, cricoaritenoiditis, parálisis y edema de las cuerdas vocales, hasta vasculitis necrotizante potencialmente mortal con obstrucción de las vías respiratorias. Los síntomas con los que se presenta la afección de la vía aérea en el LES van desde el ronquido, disnea hasta la obstrucción de las vías respiratorias por edema, que

puede llegar a requerir ventilación mecánica. Los trastornos bronquiolares sintomáticos en el LES son raros, pero se ha reportado engrosamiento de la pared bronquial y/o bronquiectasias (35). La afección de la vía aérea pequeña principalmente en pacientes con LES no fumadores con una prevalencia estimada hasta el 24% de los pacientes.

5. Causas secundarias de enfermedad pulmonar en LES

Complicaciones infecciosas

Cuando un paciente con LES se presenta con afectación pulmonar, siempre se debe considerar la posibilidad de infección. Los pacientes con LES que presentan enfermedad pulmonar difusa requieren broncoscopia para evaluar la presencia de infección o hemorragia alveolar. Muchos de los pacientes están inmunosuprimidos y pueden verse infecciones oportunistas. Las imágenes pueden ser útiles; sin embargo, el diagnóstico definitivo requiere cultivo (34,35). La cobertura antibiótica inicial debe ser de amplio espectro hasta que se obtengan las especificidades y sensibilidades y la terapia pueda volverse dirigida (35). Para ayudar con la prevención, es importante que los pacientes se mantengan al día con las vacunas antigripales y neumocócicas.

Enfermedad pulmonar inducida por fármacos

Los inmunosupresores pueden causar o contribuir a la enfermedad pulmonar como efecto adverso. El más notorio de los agentes es el metotrexato, que puede causar toxicidad pulmonar de presentación aguda, subaguda o crónica. La neumonitis subaguda, que se presenta con disnea, tos seca, fiebre, crepitantes e hipoxemia, es la más común. Los pacientes generalmente se recuperan tras la interrupción del fármaco y la administración de corticoesteroides; sin embargo, el 10% puede progresar a fibrosis pulmonar y se ha informado una tasa de mortalidad del uno por ciento (36). El lupus inducido por fármacos puede incluir un espectro completo de manifestaciones pulmonares, más comúnmente pleuresía y derrames pleurales.

Diagnóstico

El Colegio Americano de Reumatología (ACR), aprobó la primera clasificación de LES en 1972, fueron revisados a fondo en 1982. Dichos criterios han sido revisados a lo largo del tiempo, actualmente los criterios son derivados de las Clínicas Colaboradoras Internacionales de Lupus Sistémico (SLICC), existe una colaboración conjunta entre la ACR y la Liga Europea Contra el Reumatismo (EULAR), se espera continuamente la actualización de dichos criterios (14). La clasificación ACR se basa en una lista de 11 elementos relacionados, al menos cuatro de los cuales deben estar documentados en un paciente para se clasifique como LES. Estas manifestaciones no necesitan estar presentes al mismo tiempo, y para muchos pacientes pasa una cantidad significativa de tiempo entre el primero y la cuarta manifestación (15). Cabe mencionar, que dicha manifestación no debe explicarse por otra enfermedad.

El diagnóstico diferencial de LES incluye a pacientes con otras enfermedades reumáticas autoinmunes, enfermedades como vasculitis sistémica, enfermedad mixta del tejido conectivo o infecciones y afecciones crónicas que causan ANA o citopenias positivos. Estos incluyen leishmaniasis, hepatitis B y C, cirrosis y neoplasias malignas. Por lo tanto, un historial médico anterior detallado, examen físico completo, así como las pruebas de laboratorio y de imágenes ayudarán a los médicos a diferenciar el LES de las condiciones anteriores (18).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La prevalencia en la población general del LES se encuentra estimada entre cuatro y 250 casos por cada 100, 000 habitantes (35). Se estima que existen cinco millones de personas que padecen LES en todo el mundo, con una incidencia de 16, 000 nuevos casos por año (36). Un estudio en México reportó una prevalencia de 0.06%, la incidencia fue estimada de 1.8 a 7.6 casos por 100, 000 habitantes por año y más de la mitad de los enfermos desarrollaron daño permanente en diferentes órganos y sistemas (4). En pediatría, se ha estimado la incidencia anual

de 0,6 casos por cada 100,000 niños y la prevalencia de cinco a diez casos por cada 100,000 niños (36,37). Existe predominancia del género femenino en la edad puberal; la media de edad del diagnóstico es a los 11 años, reportándose raro el comienzo antes de los 5 años (38).

El LES es la enfermedad autoinmune con mayor prevalencia de afección pulmonar, la cual varía del 20 al 90%, en función de los criterios empleados en las cohortes estudiadas (sintomatología o histopatología). Más del 50% de los pacientes presentan manifestaciones pleuropulmonares por lo menos una vez durante el curso de su enfermedad. Las manifestaciones pulmonares del LES pueden comprometer desde la pleura, el parénquima pulmonar, la vía aérea central y periférica hasta la vasculatura pulmonar, se pueden clasificar en primarias cuando se atribuyen directamente a LES, o secundarias cuando son atribuibles a otras causas, como las infecciones pulmonares y la enfermedad pulmonar inducida por fármacos, para fines de esta tesis no se tomarán en cuenta las manifestaciones secundarias de enfermedad pulmonar en LES (grupo 5).

La evaluación clínica de los pacientes con LES debería considerar de forma rutinaria una evaluación clínica y funcional respiratoria, debido a que dichos síntomas pueden ser francos como la dificultad respiratoria severa, hemoptisis o síntomas respiratorios leves, incluso encontrarse asintomáticos clínicamente, pero con hallazgos incidentales en las imágenes de tórax o pruebas de función pulmonar alteradas. Por lo anterior, se requiere sistematizar la búsqueda intencionada de tales complicaciones pulmonares para establecer un diagnóstico oportuno de las mismas y dar tratamiento dirigido para la complicación o en su caso, ofrecer rehabilitación a las secuelas pulmonares.

En la población adulta, se conocen algunos predictores de la progresión a daño pulmonar en LES: edad al diagnóstico (≥ 30 años), infecciones respiratorias bajas, afección cardíaca, compromiso oftálmico y renal, hipocomplementemia, títulos elevados de anticuerpos dirigidos contra ADN bicatenario (37). En pediatría se han identificado en algunas series que la leucopenia, C3 bajo o anticuerpos-dsDNA

altos incrementa las probabilidades de lesión pleuralpulmonar. Sin embargo, en los pacientes pediátricos las características de dichas complicaciones respiratorias se encuentran poco descritas.

JUSTIFICACIÓN

En el Instituto Nacional de Pediatría, el LES es la tercera enfermedad autoinmune más frecuente, se conoce una incidencia anual de 0,6 casos por cada 100,000 niños y la prevalencia de 5-10 casos por cada 100,000 niños (37,38), predominancia del género femenino y la media de edad del diagnóstico a los 11 años, reportándose poco frecuente el LES en menores de 5 años, siendo este más agresivo (38).

Actualmente, en la población pediátrica con LES, desconocemos los factores de riesgo y el tiempo de evolución para presentar alguna complicación pleuropulmonar, que permita establecer un seguimiento sistematizado de los casos, con la finalidad de detectar oportunamente el compromiso respiratorio y normar la conducta terapéutica.

En nuestro medio no encontramos ninguna serie de población pediátrica hispana, por lo que conocer las características de las manifestaciones pleuropulmonares clínicas, radiológicas y funcionales, así como la frecuencia de los factores que pueden favorecer el daño pulmonar, permitirá sistematizar el seguimiento de los pacientes pediátricos con LES y ayudar a los médicos tratantes para la búsqueda intencionada de las manifestaciones pulmonares e incluso, lo que permita intensificar el tratamiento contra la actividad de la enfermedad, implementar un tratamiento dirigido contra la entidad pulmonar, con el fin de reducir la mortalidad e implementar, futuramente un programa de rehabilitación pulmonar, para lograr la mejor función respiratoria que permita al paciente pediátrico desarrollar una vida plena.

OBJETIVO GENERAL

Describir las manifestaciones clínicas y radiológicas respiratorias de los pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico valorados por el Departamento de Neumología y Cirugía de Tórax en el Instituto Nacional de Pediatría durante el periodo 2010-2020.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- i. Describir las manifestaciones clínicas y funcionales respiratorias de los pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico al momento de la valoración por Neumología.
- ii. Identificar las manifestaciones radiológicas de imágenes de tórax de los pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico al momento de la valoración por Neumología.
- iii. Determinar las características demográficas de los pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico valorados por Neumología.

MATERIAL Y MÉTODOS

Tipo de estudio

Estudio observacional, transversal, retrolectivo y descriptivo

Población objetivo

Los expedientes de los pacientes de cero a 18 años con diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría.

Población accesible

Los expedientes de los pacientes de cero a 18 años con diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico valorados por el Departamento de Neumología y Cirugía de Tórax en el Instituto Nacional de Pediatría durante el periodo 2010-2020.

Criterios de Inclusión

- Pacientes de cero a 18 años, ambos géneros, con el diagnóstico de LES, de acuerdo a los criterios de SLICC y que han sido valorados en el departamento de neumología y cirugía de torax.
- Contar con expediente clínico electrónico y/o físico completo en el Instituto Nacional de Pediatría
- Contar con estudios radiológicos (radiografía de tórax y/o TACAR pulmonar) así como con pruebas de función pulmonar

Criterios de Exclusión

- Pacientes que no cumplan con expediente clínico completo, así como con estudios de radiología y pruebas de función respiratoria

Criterios de Eliminación

Al tratarse de un estudio transversal no requiere criterios de eliminación

Proceso

Recolección de datos

Se revisó el archivo del Departamento de Neumología y se obtuvo el número de expediente de los pacientes con diagnóstico de LES valorados por nuestro servicio. Se revisaron los expedientes físicos en el archivo clínico, el archivo electrónico y el expediente radiológico electrónico y se recabaron los datos necesarios para el llenado del formato elaborado expresamente para este fin (Anexo 1).

Análisis estadístico

Para el análisis univariado se utilizará estadística descriptiva, las variables cualitativas serán resumidas como frecuencia y proporciones, las variables cuantitativas serán presentadas con medias y desviación estándar o mediana y rango intercuartil dependiendo de si la distribución es normal o no normal respectivamente.

En el presente estudio la mayoría de las variables son categóricas. Con esas variables los datos se resumirán las frecuencias absolutas y relativas (“n” y “%”). Las variables cuantitativas tales como “edad del paciente a momento de diagnóstico LES”; “edad del paciente a momento de diagnóstico de la primera manifestación pulmonar”; “tiempo transcurrido desde el diagnóstico de LES a la presentación de la primera manifestación pulmonar” serán reportados sus resúmenes por medio de media y desviación estándar o mediana y amplitud intercuartil, según su forma de distribución observada. Con todas las pruebas estadísticas se reconocerá la asociación estadísticamente significativa al nivel de $p < 0.05$. Todos los parámetros estimados se presentarán con el estimador puntual combinado con el intervalo de confianza de 95%. Los análisis estadísticos se realizarán por el uso de la plataforma de análisis estadístico SPSS 26, utilizando las funciones básicas implementadas en esta plataforma. Con el programa (“R”) JMP 16, se calculó el valor estandarizado para analizar si existe agrupación de los datos demográficos en las variables clínicas, para identificar patrones del conjunto de casos de acuerdo a similitud de pacientes con respecto a presencia o ausencia de las variables estudiadas.

RESULTADOS

Se describen los pacientes con LES referidos al servicio de Neumología durante el periodo previamente referido, se incluyeron treinta y uno pacientes en total (Figura 1.), de los cuales diecisiete pacientes (55%) tuvieron una manifestación pulmonar (clínica o radiológica), diez pacientes (32%) presentaron dos o más manifestaciones pulmonares y cuatro pacientes (13%) no presentaron ninguna manifestación pulmonar, de los cuales tres (75%) presentaron anomalías en las pruebas de función pulmonar. Sólo uno de los pacientes fue asintomático y no tenía alteraciones radiológicas, cabe mencionar que este paciente sólo contaba con espirometría forzada basal y postbroncodilatador.

La edad al diagnóstico de la enfermedad, tiene una media de 10.8 años y una desviación estándar de 3.02 años. La edad a la valoración por Neumología, presentó media de 11.6 años y desviación estándar de 3.54 años. El tiempo transcurrido del momento del diagnóstico de LES a la presentación de la primera manifestación pulmonar tuvo una distribución normal, con media de 4.6 años (Tabla 3). El grupo etario con mayor distribución de pacientes fue de los escolares con quince pacientes (48.4%), el género femenino fue el más afectado (Gráfica 1). La procedencia de los pacientes con mayor número fue fuera del área metropolitana (Gráfica 2), para las características demográficas de la población (Tabla 4).

De las anomalías serológicas, al momento de la valoración por Neumología, la más frecuente fue hipocomplementemia C3 con 26 pacientes (83.9%) (Tabla 5). Se registraron dos afecciones sistémicas no pulmonares principales, la afección renal estuvo mayormente presente que la afección oftalmológica (Gráfica 3). Tres pacientes (10%) presentaron los tres marcadores (hipocomplementemia C3, anti-dsDNA y perfil SAF) presentes al momento de la valoración respiratoria, los tres pacientes presentaron afección renal, uno de los pacientes presentó derrame pleural, otro de los pacientes presentó hemorragia alveolar difusa y hemoptisis,

otro de los pacientes presentó afección en la TACAR pulmonar con hallazgos de NINE y derrame pleural; dos de los tres pacientes presentaron disnea, hipertensión arterial pulmonar, datos radiológicos de afección intersticial y síntomas obstructivos de la vía aérea, DLCO disminuido y espirometrías anormales (obstrucción con respuesta significativa al broncodilatador y sugerente de restricción sin respuesta significativa al broncodilatador respectivamente).

En nuestro estudio existió una relación evidenciada por una prueba exacta de Fisher de 0.043 para la presencia de perfil SAF y la aparición de complicaciones vasculares (Gráfica 12). No existió una relación entre la hipocomplementemia C3 y el número de manifestaciones pulmonares con un valor de 0.872, perfil SAF de 1.0, dsDNA de 0.401 en la prueba exacta de Fisher. De las manifestaciones pulmonares la más frecuente fue la disnea con 23 pacientes (74.2%), en segundo lugar la desaturación de oxígeno y en último lugar la hemoptisis con un paciente (Gráfica 4). De los hallazgos radiológicos descritos a través de la radiografía de tórax, el más frecuente fue un patrón lineal parahiliar bilateral, seguido del vidrio deslustrado con siete pacientes y siete pacientes (22.5%) no presentaron alteraciones radiológicas (Gráfica 5).

El compromiso pleural resultó más evidente por medio de ultrasonido tóxico, encontrándose anomalías en doce pacientes (38.7%), el derrame pleural fue la lesión más frecuente (22.5%), cinco pacientes más que lo observado con la radiografía de tórax (Tabla 6, Gráfica 6). Se analizó la diferencia en edad a la valoración por neumología ya la afectación pleural, encontrándose que el grupo de patología pleural tenía una menor edad, con una diferencia significativa de $p = 0.045$ con U de Mann Whitney, 13 años (11 – 15 años) versus 10.5 años (9 -12.5 años) (Gráfica 13).

De acuerdo a los hallazgos tomográficos, el más frecuente en la TACAR pulmonar fue normal, seguido de neumonitis aguda, NINE y bronquioectasias en dos pacientes, se encontró en uno de los pacientes con hemorragia alveolar difusa.

Ninguno de los pacientes presentó SDRA, NIU, NLI y disfunción diafragmática (Gráfica 6). El compromiso vascular sólo se presentó en menos del 20% de los pacientes, ninguno de los pacientes presento embolismo pulmonar (Gráfica 7).

Los estudios de función respiratoria revelaron en cuanto a la espirometría quince pacientes (48.4%) patrón obstructivo, quince pacientes (48.4%) con respuesta significativa al broncodilatador, es importante mencionar que sólo doce de estos pacientes tenían patrón obstructivo en la espirometría forzada basal, los tres pacientes restantes: dos tenían una espirometría forzada normal y uno tenía un patrón sugerente de restricción (Gráfica 8). La sintomatología de la vía aérea predominó la obstructiva (Gráfica 9).

Los hallazgos de la pletismografía fueron atrapamiento aéreo en un tercio de los pacientes, seguido de hiperinflación pulmonar y patrón restrictivo dos pacientes (Tabla 7) (Gráfica 10). De las pruebas de difusión de oxígeno con DLCO ajustado a la altitud de la CDMX, encontramos que se encontró disminución de la difusión del monóxido de carbono en el 71% de los pacientes (Tabla 8) (Gráfica 11). En cuanto a la oscilometría de impulso fue una prueba que no se realizó a ninguno de los pacientes.

Realizamos el cálculo del valor estandarizado con la finalidad de analizar si existe agrupación de los datos demográficos con las variables clínicas y funcionales respiratorias, se identificaron cinco grupos de los cuales procedemos a la descripción. Se identificaron cinco grupos que presentaron características similares para cada uno, respectivamente. Estas agrupaciones, quizá puedan mostrar algún patrón en el comportamiento de los pacientes pediátricos con LES de acuerdo al tipo de manifestaciones pulmonares que presenten, claro que estas investigaciones deben continuar. El grupo 1, que hemos llamado atrapamiento aéreo (AA) en el cual identificamos que predominaron los hallazgos sin afectación pleural, el parénquima pulmonar se mostraba normal, sin datos de compromiso vascular, la presencia de afección renal; en las pruebas de función respiratoria

destacaron los resultados de la pletismografía con atrapamiento aéreo e hiperinflación pulmonar con mecánica respiratoria (espirometría) y difusión (DLCO) normales. El grupo 2 con principal afección pleural (AP), predomina la afección pleural, como su nombre lo refiere, siendo el derrame pleural, la pleuritis fue menos frecuentemente observada, no se encontró afección parenquimatosa y las alteraciones radiológicas predominó el derrame pleural, los pacientes de este grupo no presentaban, al momento de la valoración, afección renal ni oftálmica. En cuanto a las pruebas de función respiratoria el patrón en la espirometría era normal, pletismografía con atrapamiento aéreo y prueba de difusión normal.

El tercer grupo, llamado enfermedad de la vía aérea (EVA) en el que el cuadro clínico característico fue de síntomas obstructivos y síntomas nasales, se recabaron dos pacientes con bronquioectasias no fibrosis quística (FQ), el hallazgo radiológico más frecuente fue patrón lineal parahiliar bilateral, presentaron derrame pericárdico y tenían afección renal, en las pruebas de función respiratoria espirometría con patrón obstructivo con respuesta significativa al broncodilatador, pletismografía con hiperinsuflación pulmonar, DLCO aumentado. El grupo 4, con afección intersticial (INT), radiológicamente se observó predominantemente patrón de vidrio deslustrado, el compromiso del parénquima pulmonar se reportó más frecuentemente con datos de neumonitis aguda y NINE (neumonía intersticial no específica), en este grupo de pacientes se observó hipertensión pulmonar y sólo un paciente con hipoxemia aguda reversible, las pruebas de función respiratoria mostraron espirometría con patrón obstructivo sin respuesta al broncodilatador, pletismografía con hiperinsuflación pulmonar y atrapamiento aéreo, con prueba de difusión (DLCO) disminuido. El grupo 5, hemorragia alveolar (HA) en el que sólo un paciente mostró un comportamiento que difiere del resto de los cuatro grupos, en el que se describe de los hallazgos radiológicos consolidación pulmonar y datos de pleuritis, clínicamente se presentó con hemoptisis, el parénquima pulmonar mostró datos de hemorragia alveolar difusa, cursó con hipertensión pulmonar; las pruebas de función respiratoria con

espirometría sugerente de restricción sin respuesta significativa al broncodilatador, DLCO disminuido y no pudo realizar pletismografía (Gráfica 11).

DISCUSIÓN

En nuestro estudio el 97% de los pacientes presentó afección pulmonar con diversas manifestaciones clínica, radiológica y /o funcional, lo cual se contrasta con lo reportado por Mohammad et. al, que encontró afección pulmonar en el 50% de los pacientes a lo largo de la enfermedad (42). El dolor torácico pleurítico, la tos y posteriormente la disnea son en orden de frecuencia, los primeros datos de afectación pulmonar del LES, lo cual contrasta con lo reportado por Hamdani et. al., en nuestro estudio siendo la disnea el primer dato encontrado, seguido de la desaturación de oxígeno, intencionadamente investigada en los pacientes. La hipocomplementemia C3 se presentó en 83.9% de los pacientes, es similar a lo encontrado por Jiang et. al, en pacientes con LES que mostraron complicaciones más severas, en nuestro estudio no se mostró una relación de estos niveles y la gravedad de las manifestaciones pulmonares (43,44).

La hipertension arterial pulmonar se presento en 16.1% de nuestra serie, lo cual se relaciona con lo reportado en algunas de las series reportadas, con una prevalencia del 15% (45), la cual puede llegar a ser del 40% según el método diagnóstico, se ha reportado su correlación con el perfil SAF positivo y predice un escenario de complicaciones trombóticas según lo reportado por Prabu et. al. (46), lo cual no pudo ser demostrado en nuestro estudio, quizás por el único método diagnóstico utilizado (ecocardiograma transtorácico) y el número de pacientes incluido. La hemorragia alveolar difusa esta reportada en pacientes pediaticos con LES con una incidencia de 0.8 % a 2.2.% en series como las de Alamoudi y cols., Jiang et. al. (44, 47), lo cual es similar en la presente serie en la que sólo se presentó en un paciente (3.2%) y fue fatal.

Delgado y cols. reportaron que de las manifestaciones radiológicas más frecuentes de los pacientes pediátricos con LES reportados en la literatura son los derrames pleurales y pericárdicos (48-50), lo cual es similar con lo encontrada en el presente estudio; el compromiso pleural se documentó por ultrasonido pulmonar siendo el derrame pleural más frecuente que la pleuritis. Los hallazgos en la radiografía de tórax que se encontró en orden de frecuencia fueron: patrón lineal, consolidación y vidrio deslustrado, esto difiere de lo que Lynch et. al. reporta, siendo las imágenes de consolidación, vidrio deslustrado y derrame pleural, las que predominan en estos pacientes (51,52).

Otros hallazgos como neumonía, hemorragia pulmonar, neumonitis lúpica y la neumonía organizada criptogénica son afecciones agudas que pueden dar imágenes de consolidación del espacio aéreo observadas en la TACAR pulmonar, la cual mostró alteraciones en el parénquima pulmonar en más de la mitad de los pacientes, siendo la neumonitis aguda el hallazgo más frecuente de afección pulmonar, seguido de la neumonía intersticial no específica, llama la atención que con la misma frecuencia que NINE, se reportan bronquioectasias no fibrosis quística, lo cual es muy poco frecuente de acuerdo a lo reportado en la literatura; cuando éstas se encuentran en lupus monogénico, en cuadros superpuestos con alguna otra enfermedad del tejido conectivo o algún error innato de la inmunidad agregado, incluso existen reportes como los de Lynch et. al. y Veiga cols. en los que no se encontraron pacientes con LES que presentaran bronquioectasias, aún en los casos más severos (52-54).

De las anomalías de la función pulmonar, encontramos que el 48.4% de los pacientes tenían un patrón obstructivo en la espirometría, similar a lo encontrado en otras series (54). El parametro más afectado fue la disminución del DLCO en el 71% de los pacientes, lo cual contrasta con lo observado por Lilleby et. al. (55), Delgado et al. (56) y Abdulla et al. (57) encontraron un mayor porcentaje de reducción de DLCO. Algunos estudios han encontrado correlaciones entre la reducción de DLCO y la actividad de la enfermedad (58,59), pero no encontramos

esta correlación, ni algunos otros investigadores (55, 58,60). Se encontraron signos de afectación de las vías respiratorias en el 70.9% de la población, muy superior por lo reportado en otras series pediátricas (54,60-61).

En nuestro conocimiento no encontramos un estudio previo que agrupe de acuerdo a similitudes o disimilitudes el comportamiento clínico, funcional y radiológico pulmonar de los pacientes con LES en la edad pediátrica, por lo que consideramos una fortaleza de nuestro estudio. Las limitaciones de nuestro estudio es el número reducido de pacientes que se incluyeron. Sin embargo es un punto de partida para continuar el seguimiento de los pacientes con LES en el Instituto y dirigir la búsqueda intencionada del compromiso pulmonar.

CONCLUSIONES

- Las manifestaciones pulmonares secundarias a la enfermedad de LES son frecuentes en Pediatría, requieren una búsqueda intencionada de las mismas, sobre todo al inicio de la aparición de la enfermedad.
- La evaluación de la función respiratoria de los pacientes con LES se debe realizar aún sin manifestaciones pulmonares de ningún tipo y requieren, de acuerdo a las características de cada paciente de la medición de la mecánica ventilatoria, volúmenes pulmonares y pruebas de difusión. Esta evaluación respiratoria, idealmente debe llevarse a lo largo de la evolución de la enfermedad.
- La referencia de los pacientes para la valoración por el servicio de Neumología debe formar parte de las valoraciones iniciales al momento del diagnóstico de LES, con la finalidad de prevenir y tratar oportunamente las manifestaciones pulmonares, algunas que solo se hacen evidentes con las pruebas de función pulmonar.
- El número de pacientes incluidos en el presente estudio fue limitado. Sin embargo, los resultados nos arrojan un panorama alentador para continuar el estudio y seguimiento en el servicio de Neumología, para dar a conocer los hallazgos y conocimientos sólidos que proporcionen una visión global y

fidedigna del comportamiento de los pacientes pediátricos con LES a nivel respiratorio.

- La enfermedad pulmonar subclínica es frecuente en el LES, por lo que requiere una búsqueda sistematizada e intencionada de las manifestaciones pulmonares de estos pacientes.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Esdaile JM. Lupus. The disease with a thousand faces. 2ª ed. L'union medicale du Canada. 1991; 120: 357-358.
2. Arnaud L, Fagot JP, Mathian A, Paita M, Fagot-Campagna A, Amoura Z. Prevalence and incidence of systemic lupus erythematosus in France: a 2010 nationwide population based study. *Autoimmun Rev.* 2014; 13:1082-1089.
3. L. Arnaud and R. van Vollenhoven, *Advanced Handbook of Systemic Lupus Erythematosus*, Springer International Publishing, Switzerland. 2018; 13; 247-254.
4. E. Pelechas, et al., *Illustrated Handbook of Rheumatic and Musculo-Skeletal Diseases*, 3 ed. Springer International Publishing, Switzerland. 2019; 23; 344-348.
5. Treadwell P, et al., *Atlas of Adolescent Dermatology*, 3ed. Canada. 2017; 15; 345-368.
6. Petri M, Barr SG, Zonana-Nach A, Magder L. Measures of disease activity, damage, and health status: the Hopkins Lupus Cohort experience. *The Journal of rheumatology.* 1999; 26: 502-503.
7. Bertsias GK, Salmon JE, Boumpas DT. Therapeutic opportunities in systemic lupus erythematosus: state of the art and prospects for the new decade. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 1603-1611.
8. Aguilera-Pickens G. et al., Manifestaciones pulmonares en lupus eritematoso sistémico: afección pleural, neumonitis aguda, enfermedad intersticial crónica y hemorragia alveolar difusa. *Sociedad Española de Reumatología y Colegio Mexicano de Reumatología.* España. 2018; pp. 294-300.
9. Haye Salinas MJ, Caeiro F, Saurit V, Alvarellos A, Wojdyla D, Scherbarth HR, et al. Pleuropulmonary involvement in patients with systemic lupus erythematosus from a Latin American inception cohort (GLADEL). *Lupus.* 2017;26:1368–77.

10. Diagnóstico y Tratamiento de Lupus Eritematoso Mucocutáneo. Guía de Evidencias y Recomendaciones: Guía de Práctica Clínica. México, CENETEC; 2017.
11. Feng D, Stone RC, Eloranta ML, et al. Genetic variants and disease-associated factors contribute to enhanced interferon regulatory factor 5 expression in blood cells of patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2010; 62: 562-573.
12. Shin MS, Lee N, Kang I. Effector T-cell subsets in systemic lupus erythematosus: update focusing on Th17 cells. *Curr Opin Rheumatol.* 2011; 23; 444-448.
13. Wang Y, Ewart D, Crabtree JN, et al. PTPN22 Variant R620W Is Associated with Reduced Toll-like Receptor 7-Induced Type I Interferon in Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2015; 67: 2403-14.
14. Petri M, Orbai AM, Alarcon GS, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2012; 64: 2677-2686.
15. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1997; 40: 1725.
16. Barr SG, Zonana-Nacach A, Magder LS, Petri M. Patterns of disease activity in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1999;42:2682-2688.
17. To CH, Mok CC, Tang SS, Ying SK, Wong RW, Lau CS. Prognostically distinct clinical patterns of systemic lupus erythematosus identified by cluster analysis. *Lupus.* 2009; 18: 1267-1275.
18. Price S, Shaw PA, Seitz A, et al. Natural history of autoimmune lymphoproliferative syndrome associated with FAS gene mutations. *Blood.* 2014; 123; 1989-1999.
19. Pego-Reigosa JM, Medeiros DA, Isenberg DA. Respiratory manifestations of systemic lupus erythematosus: old and new concepts. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2009; 23; 469–80.
20. Haye MJ, Caeiro F, Saurit V, Alvarellos A, Wojdyla D, Scherbarth HR, et al. Pleuropulmonary involvement in patients with systemic lupus erythematosus from a Latin American inception cohort (GLADEL). *Lupus.* 2017; 26; 1368–77.
21. Alamoudi OS, Attar SM. Pulmonary manifestations in systemic lupus erythematosus: association with disease activity. *Respirology.* 2015; 20: 474–480.

22. Keane MP, Lynch JP 3rd. Pleuropulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus. *Thorax*. 2000; 55: 159–66.
23. Toworakul C, Kasitanon N, Sukitawut W, Wichinun R, Louthrenoo W. Usefulness of pleural effusion anti-nuclear antibodies in the diagnosis of lupus pleuritis. *Lupus*. 2011; 20; 1042–6.
24. Choi BY, Yoon MJ, Shin K, Lee YJ, Song YW. Characteristics of pleural effusions in systemic lupus erythematosus: differential diagnosis of lupus pleuritis. *Lupus*. 2015; 24: 321–326.
25. Tselios K, Urowitz MB. Cardiovascular and Pulmonary Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus. *Curr Rheumatol Rev*. 2017;13(3): 206-218. doi: 10.2174/1573397113666170704102444. PMID: 28675998.
26. Wan SA, Teh CL, Jobli AT. Lupus pneumonitis as the initial presentation of systemic lupus erythematosus: case series from a single institution. *Lupus*. 2016;25:1485–90.
27. Torre O, Harari S. Pleural and pulmonary involvement in systemic lupus erythematosus. *Presse Méd*. 2011; 40: 41–51.
28. Mathai SC, Danoff SK. Management of interstitial lung disease associated with connective tissue disease. *BMJ*. 2016;24, 352, h6819.
29. Mohammad HA, Hassan AA, Osman N, Mohamed MS. Detection of pulmonary involvement in lupus patients with and without clinical pulmonary symptoms. *Egypt J Chest Dis Tuberc*. 2014; 63: 463–469.
30. Lalani TA, Kanne JP, Hatfield GA, Chen P. Imaging findings in systemic lupus erythematosus. *Radiographics*. 2004 Jul-Aug; 24(4): 1069-1086. doi: 10.1148/rg.244985082. PMID: 15256629.
31. Hughson MD, He Z, Henegar J, McMurray R. Alveolar hemorrhage and renal microangiopathy in systemic lupus erythematosus. *Arch Pathol Lab Med*. 2001; 125: 475–483.
32. Martínez-Martínez MU, Abud-Mendoza C. Diffuse alveolar hemorrhage in patients with systemic lupus erythematosus. clinical manifestations, treatment, and prognosis. *Reumatol Clin*. 2014;10:248–53.
33. Bernatsky S, Boivin JF, Joseph L, Manzi S, Ginzler E, Gladman DD, et al. Mortality in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2006; 54: 2550–2557.

34. Pego-Reigosa JM, Medeiros DA, Isenberg DA. Respiratory manifestations of systemic lupus erythematosus: old and new concepts. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2009;23:469–80.
35. Panopalis, P., Yazdany, J., Gillis, J. Z., Julian, L., Trupin, L., Hersh, A. O., Yelin, E. (2008). Health Care Costs and Costs Associated with Changes in Work Productivity Among Persons With Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis and Rheumatism*, 59(12), 1788–1795.
36. Ramírez Gómez LA, Uribe Uribe O, Osio Uribe O, Grisales Romero H, Cardiel MH, Wojdyla D, et al; Grupo Latinoamericano de Estudio del Lupus (GLADEL). Childhood systemic lupus erythematosus in Latin America: The GLADEL experience in 230 children. *Lupus* 2008; 17(6):596-604.
37. Lehman T. Systemic Lupus Erythematosus in childhood and adolescence. En: Wallace DJ, Hannans HB, eds. *Dubois' lupus erythematosus*. 8 ed. Philadelphia: Saunders-Elsevier, 2013: 40; 322-344.
38. Levy DM, Kamphuis S. Systemic lupus erythematosus in children and adolescents. *Pediatr Clin North Am* 2012; 59(2):345-64.
39. Martínez-Taboada VM, Blanco R, Armona J, Fernández-Sueiro JL, Rodríguez-Valverde V. Acute reversible hypoxemia in systemic lupus erythematosus: a new syndrome or an index of disease activity?. *Santander, España.* 1995; 4: 259-262.
40. Core Team (2020). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. <https://www.R-project.org/>.
41. Engorn B, Flerlage J. *Manual Harriet Lane de Pediatría*. 20 ed., Barcelona, España: Elsevier Saunders; 2015; 15: 347.
42. Mohammad HA, Hassan AA, Osman MMN, Mohammad MS. Detection of pulmonary involvement in lupus patients with and without clinical pulmonary symptoms. *Egyptian J Chest Dis Tubercul.* 2014;63:463-469. doi:10.1016/j.ejdt.2013.12.019.
43. Hamdani MA, Al-Arfaj ARS, Parvez K, Naseeb F, Ibrahim AEF, Cal JH. Pulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus patients with and without antiphospholipid syndrome. *Pak J Med Sci* 2015;31(1):70-75. doi: <http://dx.doi.org/10.12669/pjms.311.6544>
44. Jiang T, Li QB. [Diffuse alveolar hemorrhage in children]. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi.* 2019 Sep;21(9):949-954. Chinese. doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2019.09.020. PMID: 31506159; PMCID: PMC7390247.

45. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, et al. Pulmonary arterial hypertension in France: Results from a national registry. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 1023–1030.
46. Prabu, A., & Gordon, C. (2013). Pulmonary arterial hypertension in SLE: what do we know?. *Lupus*, 22(12), 1274–1285. <https://doi.org/10.1177/0961203313505010>
47. Alamoudi, O. S., & Attar, S. M. (2015). Pulmonary manifestations in systemic lupus erythematosus: association with disease activity. *Respirology (Carlton, Vic.)*, 20(3), 474–480. <https://doi.org/10.1111/resp.12473>
48. Delgado EA, Malleson PN, Pirie GE, Petty RE. The pulmonary manifestations of childhood onset systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* 1990;19(5):285 - 293.
49. Fenlon HM, Doran M, Sant SM, Breatnach E. High-resolution chest CT in systemic lupus erythematosus. *AJR Am J Roentgenol* 1996;166(2):301–307.
50. Cifti E, Yal.inkaya F, Ince E, et al. Pulmonary involvement in childhood-onset systemic lupus erythematosus: a report of five cases. *Rheumatology (Oxford)* 2004;43(5):587–591.
51. Tak, A.S., Satapathy, J., Jana, M. et al. Monogenic lupus with homozygous C4A deficiency presenting as bronchiectasis and immune-mediated thrombocytopenia. *Rheumatol Int* (2021). <https://doi.org/10.1007/s00296-021-04943-y>

52. Lynch, David A. MB Lung Disease Related to Collagen Vascular Disease, *Journal of Thoracic Imaging: November 2009 - Volume 24 - Issue 4 - p 299-309* doi: 10.1097/RTI.0b013e3181c1acec
53. Swigris JJ, Fischer A, Gillis J, et al. Pulmonary and thrombotic manifestations of systemic lupus erythematosus. *Chest*. 2008;133:271–280
54. Veiga, C. S., Coutinho, D. S., Nakaie, C. M., Campos, L. M., Suzuki, L., Cunha, M. T., Leone, C., Silva, C. A., & Rodrigues, J. C. (2016). Subclinical pulmonary abnormalities in childhood-onset systemic lupus erythematosus patients. *Lupus*, 25(6), 645–651. <https://doi.org/10.1177/0961203316629554>
55. Lilleby V, Aaløkken TM, Johansen B, et al. Pulmonary involvement in patients with childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol* 2006; 24: 203–208.
56. Delgado EA, Malleson PN, Pirie GE, et al. The pulmonary manifestations of childhood onset systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* 1990; 19: 285–293.

57. Abdulla E, Al-Zakwani I, Baddar S, et al. Extent of subclinical pulmonary involvement in childhood onset systemic lupus erythematosus in the sultanate of oman. *Oman Med J* 2012; 27: 36–39.
58. de Jongste JC, Neijens HJ, Duiverman EJ, et al. Respiratory tract disease in systemic lupus erythematosus. *Arch Dis Child* 1986; 61: 478–483.
59. Cerveri I, Fanfulla F, Ravelli A, et al. Pulmonary function in children with systemic lupus erythematosus. *Thorax* 1996; 51: 424–428.
60. Trapani S, Camiciottoli G, Ermini M, et al. Pulmonary involvement in juvenile systemic lupus erythematosus: a study on lung function in patients asymptomatic for respiratory disease. *Lupus* 1998; 7: 545–550.
61. Nakano M, Hasegawa H, Takada T, et al. Pulmonary diffusion capacity in patients with systemic lupus erythematosus. *Respirology* 2002; 7: 45–49.

ANEXOS

Hoja de Recolección de Datos

Nombre del paciente: Expediente: NÚMERO DE REGISTRO:		
Dato del paciente	Variable	Unidad de Medida
	Sexo	1. Masculino 2. Femenino
	Edad	Años
	Tiempo transcurrido a la presentación de la primera manifestación pulmonar	Años
	Número de manifestaciones pulmonares presentadas	Números enteros consecutivos
	Grupo etario	1. Neonatal 2. Preescolar 3. Escolar 4. Adolescente
	Procedencia	1.Ciudad de México 2.Estado de México 3.Otro
	Desaturación de oxígeno	1.Sí 2.No
	Hallazgos Radiológicos	1.Infiltrados perihiliares 2.Patrón intersticial de vidrio esmerilado 3.Consolidación lobular 4.Derrame pleural 5. Normal
	Disnea	1.Sí 2.No
	Hipocomplementemia	1.Sí 2.No
	Anti-DNA bicatenario	1.Sí 2.No
	Afección renal	1.Sí 2.No
	Afección oftalmológica	1.Sí 2.No
	Hemoptisis	1.Sí 2.No
	Enfermedad pleural	1. Pleuritis 2. Derrame pleural
	Enfermedad parenquimatosa	1. Neumonitis aguda 2. Síndrome de dificultad respiratoria aguda 3. Hemorragia alveolar difusa 4. Neumonía intersticial no específica (NINE) 5. Neumonía intersticial usual (NIU) 6. Neumonía linfocítica intersticial (NLI) 7. Disfunción diafragmática
	Compromiso vascular	1. Hipoxemia aguda reversible 2. Embolismo pulmonar 3. Hipertensión arterial pulmonar
	Enfermedad de la vía aérea	1. Enfermedad pulmonar obstructiva 2. Enfermedad de las vías respiratorias superiores
	Espirometría forzada	1. Patrón obstructivo 2. Patrón sugerente de restricción 3. Normal
	Oscilometría	1. Obstrucción de vía aérea distal 2. Obstrucción de vía aérea proximal 3. Sugerente de restricción 4. Normal

Tabla 3. Distribución de la población con respecto a la hipótesis nula.

Resumen de contrastes de hipótesis

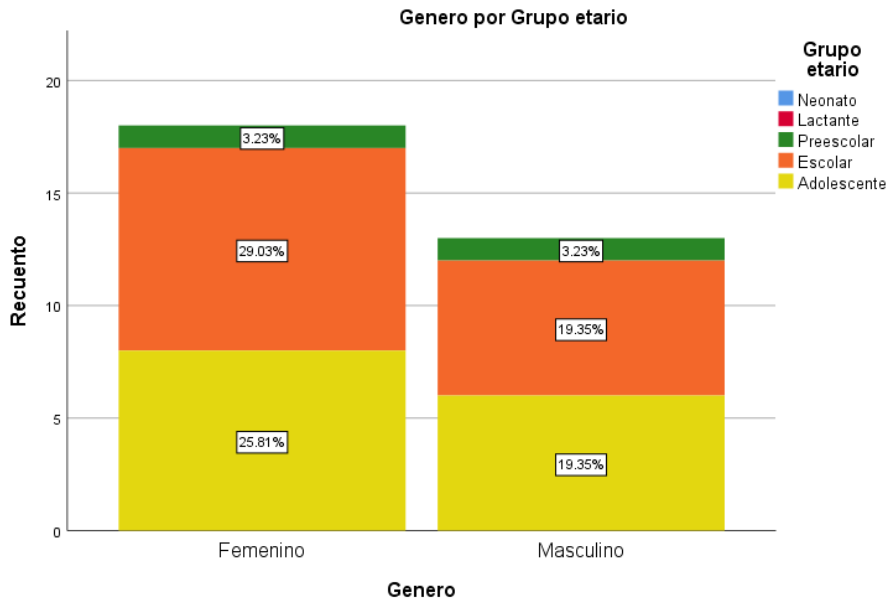
	Hipótesis nula	Prueba	Sig.	Decisión
3	La distribución de Edad diagnóstico LES es normal con la media 10.81 y la desviación estándar 3.02676.	Prueba de Kolmogorov-Smirnov para una muestra	.100	Conserve la hipótesis nula.
4	La distribución de Edad valoración neumología es normal con la media 11.61 y la desviación estándar 3.54662.	Prueba de Kolmogorov-Smirnov para una muestra	.151	Conserve la hipótesis nula.
5	La distribución de Tiempo a primera manifestación pulmonar es normal con la media 4.61 y la desviación estándar 5.53467.	Prueba de Kolmogorov-Smirnov para una muestra	.000	Rechace la hipótesis nula.

Se muestran significaciones asintóticas. El nivel de significación es de .050.

Tabla 4. Características demográficas de la población.

Característica demográfica	Subgrupo	Media / (Rango o %)
Edad al diagnóstico de LES		11 (8 - 14)
Edad a la valoración por neumología		12 (10 - 15)
Grupo etario	Preescolar	2 (6.5%)
	Escolar	15 (48.4%)
	Adolescente	14 (45.2%)
Género (masculino)		13 (41.9%)
Procedencia	Ciudad de México	10 (32.3%)
	Estado de México	7 (22.6%)
	Otro estado	14 (45.2%)

Gráfica 1. Distribución del grupo etario con respecto al género.



Gráfica 2. Distribución de los grupos etarios con respecto a su procedencia

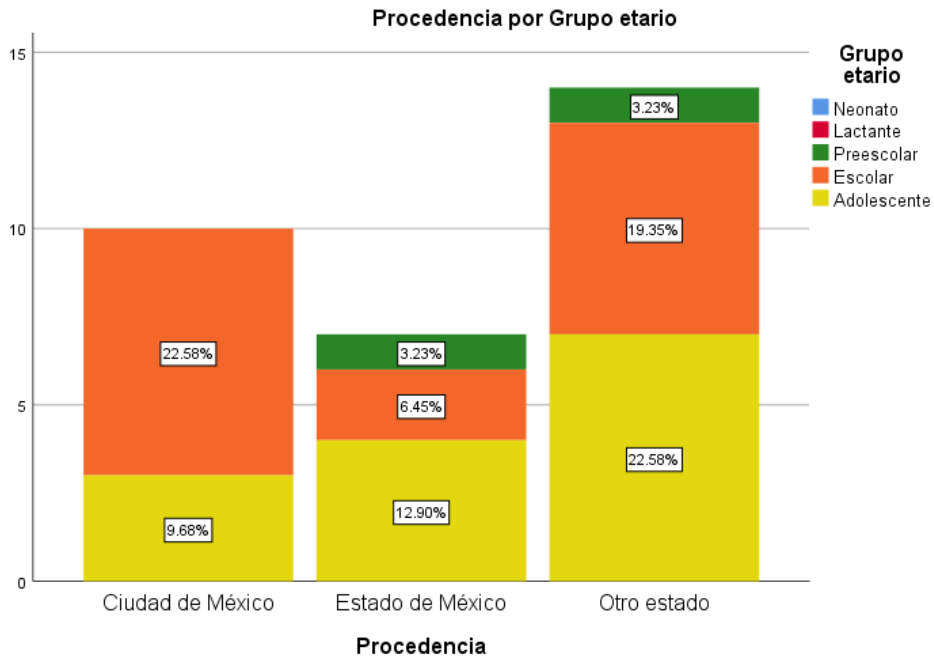


Figura 1. Flujograma de casos incluidos.

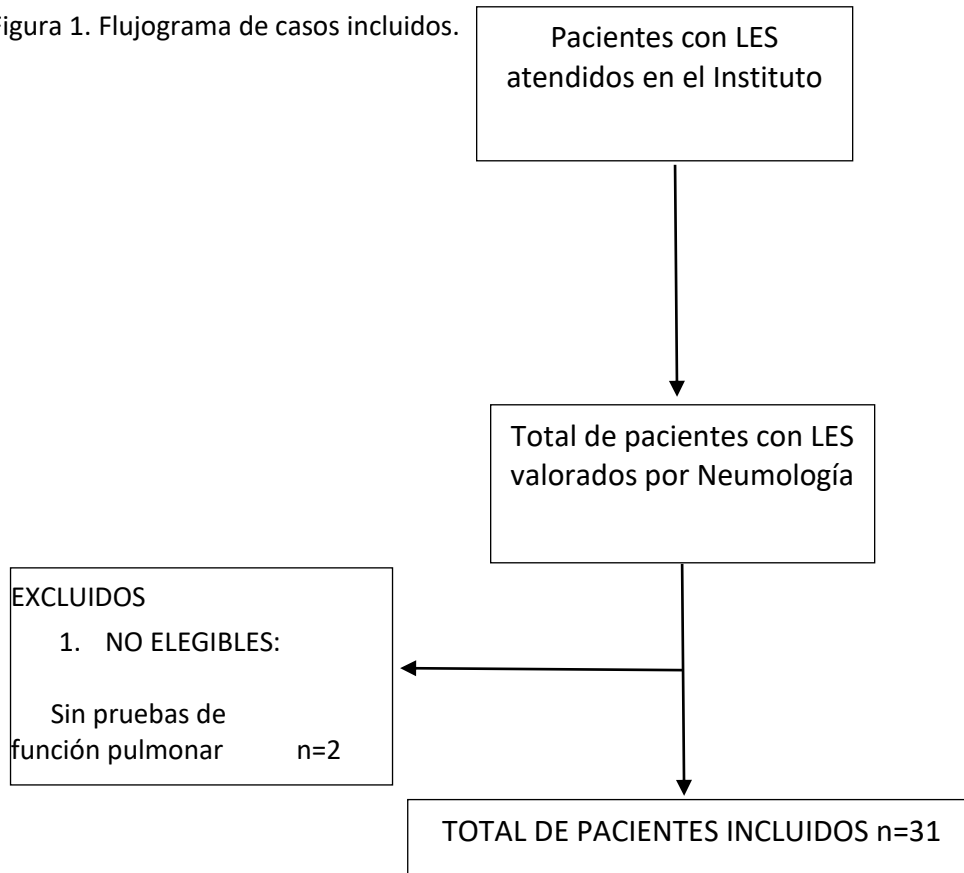
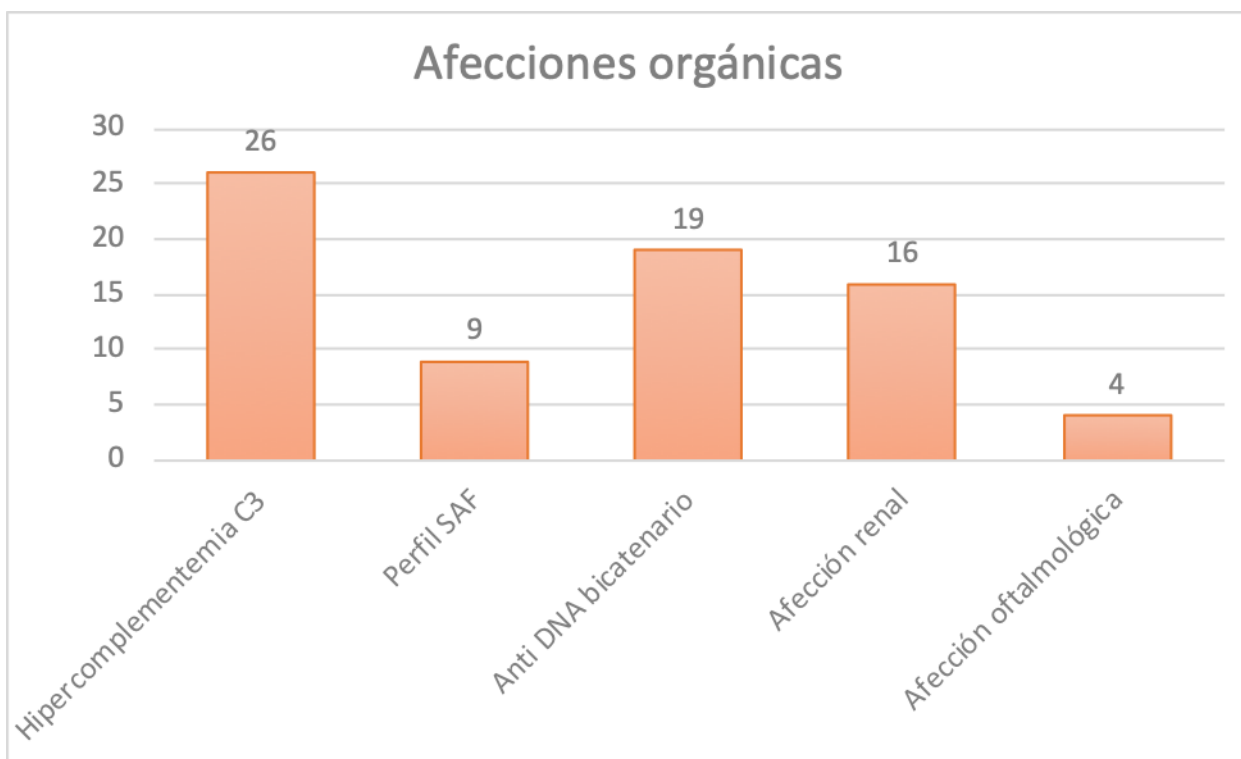


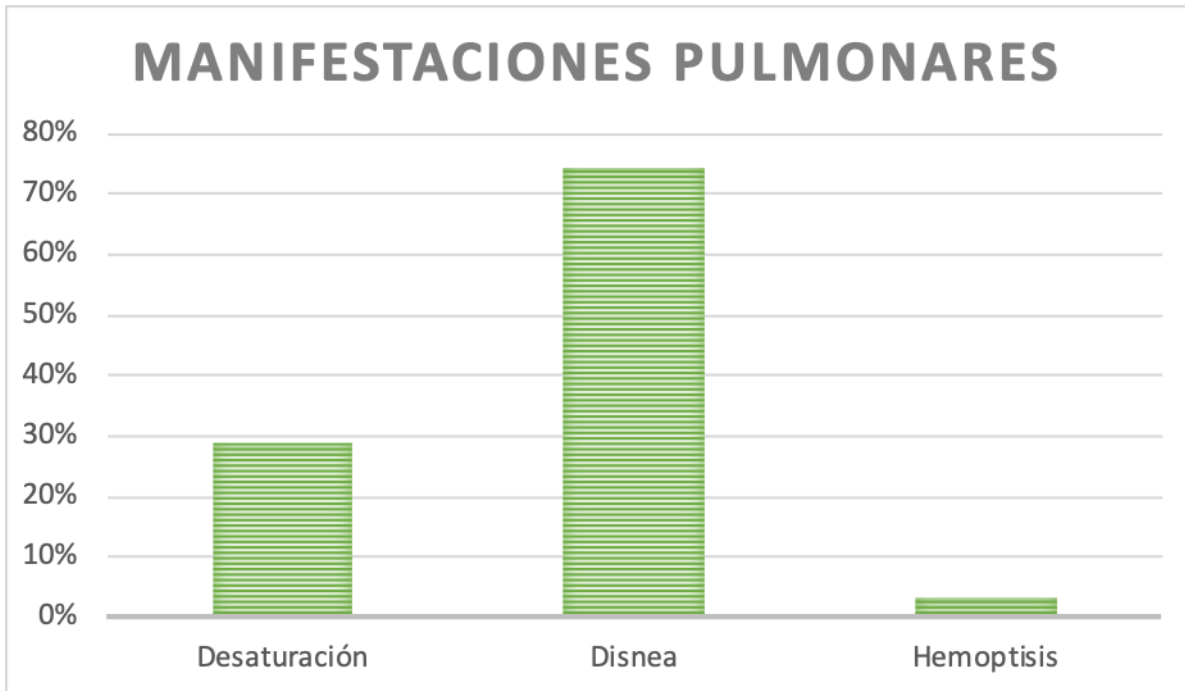
Tabla 5. Pacientes con serología positiva, afección renal y oftálmica.

Serología / Afección orgánica	N / (%)
Hipocomplementemia C3	26 (83.9%)
Perfil SAF	9 (29%)
Anti DNA bicatenario (dsADN)	19 (61.3%)
Afección renal	16 (51.6%)
Afección oftalmológica	4 (12.9%)

Gráfica 3. Número de pacientes con serología positiva, afección renal y oftálmica.



Gráfica 4. Distribución de los pacientes de acuerdo a las manifestaciones pulmonares.



Gráfica 5. Distribución de los hallazgos radiológicos en la radiografía de tórax.

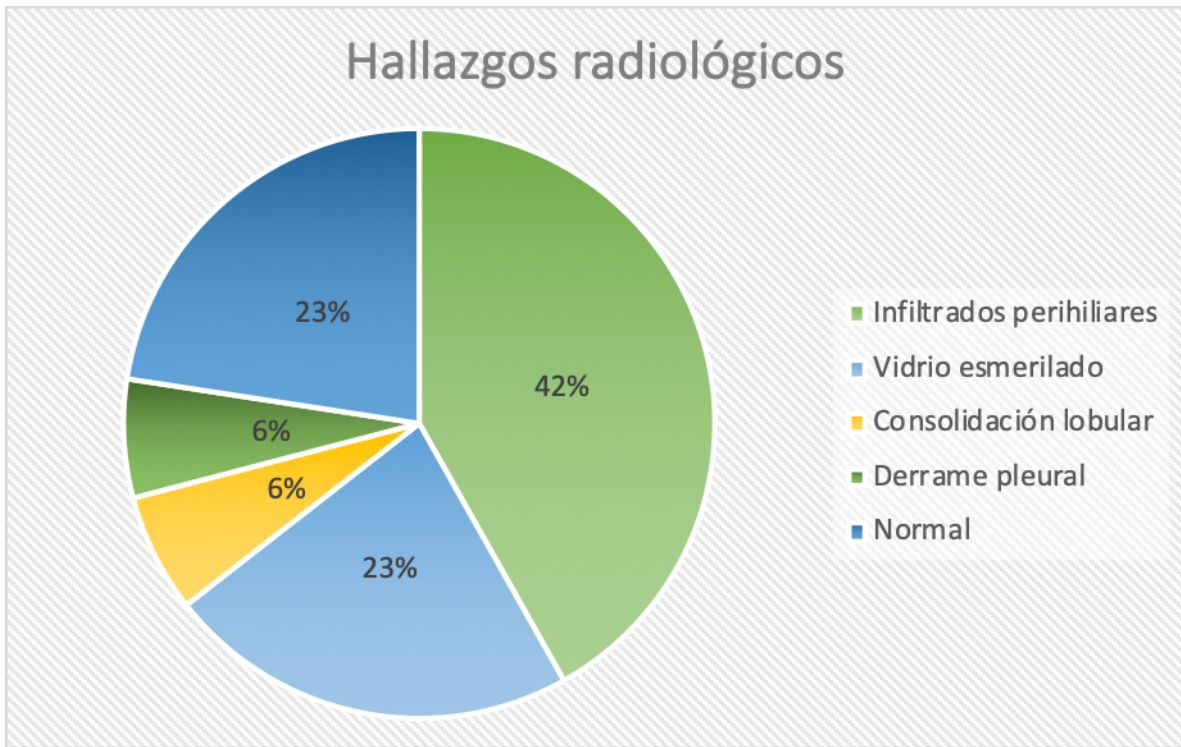
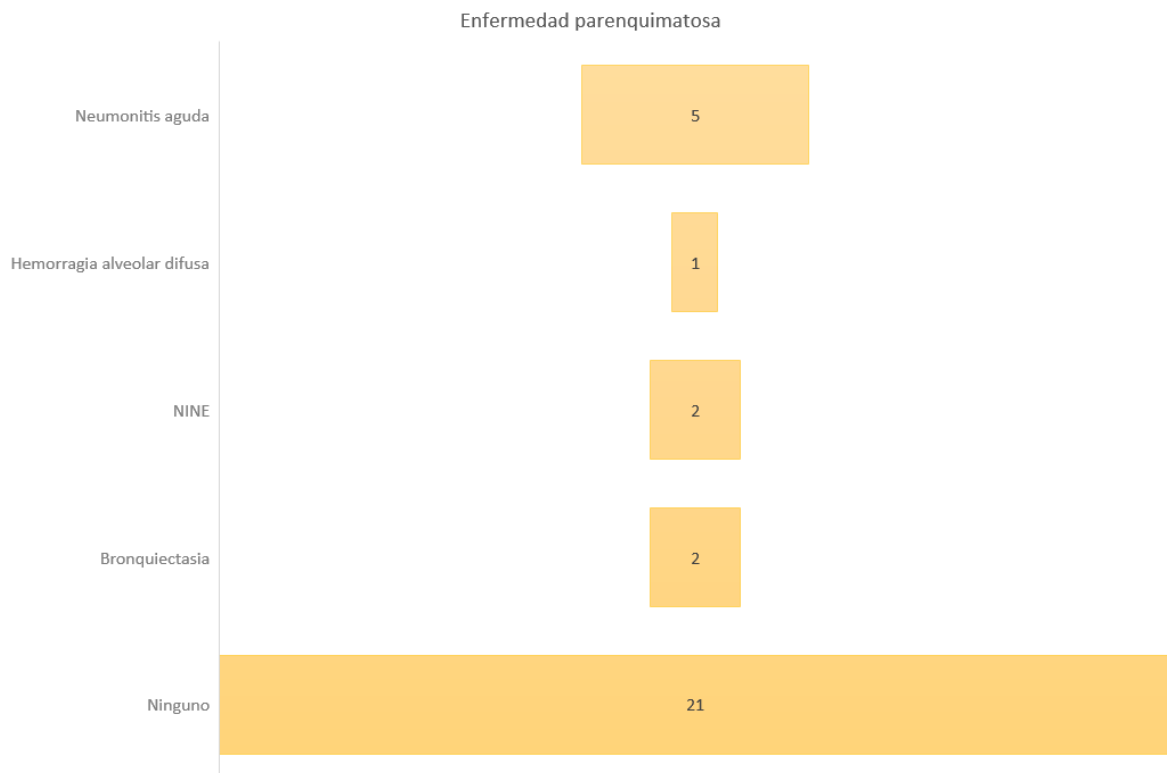


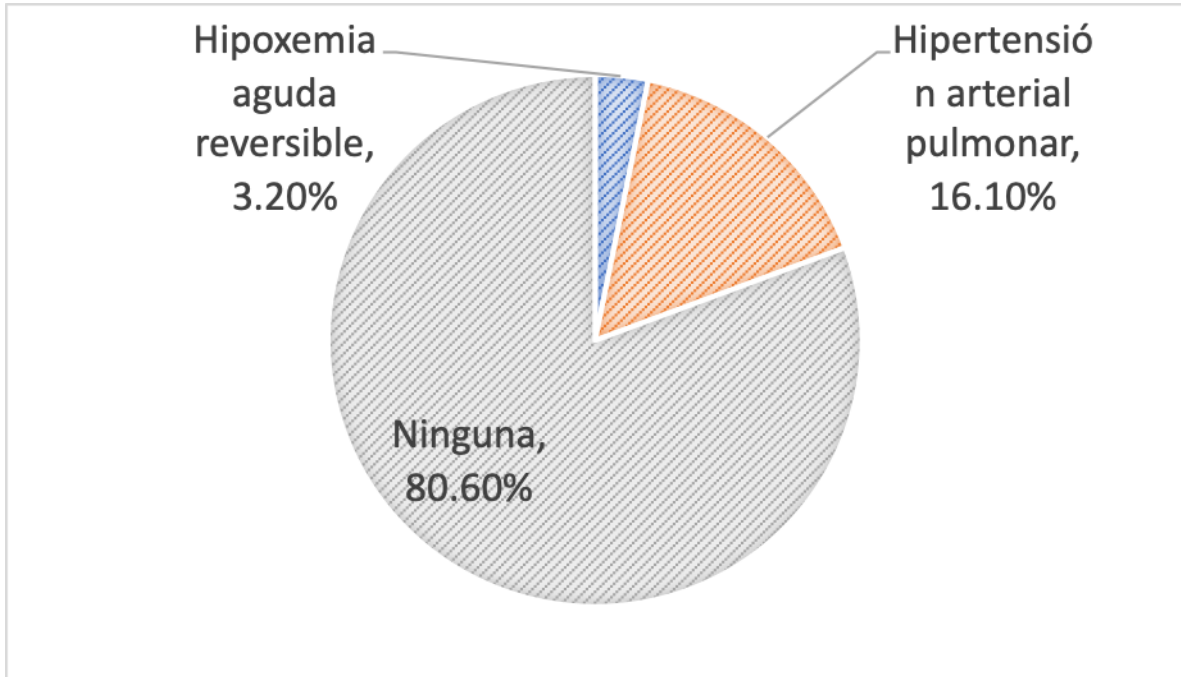
Tabla 6. Pacientes con compromiso pleural.

Enfermedad pleural	Frecuencia
Pleuritis	5 (16.1%)
Derrame pleural	7 (22.6%)
Ninguno	19 (61.3%)

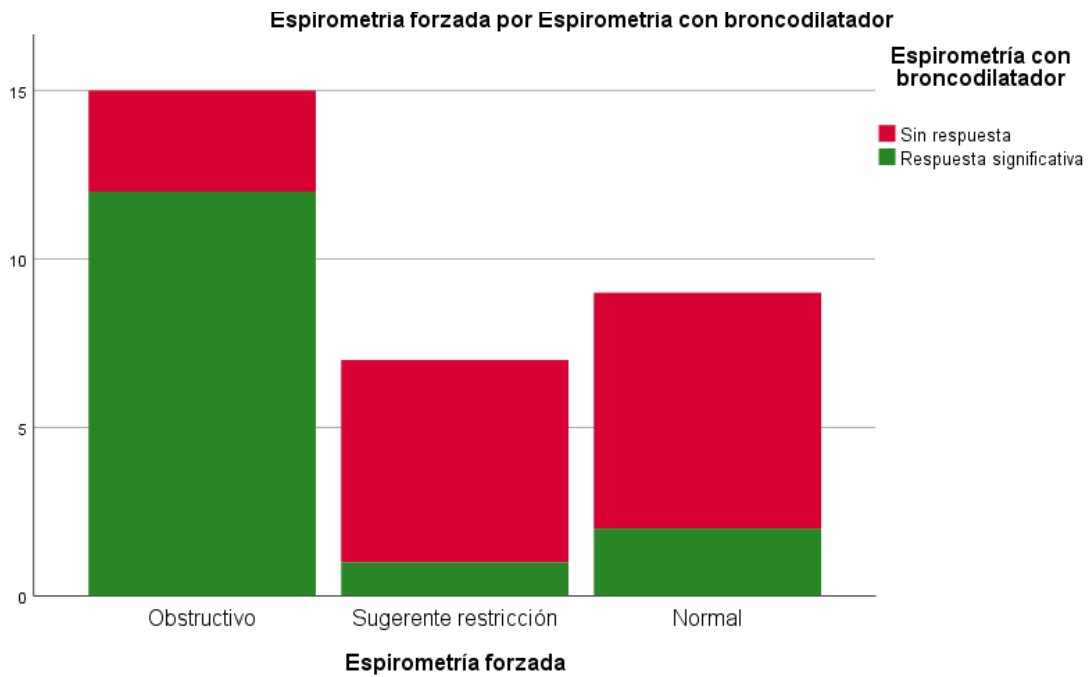
Gráfica 6. Distribución de los pacientes con respecto a los hallazgos en la TACAR pulmonar.



Gráfica 7. Distribución de los pacientes con afección vascular.



Gráfica 8. Distribución de los patrones observados en la espirometría.



Gráfica 9. Distribución de la población con compromiso de la vía aérea.

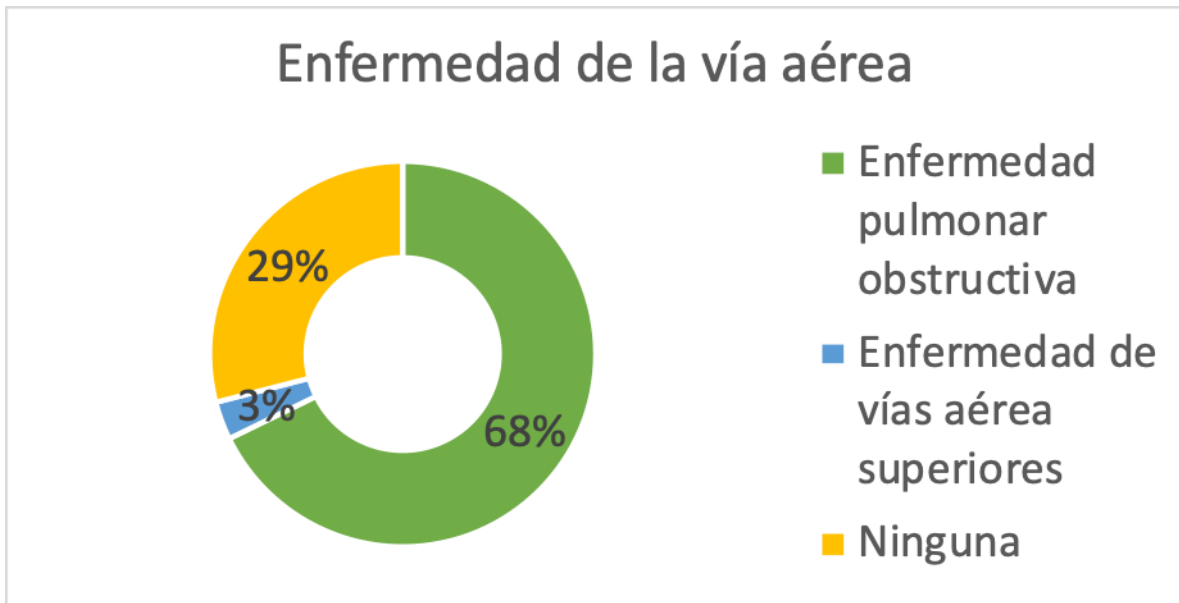


Tabla 7. Resultados de la Pletismografía.

Pletismografía	Frecuencia
Restricción	2 (6.5%)
Hiperinflación pulmonar	7 (22.6%)
Atrapamiento pulmonar	10 (32.3%)
Normal	2 (6.5%)
No se realizó	10 (32.3%)

Gráfica 10. Distribución de los resultados de la pletismografía.

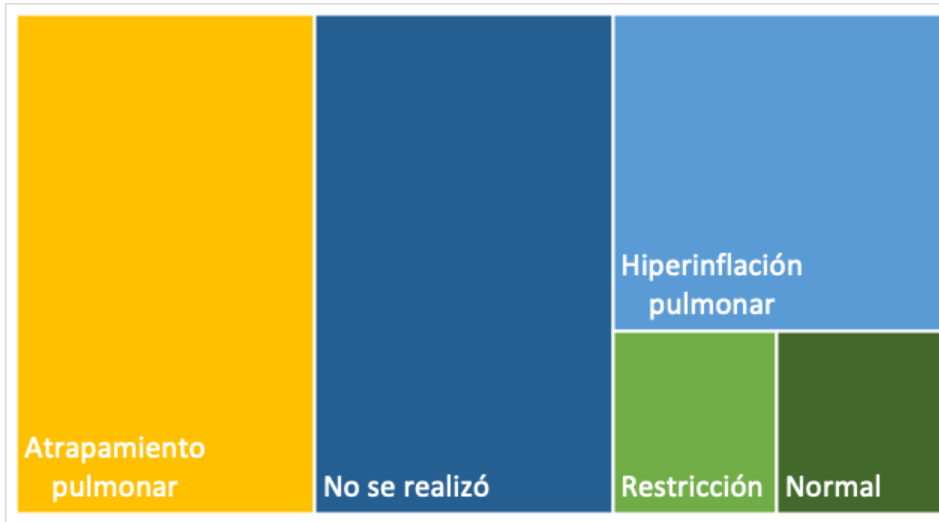
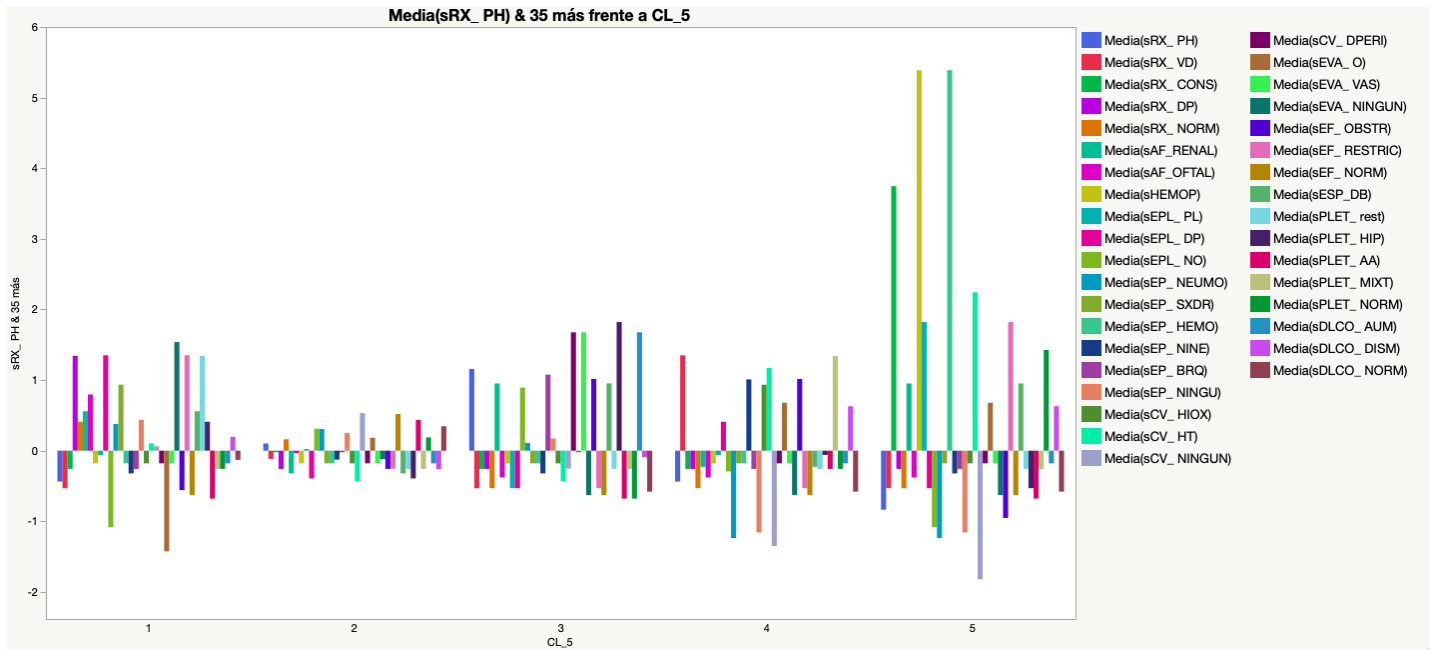


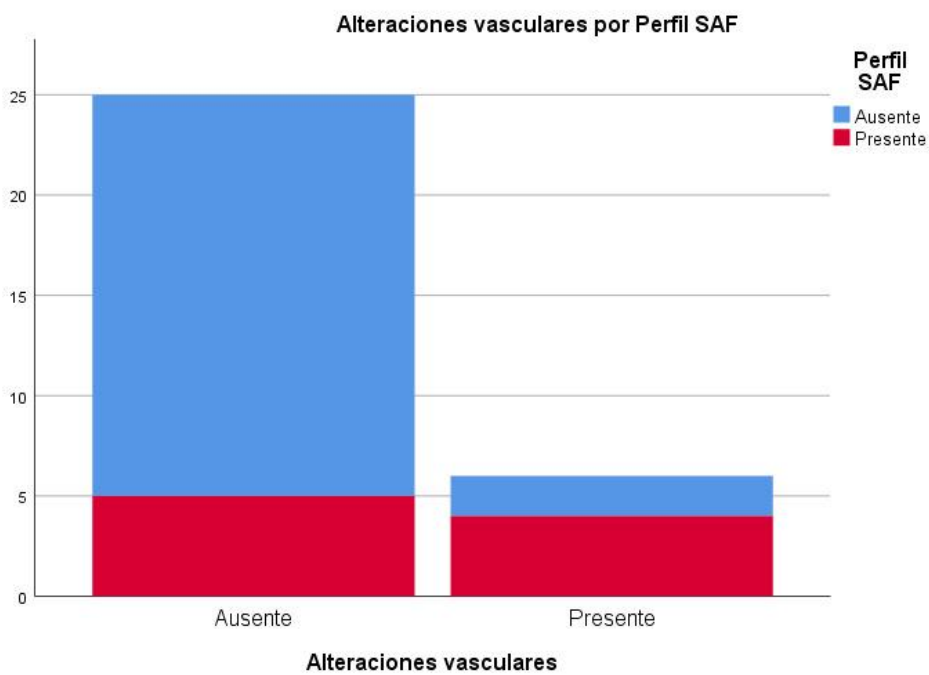
Tabla 8. Resultados de la prueba de DLCO.

DLCO	Frecuencia
Aumentada	1 (3.2%)
Disminuida	22 (71.0%)
Normal	8 (25.8%)

Gráfica 11. Agrupación de los datos demográficos con las variables del estudio.



Gráfica 12. Presencia de perfil SAF y complicaciones vasculares.



Gráfica 13. Relación entre la edad de valoración por Neumología y afección pleural.

