

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

---

---

**INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN  
“SALVADOR ZUBIRÁN”**

**INCIDENCIA Y FACTORES ASOCIADOS CON NEUMOPATÍA  
INTERSTICIAL E HIPERTENSIÓN PULMONAR EN LUPUS  
ERITEMATOSO GENERALIZADO DE RECIENTE DIAGNOSTICO.**

**T E S I S**

**QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:**

**ESPECIALISTA EN REUMATOLOGÍA**

**P R E S E N T A :**

**MIGUEL ANGEL ÁLVAREZ GUERRERO**

**DIRECTOR DE TESIS: DRA. JUANITA ROMERO DÍAZ**

**MÉXICO, D. F.**

**AGOSTO 2007**



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.

**INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN  
“SALVADOR ZUBIRÁN”**

**INCIDENCIA Y FACTORES ASOCIADOS CON NEUMOPATIA  
INTERSTICIAL E HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR EN LUPUS  
ERITEMATOSO GENERALIZADO DE RECIENTE DIAGNÓSTICO**

**T E S I S**

**QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:**

**ESPECIALISTA EN REUMATOLOGÍA**

**P R E S E N T A :**

**MIGUEL ÁNGEL ÁLVAREZ GUERRRERO**

**Dr. Luis Federico Uscanga Domínguez  
Director de Enseñanza**

**Dr. Jorge Alcocer Varela  
Investigador Titular y  
Profesor Titular del Curso  
de la Especialización en  
Reumatología**

**Dra. Juanita Romero Díaz  
Director de Tesis**

**MÉXICO, D. F.**

**AGOSTO DEL 2007**

## AGRADECIMIENTOS:

A mi esposa, Blanca Miriam por todo su amor, paciencia y ayuda incondicional.

A mis amores más grandes, Daniela, Miguel Ángel y Luis Fernando.

A mis padres y hermanos, por darme la vida y su apoyo en todo momento.

A la Dra. Juanita Romero, por su gran paciencia y todas sus enseñanzas y ser un modelo a seguir.

A mis maestros, todos y cada uno de los miembros del departamento de Inmunología y Reumatología del INCMNSZ.

Al motivo de ser de los médicos, a los pacientes, quienes padecen y buscan alivio y consuelo.



<b>ÍNDICE:</b>	<b>PÁGINA</b>
RESUMEN.....	6
INTRODUCCIÓN.....	7
JUSTIFICACIÓN.....	12
OBJETIVOS.....	12
HIPOTESIS.....	13
PACIENTES Y MÉTODOS.....	14
RESULTADOS.....	18
DISCUSIÓN.....	25
CONCLUSIONES.....	29
BIBLIOGRAFÍA.....	30
ANEXOS.....	34



## RESUMEN.

El Lupus Eritematoso Generalizado (LEG) es una enfermedad autoinmune inflamatoria, de etiología desconocida, con manifestaciones variables, capaz de afectar cualquier órgano o sistema.

La afección cardiopulmonar primaria en LEG se ha reportado en el 3 al 33% de acuerdo a diferentes series. El objetivo del presente trabajo fue conocer la incidencia y factores asociados con la presentación de neumopatía intersticial e hipertensión pulmonar en una cohorte de pacientes con LEG de reciente diagnóstico.

Se incluyeron 280 pacientes, de los cuales 78% fueron mujeres. Se siguieron por un periodo de 1,320 años-paciente. Veintiuno de ellos (8%) desarrollaron neumopatía grave. La tasa de incidencia encontrada de neumopatía grave definida como neumopatía intersticial y/o hipertensión arterial pulmonar, fue de 15.9/1000 años-paciente y se encontró que los factores asociados que se asocian con éstas complicaciones son el tabaquismo, vasculitis cutánea y una edad mayor al diagnóstico. No se encontraron otros factores clínicos o de laboratorio asociadas al desarrollo de ésta complicación, tampoco hubo asociación con el índice de actividad de la enfermedad ni con el índice de daño crónico.

Se concluye que en ésta cohorte de pacientes con LEG de reciente diagnóstico, la neumopatía grave tiene una incidencia del 8% y se encontraron como factores predictores de ésta complicación a la vasculitis cutánea y una edad mayor al diagnóstico.



## INTRODUCCIÓN.

El Lupus Eritematoso Generalizado (LEG) es una enfermedad autoinmune inflamatoria, de etiología desconocida, con manifestaciones y curso variables, afecta principalmente a mujeres y puede dañar cualquier órgano o sistema. Se caracteriza por periodos de remisiones y exacerbaciones. Los pacientes con LEG desarrollan distintas alteraciones inmunológicas, en particular, anticuerpos antinucleares, anticitoplasmicos y antifosfolipidos. Se han demostrado factores genéticos, inmunológicos, hormonales y del medio ambiente en su patogénesis. La prevalencia es de 1:1,000. Además del riesgo persistente de exacerbaciones de la enfermedad, más de la mitad de los pacientes desarrollan daño orgánico permanente<sup>1</sup>.

Es difícil predecir qué pacientes progresarán a una enfermedad multisistémica con mal pronóstico. En general, la morbilidad y mortalidad es mayor en pacientes con enfermedad multisistémica extensa y múltiples autoanticuerpos<sup>2</sup>.

La afección del aparato respiratorio en el LEG es relativamente frecuente. Entre el 40 % y 57 % de los pacientes con LEG tienen síntomas como disnea y poca tolerancia al ejercicio, estos síntomas pueden derivar de una disfunción pulmonar primaria, ser parte de una complicación infecciosa, o de un proceso de enfermedad en otro órgano, como la insuficiencia renal o cardíaca que pueden ocasionar edema agudo pulmonar. El LEG puede afectar la pleura, parénquima pulmonar y músculos respiratorios, todos ellos pueden contribuir a la disfunción respiratoria<sup>3</sup>.

En un estudio prospectivo europeo que incluyó 1,000 pacientes, la afección pulmonar en pacientes con LEG se identificó en sólo el 3 % al inicio de la enfermedad; y en el 7 % durante el periodo de observación <sup>4</sup>. En la cohorte latinoamericana GLADEL de 1,214 pacientes la afección pulmonar estaba presente en 4.6 % al inicio y en el 33.7 % (pleuritis en 22.1 %, neumonitis en 1.9 %, hemorragia pulmonar en el 1 %, embolismo en 1.2 %, hipertensión arterial pulmonar 1.4 % y otras en 6.1 %) durante un periodo de seguimiento de 20 meses <sup>5</sup>.

Las enfermedades pulmonares parenquimatosas difusas (EPPD), como actualmente se denomina a las enfermedades pulmonares intersticiales, son menos frecuentes en el LEG que en otras enfermedades del tejido conectivo (ETC). La neumonitis intersticial crónica complica al LEG en el 3-13 % de los pacientes de acuerdo a estudios reportados en la década de los 70's. La presentación asintomática es frecuente y se ha reportado hasta en dos tercios de los pacientes con LEG en algunos estudios <sup>6</sup>. Se han reportado alteraciones radiográficas compatibles con neumopatía intersticial con prevalencia de 6-24 % en pacientes con LEG. Bankier y cols realizaron un estudio prospectivo de 48 pacientes con LEG y encontraron que de 45 pacientes con radiografía de tórax normal, 17 (38 %) tenían cambios tomográficos compatibles con neumopatía intersticial y la extensión de la enfermedad correlacionó significativamente con la duración de la enfermedad ( $r = 0.93$ ), con la disminución en la capacidad de difusión de monóxido de carbono ( $r = 0.8$ ) y con la relación VEF1/CVF ( $r = 0.77$ ) <sup>7</sup>.

Las características histológicas de la neumopatía intersticial en pacientes con LEG no son específicas e incluyen grados variables de infiltrados inflamatorios crónicos, hiperplasia linfoide peribronquial, fibrosis intersticial e hiperplasia de neumocitos tipo II <sup>8</sup>. Las manifestaciones clínicas y serológicas no correlacionan con la naturaleza o extensión de las alteraciones funcionales pulmonares. Algunos autores sugirieron una correlación de neumonitis lúpica aguda y anticuerpos anti SSA, sin embargo otros autores no encontraron correlación significativa entre alteraciones serológicas (anti SSA, anti SSB, anti Sm) y pruebas de función pulmonar <sup>9, 10</sup>.

La hipertensión arterial pulmonar (HAP) en pacientes con LEG es una manifestación frecuente y grave, con prevalencia de 9 % a 14 %, sin embargo no se ha reportado cuanto tiempo después del inicio de la enfermedad desarrollan ésta manifestación. La resultante mortalidad global a dos años en pacientes con LEG y HAP es de más del 50 % <sup>8</sup>. De hecho, varios estudios demuestran que el pobre pronóstico en pacientes con HAP puede atribuirse a insuficiencia cardiaca derecha. Afortunadamente, avances recientes en el tratamiento de la HAP, incluyendo terapia de infusión de iloprost, antagonistas de endotelina y el sildenafil, han mejorado el pronóstico de la enfermedad <sup>11</sup>.

Se han postulado varios mecanismos potenciales para el desarrollo de HAP en pacientes con LEG e incluyen: 1) enfermedad pulmonar intersticial; 2) vasculitis pulmonar, con trombosis arteriolar pulmonar in situ, ó embolismo pulmonar, y 3) vasoconstricción generalizada. Además, algunos estudios han encontrado una asociación entre anticuerpos

anticardiolipina y HAP en pacientes con LEG, y otros investigadores han encontrado relación entre el fenómeno de Raynaud y HAP.<sup>11</sup>

Un estudio reciente demostró que 20 (50 %) de 40 pacientes con LEG tenían HAP usando un nuevo método de ecocardiograma doppler denominado DTI (doppler tissue imaging), los pacientes con LEG y HAP tenían mayor edad, duración de la enfermedad mayor y un porcentaje mayor de fenómeno de Raynaud que los pacientes sin HAP, y como era esperable tuvieron una distancia más corta en la prueba de caminata de 6 minutos en comparación con pacientes con LEG sin HAP.<sup>12</sup>

Como ya se mencionó, la prevalencia de neumopatía intersticial e hipertensión arterial pulmonar es mayor en otras enfermedades del tejido conectivo, como en el caso de la esclerodermia, donde se ha reportado una prevalencia de hipertensión arterial pulmonar del 12% cuando se incluye pacientes con neumopatía intersticial y de 7.85% cuando se limita el análisis a los pacientes sólo con HAP, usando cateterismo cardiaco como método diagnóstico. Otros investigadores reportan una prevalencia de HAP de 13.3%, diagnosticada mediante ecocardiograma. Además, tienen peor pronóstico que los pacientes con hipertensión arterial pulmonar idiopática (HAPI).<sup>13</sup>

Se ha demostrado que los pacientes con hipertensión arterial pulmonar asociada a enfermedades del tejido conectivo tienen peor pronóstico que aquellos con hipertensión arterial pulmonar de otro origen. Recientemente, se publicó un artículo que incluyó pacientes con hipertensión arterial pulmonar idiopática y se les comparó con pacientes con el mismo diagnóstico asociado a esclerodermia, se encontró que los pacientes con HAP

asociada a escleroderma tuvieron una supervivencia de 87.8 % al año y 48.9 % a los 3 años comparada con supervivencia de 95.1 % al año y 83.6 % al año y 3 años respectivamente de los pacientes con HAP idiopática, a pesar de tener menor gravedad de la hipertensión pulmonar en el ecocardiograma y resultados similares en la función ventricular izquierda; otros predictores de mal pronóstico fueron la edad mayor, derrame pericárdico y un menor porcentaje de la capacidad de difusión de monóxido de carbono (DLCO) <sup>13</sup>.

Se sabe que en nuestra población, la edad de presentación de los pacientes con LEG es menor que lo reportado en otras poblaciones y no se han descrito trabajos en pacientes con LEG y HAP que evalúen los factores pronósticos.



## **JUSTIFICACIÓN.**

Siendo la hipertensión pulmonar y la neumopatía intersticial complicaciones graves de los pacientes con lupus eritematoso generalizado, conocer la incidencia, momento de presentación, características clínicas y pronóstico de este grupo de pacientes será de gran utilidad en su evaluación y tratamiento.

## **OBJETIVOS.**

**General.** Determinar la incidencia, sobrevida, características clínicas y pronóstico en pacientes con lupus eritematoso generalizado de reciente diagnóstico que desarrollaron neumopatía intersticial e hipertensión arterial pulmonar.

### **Específicos.**

1. Determinar la incidencia de neumopatía grave (neumopatía intersticial e hipertensión pulmonar) en pacientes con LEG de reciente diagnóstico.
2. Identificar las características clínicas y serológicas de los pacientes con LEG que desarrollan neumopatía grave.
3. Identificar la clase funcional de acuerdo a la Organización Mundial de la Salud (OMS) al momento del diagnóstico de neumopatía grave.
4. Describir el tratamiento instituido para el control de la neumopatía grave.
5. Determinar la sobrevida de pacientes con neumopatía grave en LEG.



## **HIPÓTESIS.**

Ho. La incidencia en pacientes con LEG y neumopatía grave es similar al reportado en otras enfermedades reumáticas.

Ha. La incidencia en pacientes con LEG y neumopatía grave es menor y mejor, respectivamente, al reportado en otras enfermedades reumáticas.

## **PACIENTES Y MÉTODOS.**

**Diseño.** Cohorte retrospectiva

### **Selección de pacientes.**

A partir del registro del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ) se identificaron a todos los pacientes con el diagnóstico de lupus eritematoso generalizado de reciente diagnóstico ( $\leq 1$  año).

Empleando un formato estandarizado se obtuvo información sobre características demográficas, características de la enfermedad: actividad (SLEDAI basal, en cada una de las visitas a Reumatología y al momento del diagnóstico de neumopatía grave), daño crónico modificado (SLICC-SDI, se excluyó la variable de daño cardiopulmonar), serología, características clínicas al diagnóstico de neumopatía grave, tratamiento instituido y desenlace.

### **Definiciones.**

**Neumopatía grave.** Se consideró neumopatía grave (NG) cuando se diagnosticó neumopatía intersticial y/o hipertensión arterial pulmonar de acuerdo a las definiciones para cada una de ellas que incluyen manifestaciones clínicas y el apoyo de estudios de gabinete. No se consideraron otras manifestaciones que afectan el aparato cardiorrespiratorio como la serositis, hemorragia pulmonar o afección secundaria como edema agudo pulmonar.

**Neumopatía intersticial (NI).** Se definió como neumopatía intersticial cuando se presentaron las características clínicas compatibles (disnea, tos seca y estertores crepitantes) más el apoyo de dos o más de los siguientes estudios de gabinete: radiografía de tórax, tomografía de alta resolución de tórax, un patrón restrictivo en la espirometría, capacidad de difusión de monóxido de carbono o estudio histopatológico.

**Hipertensión arterial pulmonar (HAP).** Se definió hipertensión arterial pulmonar cuando se presentaron las características clínicas compatibles más el apoyo de un ecocardiograma y/o cateterismo cardiaco. Actualmente la HAP se define como una presión media de la arteria pulmonar de  $> 25$  mm Hg en reposo o  $> 30$  mm Hg con ejercicio<sup>14</sup>.

### **Seguimiento.**

Se consideró a partir del diagnóstico del diagnóstico de LEG ( $t_0$ ) hasta el desarrollo de neumopatía grave, la última visita al Instituto, fin del periodo de estudio (enero-2007) o la muerte ( $t_f$ ).

En aquellos pacientes que dejaron de acudir por un año o más se registró la última visita regular a la consulta de reumatología y se dio por terminado el seguimiento.

### **Variable de desenlace.**

Se consideró como principal variable de desenlace el desarrollo de neumopatía grave.

### **Criterios de inclusión.**

1. Se incluyeron a aquellos pacientes que reunieron los criterios para el diagnóstico de LEG de acuerdo a los criterios del Colegio Americano de Reumatología (ACR) (anexo I).
2. Se incluyeron sólo a pacientes con LEG de reciente diagnóstico ( $\leq$  1 año)

### **Criterios de exclusión.**

1. Se excluyeron los pacientes con los siguientes síndromes de sobreposición:
  - Lupus eritematoso generalizado + escleroderma
  - Lupus Eritematoso generalizado + miopatía inflamatoria
2. Se excluyeron a aquellos pacientes con neumopatía grave de otra etiología:
  - Causas infecciosas (Ej. Por virus HIV)
  - Neumopatía secundaria al uso de metotrexate de acuerdo a los criterios de

Alarcón (anexo II).

Exposición a fármacos inductores de anorexia, anfetaminas y cocaína.

Apnea obstructiva del sueño grave

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

Hipertensión portal.

3. Para el grupo de HAP, se excluyeron a los pacientes que tuvieron en las pruebas de función pulmonar una capacidad pulmonar total (CPT) de  $< 60\%$  del predicho.

### **Análisis estadístico.**

Se empleó t de student o U-Mann Whitney para variables cuantitativas, Chi-cuadrada o prueba exacta de Fisher para variables categóricas.

Se utilizaron riesgos proporcionales de Cox para identificar las variables predictoras para el desarrollo de neumopatía grave y curvas de Kaplan-Meier para determinar sobrevida<sup>15</sup>.



## **RESULTADOS.**

### **Características demográficas del grupo de pacientes estudiados.**

Se incluyeron un total de 280 pacientes con diagnóstico de lupus eritematoso generalizado (LEG) de inicio reciente, de ellos hubo un total de 62 pacientes del sexo masculino (22%) y 218 pacientes del sexo femenino (78%).

### **Incidencia de neumopatía grave.**

Todos los pacientes fueron seguidos por un periodo de 1,320 años-paciente. De los 280 pacientes, se identificaron 21(8%) (IC95% 0.049 – 0.111) que desarrollaron neumopatía grave (neumopatía intersticial ó hipertensión arterial pulmonar). La tasa de incidencia de NG fue de 15.9/1000 años-paciente. De ellos, 14 (67%) fueron pacientes del sexo femenino, tenían un promedio de escolaridad de 11.5 años, 8 pacientes tenían tabaquismo y la edad al diagnóstico de la neumopatía grave fue de 35.7 años en promedio. Cuando se compararon las características demográficas de los pacientes con neumopatía grave con aquellos pacientes sin neumopatía grave se encontró que los primeros tenían una mayor frecuencia de tabaquismo (38%) que los pacientes que no desarrollaron neumopatía (19%) ( $p=0.05$ ) y que la edad de los pacientes con neumopatía grave era mayor (35.7 años vs 27.9 años) ( $p=0.0002$ ), no se encontraron diferencias significativas en el resto de las variables demográficas (Tabla 1).

Tabla 1. Comparación de pacientes con LEG y NG vs pacientes con LEG sin NG.

	LEG sin NG n = 259	LEG con NG n = 21	p
Género femenino, <i>n (%)</i>	204 (79)	14 (67)	0.27
Escolaridad años, $\bar{x} \pm DE$	12.1 $\pm$ 3.7	11.5 $\pm$ 7.5	0.76
Índice de masa corporal (IMC)	23.2 $\pm$ 4.1	23.4 $\pm$ 3.9	0.74
Tabaquismo, <i>n (%)</i>	50 (19)	8 (38)	0.05
Edad al diagnóstico de la NG, <i>años</i>	27.9 $\pm$ 10.1	35 $\pm$ 9.6	0.0002

### **Variables clínicas y de laboratorio asociadas a neumopatía grave.**

Cuando se compararon las características clínicas y de laboratorio para lupus eritematoso generalizado (criterios de clasificación del ACR) entre ambos grupos, es decir, aquellos que desarrollaron neumopatía grave y los que no la desarrollaron, se encontró como diferencia significativa la presencia de serositis con mayor frecuencia en el grupo que desarrollo NG (57% vs 31%,  $p = 0.03$ ) (Tabla 2).



Tabla 2. Diferencias en criterios del ACR entre pacientes con LEG y NG y pacientes con LEG sin NG.

	LEG sin NG (n = 259)	LEG con NG (n = 21)	p
Eritema malar, <i>n (%)</i>	148 (57)	11 (52)	0.82
Lupus discoide	21 (8)	1 (5)	1.0
Fotosensibilidad	91 (35)	8 (38)	0.82
Úlceras orales	157 (61)	11 (52)	0.49
Artritis	241 (93)	18 (86)	0.20
Serositis	81 (31)	12 (57)	0.03
Daño renal	157 (61)	12 (57)	0.82
Daño neurológico	36 (14)	3 (14)	1.0
Alteraciones inmunológicas	241 (93)	21 (100)	0.38
Alteraciones hematológicas	187 (72)	16 (76)	1.0
Anticuerpos antinucleares	250 (97)	21 (100)	1.0

Cuando se analizaron otras variables como la presencia de anticuerpos y síndrome antifosfolípidos, tromboembolia pulmonar, fenómeno de Raynaud y vasculitis cutánea y se compararon los pacientes con neumopatía grave con aquellos que no la desarrollaron, sólo se encontró diferencia significativa con la presencia de vasculitis cutánea, presente en el 29% de los pacientes con neumopatía vs 8% en los pacientes sin neumopatía ( $p=0.009$ ) (tabla 3).

Tabla 3. Manifestaciones trombogénicas y alteraciones vasculares.

	LEG sin NG (n = 259)	LEG con NG (n = 21)	p
SAF <i>n (%)</i>	23 (9)	2 (10)	1.0
ACL	63 (24)	6 (29)	0.61
A-β2GPI	64 (25)	6 (29)	0.79
TEP	5 (2)	1 (5)	0.38
Fenómeno de Raynaud	48 (19)	7 (33)	0.15
Vasculitis cutánea	21 (8)	6 (29)	0.009

### Índices de actividad y cronicidad en pacientes con LEG y NG.

Cuando se evaluó el índice de actividad de la enfermedad, determinado mediante SLEDAI, se encontró que a nivel basal no hay diferencias significativas en el grado de actividad entre los pacientes que desarrollan neumopatía grave y aquellos pacientes que no la desarrollan. El índice de actividad al momento del diagnóstico en los pacientes que desarrollaron neumopatía grave es significativamente mayor ( $6.4 \pm 4.7$  vs  $2.2 \pm 3.1$ ,  $p < 0.0001$ ). No se encontraron diferencias significativas en el grado de daño crónico determinado por SLICC modificado en pacientes con LEG y NG y pacientes con LEG sin NG. (tabla 4).

Tabla 4. Actividad de la enfermedad y daño crónico modificado.

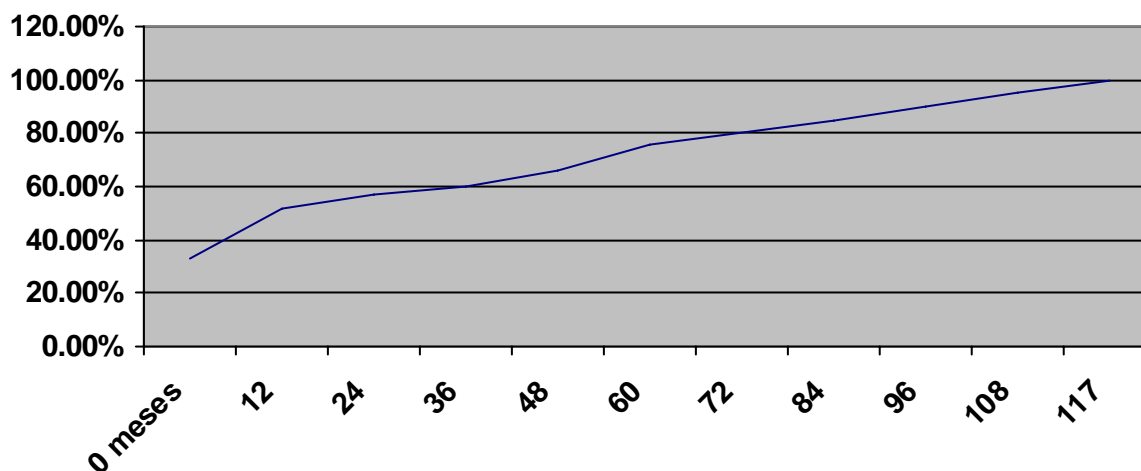
	LEG sin NG	LEG con NG	p
SLEDAI Basal	8.3 $\pm$ 4.7	8.8 $\pm$ 4.9	0.62
Área bajo la curva (AUC)	108.2 $\pm$ 125.4	128.0 $\pm$ 137.8	0.52
SLEDAI Final	2.2 $\pm$ 3.1	6.4 $\pm$ 4.7	<0.0001
SLICC basal	0.14 $\pm$ 0.7	0.09 $\pm$ 0.6	0.82
SLICC final	0.67 $\pm$ 1.2	0.66 $\pm$ 1.1	0.82

De los 21 pacientes que desarrollaron neumopatía grave, 10 tuvieron neumopatía intersticial (48%), 11 pacientes desarrollaron hipertensión arterial pulmonar (52%) y de ellos sólo un paciente tenía ambos diagnósticos.

#### **Tiempo transcurrido entre el diagnóstico de LEG y la NG.**

El tiempo entre el diagnóstico de LEG y el diagnóstico de neumopatía grave fue de 17.47 meses en promedio, con intervalo de 0 a 117.6 meses, con mediana de 2 meses. De forma interesante se encontró que el 33% de los pacientes tenían la neumopatía grave al momento del diagnóstico de LEG y que el 90% de los pacientes que tuvieron neumopatía grave, la desarrollaron en un periodo de 46 meses después del diagnóstico de LEG (figura 1).

Figura 1. Tiempo transcurrido entre el diagnóstico del LEG y el diagnóstico de NG.



#### **Manifestaciones clínicas de los pacientes con LEG y NG.**

De los pacientes con LEG y NG, los 10 (100%) pacientes con neumopatía intersticial tuvieron disnea y estertores crepitantes como manifestaciones clínicas predominantes, y el apoyo diagnóstico fue mediante radiografía de tórax en todos los casos y con tomografía de alta resolución en cuatro de ellos, ningún paciente tenía pruebas de función respiratoria, DLCO ni biopsia pulmonar.

De los pacientes con LEG e hipertensión arterial pulmonar, un paciente estaba en clase funcional I de la OMS y 10 pacientes en clase funcional II, el método diagnóstico más frecuentemente utilizado fue el ecocardiograma doppler trans-torácico en los 11 casos, en ningún caso se realizó cateterismo cardiaco derecho ni pruebas de función respiratoria. De acuerdo al ecocardiograma, el promedio de presión sistólica de la arteria pulmonar (PSAP)

fue de 60.7 +- 13.2 mmHg, con intervalo de 43 a 80 mmHg, el promedio del diámetro diastólico del ventrículo derecho (DDVD) fue de 23.7 +- 13.7 mm con intervalo de 11 a 49 mm, el promedio del diámetro diastólico del ventrículo izquierdo (DDVI) fue de 44.2 ± 5.2 mm con mediana de 42 mm y el promedio de fracción de eyección del ventrículo izquierdo fue de 57.5 ± 10.6%, con intervalo de 30 a 66% y mediana de 60%. Sólo en 2 pacientes se demostró derrame pericárdico y éste fue de cantidad moderada sin repercusión hemodinámica, en ningún caso se detectaron vegetaciones o trombos.

**Riesgo de NG a través del curso de la enfermedad. Análisis multivariado.**

Mediante análisis con riesgos proporcionales de Cox, se encontró que las variables capaces de predecir el desarrollo de neumopatía grave en éste grupo de pacientes con lupus fueron la presencia de serositis, una edad mayor al diagnóstico de la enfermedad y la vasculitis cutánea (tabla 5)

Tabla 5. Variables predictoras del desarrollo de NG.

Variable	HR	(IC 95%)	p
Serositis	2.46	1.04 – 5.85	0.04
Edad al diagnóstico	1.04	1.01 – 1.07	0.01
Vasculitis cutánea	3.26	1.25 – 8.7	0.02

## **DISCUSIÓN.**

Las manifestaciones cardiopulmonares en pacientes con lupus eritematoso generalizado se presentan con frecuencia y pueden estar asociadas directamente a la enfermedad o bien ser consecuencia de daño a otros órganos o sistemas. Como sucede con otras alteraciones propias del LEG, las manifestaciones cardiopulmonares son diversas y con desenlace variable, con incidencia relativamente alta. Sin embargo, se considera que las manifestaciones de éste tipo en general no son tan graves y de buen pronóstico cuando se diagnostican de manera oportuna y se instituye un tratamiento adecuado.

En el presente trabajo, estudiamos una cohorte de pacientes con lupus eritematoso generalizado de reciente diagnóstico, definido como < de 1 año de evolución, a partir del diagnóstico, el objetivo principal fue conocer la incidencia de neumopatía grave. Consideramos como neumopatía grave a dos manifestaciones, una de ellas la neumopatía intersticial, debido a que es una complicación asociada al LEG que afecta al parénquima pulmonar de manera directa, la otra manifestación es la hipertensión arterial pulmonar, una complicación frecuente y grave en éste grupo de pacientes.

Encontramos que la incidencia de neumopatía grave en nuestra cohorte fue de 8%, aproximadamente la mitad con neumopatía intersticial y un poco más del 50% de ellos tuvieron hipertensión arterial pulmonar. De manera similar, en un estudio europeo se reportó que el 3% de los pacientes con LEG tenían neumopatía al inicio y se elevó al 7% durante el periodo de seguimiento, ésta cohorte incluye 1,000 pacientes de distintos centros

Europeos que reportan esta información a través de un registro computarizado. Por otro lado, en el estudio latinoamericano GLADEL, que incluye 1,214 pacientes se reporta neumopatía en el 4.6% al inicio y se eleva al 33.7% durante un periodo de seguimiento de 20 meses, sin embargo la mayoría de las manifestaciones reportadas son pleuritis y sólo se reporta que 1.4% tenía el diagnóstico de hipertensión arterial pulmonar y no se especifica que porcentaje de pacientes desarrolla neumopatía intersticial. Otros reportan pequeñas series de pacientes prevalentes con diferencias en la incidencia dependiendo de los métodos de diagnóstico, como el estudio descriptivo de Eisenberg y colegas en el que reportan 18 pacientes con LEG y neumopatía intersticial, a cuatro de ellos les realizaron biopsia pulmonar que demostró fibrosis pulmonar no específica<sup>16</sup>, debido al diseño del trabajo no se logran establecer asociaciones entre la enfermedad de base y el desarrollo y la neumopatía.

En el presente trabajo, resulta interesante que las manifestaciones que consideramos como neumopatía grave se presentan en un periodo relativamente corto desde que se realiza el diagnóstico de LEG, de hecho un tercio de éstos pacientes tienen una de éstas dos manifestaciones al inicio y el 90% las presentó dentro de los primeros cinco años del diagnóstico de LEG. Otros autores, en trabajos con casos prevalentes de LEG no reportan el tiempo transcurrido entre el diagnóstico de LEG y el desarrollo de LEG o bien éste tiempo es muy variable desde 3 a 23 años<sup>16,17</sup>. La prevalencia reportada de neumopatía intersticial también depende del método diagnóstico utilizado, como lo muestran Bankier y colegas, que reportan que de 45 pacientes con radiografía de tórax normal, 17 (38%) tenían hallazgos tomográficos compatibles 7, en nuestro trabajo el diagnóstico se realizó en la mayoría de los casos mediante datos clínicos y radiografía de tórax convencional y sólo en

cuatro pacientes se realizó tomografía de alta resolución, la cual se considera actualmente la herramienta de apoyo diagnóstico con mayor sensibilidad<sup>18</sup>. Es posible, de acuerdo a ello que el diagnóstico de neumopatía se incremente si se utiliza de forma regular métodos más sensibles.

Encontramos que de las manifestaciones clínicas que fueron predictoras del desarrollo de neumopatía grave, está la vasculitis cutánea, serositis y la edad de los pacientes mayor. Ninguna variable de laboratorio resultó predictora de NG. Otros autores han reportado algunos marcadores séricos, como auto-anticuerpos y manifestaciones clínicas como el fenómeno de Raynaud, asociadas al desarrollo de éstas alteraciones cardiopulmonares<sup>9</sup>, éste nuestro estudio se encontró diferencia significativa entre la presencia de vasculitis cutánea, siendo mayor en los pacientes con LEG y NG, lo cual no se ha reportado previamente, otras variables predictoras del desarrollo de NG fueron la presencia de serositis y una edad mayor al diagnóstico.

Se observó una relación entre un mayor grado de actividad de la enfermedad y la aparición de neumopatía intersticial o hipertensión arterial pulmonar, como otros autores han reportado<sup>17</sup>.

Con respecto al desarrollo de hipertensión arterial pulmonar en pacientes con LEG, se han reportado prevalencias de 0.5 a 9.3%<sup>19,20</sup>. Algunos autores han reportado como factores de riesgo para el desarrollo de HAP en pacientes con LEG, una enfermedad más activa, fenómeno de Raynaud, positividad del factor reumatoide y un incremento en los niveles de endotelina 1<sup>21</sup>; en nuestro trabajo no encontramos asociación significativa con el fenómeno



de Raynaud, y en ningún caso hay determinación de factor reumatoide ni de niveles de endotelina 1, sin embargo si encontramos mayor actividad de la enfermedad y como factores predictores encontramos a la presencia de vasculitis cutánea, hallazgo no reportado antes y es posible que haya relación con marcadores séricos de daño endotelial, aunque para investigarlo se requerirá de otros estudios con diseño prospectivo.

Las limitaciones del estudio son el diseño retrospectivo y el relativo pequeño numero de pacientes reportado.

Una de las fortalezas de este trabajo es que nos permitió conocer la incidencia de dos manifestaciones cardiopulmonares graves en nuestra cohorte incipiente de pacientes con LEG, con un periodo de seguimiento de 1,320 años/paciente, y estos resultados permitirán dar seguimiento longitudinal a éste grupo de pacientes y hacer modificaciones importantes en el uso de métodos de diagnóstico y de seguimiento.



## **CONCLUSIONES.**

La incidencia de neumopatía grave en nuestra cohorte de pacientes con LEG de reciente diagnóstico es del 8%. La tasa de incidencia es de 15.9/1000 años-paciente.

Se encontraron manifestaciones clínicas como la serositis, vasculitis cutánea, tabaquismo y edad mayor al diagnóstico como factores de riesgo para el desarrollo de la NG.

La presencia de NG en éste estudio está asociada al grado de actividad y la mayoría de los pacientes tuvieron éstas manifestaciones cardiopulmonares en un periodo corto, después de realizado el diagnóstico de LEG.

## BIBLIOGRAFÍA.

- 1.- Gladman DD, Urowitz MB, Esdaile JM, et al. Guidelines for referral and management of systemic lupus erythematosus in adults. *Arthritis Rheum*, 1999;42:1785-96.
- 2.- D´Cruz DP. Systemic lupus erythematosus. *BMJ*, 2006;332:890-94.
- 3.- Lalani TA, Kanne JP, Hatfield GA and Chen P. Imaging findings in systemic lupus erythematosus. *Radiographics*, 2004;24:1069-86.
- 4.- Cervera R, Khamashta MA, Font J, et al. Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 10-year period. *Medicine*, 2003;82:299-308.
- 5.- Pons-Estel BA, Catoggio LJ, Cardiel MH, et al. The GLADEL multinational latin American prospective inception cohort of 1,214 patients with systemic lupus erythematosus. *Medicine*, 2004; 83:1-17.
- 6.- Keane MP, Lynch JP. Pleuropulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus. 2000;55:159-166.
- 7.- Bankier AA, Kiener HP, Wiesmayr MN, et al. Discrete lung involvement in systemic lupus erythematosus: CT assessment. *Radiology*. 1995;196:835-40.

- 8.- Orens JB, Martinez FJ, Lynch JP III. Pleuropulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am.* 1994;20:159-93.
- 9.- Hedgpeth MT, Boulware DW. Interstitial pneumonitis in antinuclear antibody-negative systemic lupus erythematosus: a new clinical manifestations and possible association with anti-Ro (SS-A) antibodies. *Arthritis Rheum.* 1988;31:545-8.
- 10.- Andonopoulos AP, Constantopoulos SH, Galanopoulou V et al. Pulmonary function of nonsmoking patients with systemic lupus erythematosus. *Chest.* 1988;94:312-5.
- 11.- Asherson RA, Higenbottam TW, Dinh Xuan AT, et al. Pulmonary hypertension in lupus clinic: experience with twenty-four patients. *J Rheumatol* 1990;17:1992-8.
- 12.- Pei-Lang G, Wen-Chin W, Shu-Hsin Y et al. Right heart function in systemic lupus erythematosus : insights from myocardial doppler tissue imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2006;19:441-449.
- 13.- Fisher MR, Mathai SC, Champion HC, Girgis RE, Houston-Harris T, Hummers L, Krishnan JA, Wigley, Hassoun PM. Clinical differences between idiopathic and scleroderma-related pulmonary hypertension. *Arthritis Rheum.* 2006; 54:3043-3050.
- 14.- Magliano M, Isenberg DA, and Hillson J. Pulmonary Hypertension in Autoimmune Rheumatic Diseases. Where Are We Now?. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 1997-2009.

- 15.- Matthews JNS, Altman DG, Campbell MJ, Royston P. Analysis of serial measurements in medical research. *BMJ* 1990; 300: 230-235.
- 16.- Eisenberg H, Dubois EL, Russell PS, and Balchum OJ. Diffuse Interstitial Lung Disease in Systemic Lupus Erythematosus. *Annals of Internal Medicine* 1973; 79: 37-45.
- 17.- Lamblin C, Bergoin C, Saelens T, and Wallaert B. Interstitial lung diseases in collagen vascular diseases. *Eur Respir J* 2001; 18: 69s-80s.
- 18.- King T. Clinical Advances in the Diagnosis and Therapy of the Interstitial Lung Diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 268-279.
- 19.- Li EK, Tam LS. Pulmonary hypertension in systemic lupus erythematosus: clinical associations and survival in 18 patients. *J Rheumatol* 1999; 26: 1923-9.
- 20.- Badui E, García-Rubí D, Robles E, Jimenez J, Juan L, Deleze M, et al. Cardiovascular manifestations in systemic lupus erythematosus: a prospective study of 100 patients. *Angiology* 1985; 36: 431-41.
- 21.- Jie-Yan S, Shun Le C, Yi-Xian W, Ru-Gli T, Yue-Ying G, Chung-De B, et al. Pulmonary hypertension in Systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int* 1999; 18: 147-51.

22.- Mateo-Soria L. Toxicidad pulmonar inducida por metotrexato. *Sem Fund Esp Reumatol* 2005; 6: 176-82.

23.- Tan EM, et al: The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 25:1271-1277, 1992.

24.- Alarcón GS, Kremer JM, Macaluso M, Weinblatt ME, Cannon GW, Palmer WR, et al. Risk factors for methotrexate-induced lung injury in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med* 1997; 127: 356-64.

25.- LaRaia AV, Waxman AB. Pulmonary Arterial Hypertension: Evaluation and Management. *Southern Med J* 2007; 100: 393-99.

26.- Kim M. Statistical Methods in *Arthritis & Rheumatism*. Current Trends. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 3741-3749.

## **ANEXOS.**

### **Anexo I.**

#### **Criterios de Clasificación del ACR de LEG:**

**Eritema malar:** Eritema fijo, plano ó elevado, sobre las eminencias malares, que respetan los surcos nasolabiales.

**Eritema discoide:** Placas eritematosas elevadas, con escamas queratósicas adhesivas y taponamiento de los folículos en algunas lesiones antiguas se producen cicatrices atróficas.

**Fotosensibilidad:** Exantema cutáneo a causa de reacción anormal a la luz; se descubre en el interrogatorio o por observación física.

**Úlceras orales:** Úlceras bucales ó nasofaríngeas, comunmente indoloras; son observadas por el médico.

**Artrítis:** Artritis no erosiva que afecta a dos o más articulaciones periféricas; se caracteriza por hipersensibilidad, hinchazón ó derrame.

**Serosítis:** a) Pleuritis: antecedentes claros de dolor pleurítico, ó frote escuchado por el médico o signos de derrame pleural o  
b) Pericarditis comprobada por electrocardiografía, ruido por frote o signos de derrame pericárdico.

**Trastorno renal:** a) Proteinuria persistente > 0.5 g/día o > 3+ si no se realiza cuantificación o  
b) Cilindros celulares (de eritrocitos, de hemoglobina, granulares, tubulares o mixtos).

**Trastorno neurológico:** a) Convulsiones sin fármacos que las causen ni trastornos metabólicos conocidos, como uremia, cetoacidosis o desequilibrios electrolíticos o  
b) Psicosis sin fármacos que las causen ni trastornos metabólicos conocidos, como uremia, ceto-acidosis o desequilibrios electrolíticos.

**Trastorno hemático:** a) Anemia hemolítica con reticulocitosis o  
b) Leucopenia total < 4000/mcl en dos o más ocasiones o  
c) Linfopenia < 1500/mcl en dos o más ocasiones o  
d) Trombocitopenia <100,000/mcl sin fármacos que la causen.

**Trastornos inmunitarios:** a) Anti-DNA: concentración anormal de anticuerpos contra DNA nativo o  
b) Anti-Sm: anticuerpos contra antígenos nucleares Sm o  
c) Anticuerpos anti-fosfolípidos basados en: 1) Un nivel sérico anormal de anti-cardiolipinas IgG o IgM; 2) Una prueba positiva para anti-coagulante lupico ó 3) Un resultado falso positivo en la prueba de VDRL.

**Anticuerpos antinucleares:** Títulos anormales de anticuerpos antinucleares dterminados por inmunofluorescencia u otro análisis equivalente, en cualquier momento y sabiendo que no se administraron previamente medicamentos que tienen relación conocida con "lupus farmacoinducido".

Adaptado de Tan EM, et al: The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 25:1271-1277, 1992.



## Anexo II. Neumonitis intersticial de acuerdo a los criterios de Alarcón.

### Criterios mayores:

1. Neumonitis por hipersensibilidad por histopatología, sin evidencia de organismos patógenos.
2. Infiltrados radiológicos intersticiales o alveolares.
3. Hemocultivos y cultivo de esputo negativos.

### Criterios menores.

1. Disnea de menos de 8 meses de evolución.
2. Tos seca.
3. Saturación basal de O<sub>2</sub> < 90%.
4. DLCO < 70% del teórico.
5. Leucocitos < 15,000/mm<sup>3</sup>.

Alarcón GS, Kremer JM, Macaluso M, Weinblatt ME, Cannon GW, Palmer WR, et al. Risk factors for methotrexate-induced lung injury in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med* 1997; 127: 356-64.

### Anexo III.

Clasificación del estado funcional de acuerdo a la Organización Mundial de la Salud para pacientes con Hipertensión Arterial Pulmonar (HAP).

Clases funcionales:

I: Síntomas solo a niveles que limitarían a un individuo normal.

II: Síntomas con ejercicio habitual.

III: Síntomas con menos del ejercicio habitual.

IV: Síntomas en reposo.

LaRaia AV, Waxman AB. Pulmonary Arterial Hypertension: Evaluation and Management. Southern Med J 2007; 100: 393-99.

## **ABREVIATURAS.**

ACR	American College of Rheumatology (Colegio Americano De Reumatología)
ABC	Área bajo la curva
ANA	Anticuerpos anti-nucleares
CF-OMS	Clase funcional de la Organización Mundial de la Salud
DLCO	Capacidad de difusión de Monóxido de Carbono
DTI	Doppler Tissue Imaging (Doppler tisular)
EPPD	Enfermedad pulmonar parenquimatosa difusa
ETC	Enfermedad del tejido conectivo
HAP	Hipertensión arterial pulmonar
IMC	Índice de masa corporal
LEG	Lupus Eritematoso generalizado
NG	Neumopatía grave
NI	Neumopatía Intersticial
SAF	Síndrome de anticuerpos antifosfolípidos
SLEDAI	Índice de Actividad de la enfermedad LEG
SLICC	Índice de daño crónico de la enfermedad LEG
TACAR	Tomografía axial computada de alta resolución