



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIO DE POSGRADO  
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ**

**Neumopatía intersticial difusa en pacientes  
pediátricos con esclerodermia en el Hospital  
Infantil de México Federico Gómez.**

**TESIS**

**PARA OBTENER POR EL TÍTULO DE  
ESPECIALISTA EN:**

**NEUMOLOGÍA PEDIÁTRICA**

**PRESENTA:**

**DRA. ARACELI CRUZ SAMPAYO**

**ASESORES DE TESIS:**

**DR. JOSE KARAM BECHARA**

**DRA. LOURDES MARIA DEL CARMEN JAMAICA  
BALDERAS**

**ASESOR METODOLOGICO**

**DRA MARIA ALMUDENA CERVANTES CASTILLO**



**MÉXICO, D. F**

**Febrero 2014**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**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.

**DRA. REBECA GOMEZ CHICO  
DIRECTORA DE ENSEÑANZA HIM FG**

**DR. JOSE KARAM BECHARA  
JEFE DEL SERVICIO DE NEUMOLOGÍA**

**DRA. LOURDES MARIA DEL CARMEN JAMAICA BALDERAS  
SERVICIO DE NEUMOLOGIA**

**DRA MARIA ALMUDENA CERVANTES CASTILLO  
EPIDEMIOLOGÍA CLÍNICA, ASESOR METODOLOGICO**

## ÍNDICE

<b>ANTECEDENTES</b>	<b>4</b>
<b>MARCO TEORICO</b>	<b>5</b>
<b>PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b>	<b>12</b>
<b>JUSTIFICACIÓN</b>	<b>13</b>
<b>PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN</b>	<b>13</b>
<b>OBJETIVO PRINCIPAL</b>	<b>14</b>
<b>OBJETIVOS SECUNDARIOS</b>	<b>14</b>
<b>HIPOTESIS</b>	<b>14</b>
<b>METODOLOGIA</b>	<b>14</b>
Diseño de estudio	14
Población	15
Periodo de realización	15
Tamaño de muestra	15
Análisis estadístico	15
<b>CRITERIOS DE SELECCIÓN</b>	<b>15</b>
Variables de estudio	16
Limitaciones del estudio	17
Consideraciones éticas y bioseguridad	17
<b>Cronograma de actividades</b>	<b>23</b>
<b>BIBLIOGRAFIA</b>	<b>24</b>
<b>ANEXO 1</b>	<b>26</b>

## ANTECEDENTES

La esclerodermia es relativamente poco frecuente, se calcula que entre 75, 0000 y 100, 000 personas en Estados Unidos de Norte América sufren esta enfermedad. Más del 75% de las personas con esclerodermia son mujeres. La enfermedad afecta a adultos y a niños, pero es más común en mujeres de entre 30 y 50 años. Existen distintos tipos de esclerodermia y enfermedades relacionadas. Asimismo, los nombres pueden ser confusos. Los dos tipos principales son la localizada (la cual afecta la piel del rostro, las manos y los pies) y la sistémica (la cual también puede afectar los vasos sanguíneos y los principales órganos internos).

Si bien aún se desconoce la causa principal, hay investigaciones prometedoras que apuntan a aclarar la relación entre el sistema inmunológico y la esclerodermia. La esclerodermia sistémica se considera una enfermedad autoinmune sistémica en la que además de la piel se afectan otros órganos como el aparato gastrointestinal, sistema respiratorio, sistema renal y vasos sanguíneos.

Si bien aún se desconoce la causa principal, hay investigaciones prometedoras que apuntan a aclarar la relación entre el sistema inmunológico y la esclerodermia. La esclerodermia sistémica se considera una enfermedad autoinmune sistémica en la que además de la piel se afectan otros órganos como el aparato gastrointestinal, sistema respiratorio, sistema renal y vasos sanguíneos.

A nivel mundial no hay estudios sistematizados que establezcan complicaciones pulmonares en pacientes pediátricos que tengan diagnóstico de esclerodermia es sus distintas formas de presentación clínica.

La primera publicación es en Italia en 1753. El inicio de esclerodermia en niños es rara menos del 5% de los casos en paciente menores de 16 años a nivel mundial.

## MARCO TEORICO

La etiopatogenia aun no es bien conocida se hipotetiza que una lesión primaria endotelial es la responsable de una cascada de acontecimientos como son principalmente la activación del sistema inmune con liberación de mediadores, proliferación de fibroblastos, síntesis y depósito de colágeno causando daño orgánico a diferentes niveles.

La etiología de la esclerosis sistémica progresiva no ha sido completamente definida, diversos hallazgos que son importantes para entender la patogénesis incluyen:

Heterogenicidad de patrones de extensión y progresión de la enfermedad, y afección a órganos internos.

Acumulación acelerada de matriz extracelular en piel como en órganos internos.

Anomalías inmunológicas.

Cambios inflamatorios agudos y crónicos sistémicos.

Anomalías de la función de vasos sanguíneos.

Los criterios de esclerosis sistémica progresiva son:

Criterios para diagnóstico de esclerodermia sistémica (ARA)

-criterio mayor:

Esclerosis sistémica proximal

-Criterios menores:

Esclerodactilia

Cicatrices puntiformes en los pulpejos de los dedos

Fibrosis pulmonar bibasal

Cuadro clínico

## Esclerodermia localizada

En la mayor parte de los casos hay espasmo y daño vascular estructural con afección de órganos internos. Existe afección en piel y músculo condiciona atrofia ósea y puede acompañarse con defectos del crecimiento.

### **Morfea**

Circunscrita: lesiones bien demarcadas, violáceas, eritematosas e hiperpigmentadas, se acompaña de prurito y atrofia.

Diseminada: abarca la mayor área de superficie corporal, pudiendo condicionar discapacidad, ulceraciones y deformación.

Profunda: existe inflamación y fibrosis de la dermis profunda y tejido celular subcutáneo puede acompañarse de artralgias, síndrome de compresión de túnel del carpa, mialgias, contractura y rara vez fibrosis pulmonar y esofágica.

Lineal: predomina en los niños. La placa tienen duración transversal en tronco y longitudinal en extremidades, puede observarse atrofia del tejido muscular, periostio óseo y sinovial.

Puede haber extensos defectos de crecimiento de un hemicerpo o extremidad.

### **Golpe de sable**

Las lesiones aparecen en cara después de una fase inflamatoria aguda, sin lesiones hemifaciales, e incluso pérdida de cabello en raras ocasiones se presentan anomalías vasculares, cerebrales y oculares graves.

## Esclerodermia sistémica

Existe inflamación y depósito de material fibrinoide en la piel y afección de los órganos internos. La mayoría de los pacientes presentan fenómeno de Raynaud.

Engrosamiento cutáneo proximal (tronco) y distal (nariz, boca, parte distal de extremidades) y casi siempre generalizada. Cursan con fenómeno de Raynaud, ulceraciones de pulpejos, telangiectasias, calcificaciones cutáneas, cambios de pigmentación en la piel, alteraciones gastrointestinales como

alteración en la motilidad esofágica disfagia, dilatación duodenal, alteraciones pulmonares, contracturas articulares, debilidad o dolor, alteraciones electrocardiográficas, ecocardiográficas, cardiomegalia, e insuficiencia cardiaca.

En relación a estudios se puede encontrar deficiencia de folatos o vitamina B12, leucocitosis y eosinofilia. Anticuerpos anti-Scl 70, anticentrómero, DNA, activación plaquetaria en vivo.

En relación a tratamiento médico se basa en gran variedad de agentes farmacológicos han sido recomendadas para el tratamiento de esclerodermia, sin embargo los resultados son ineficientes.

Las drogas más utilizadas son D-penicilamina, colchicina e inmunosupresores, de estos últimos los más empleados en población infantil son el metotrexate a dosis de 15-20mg/m<sup>2</sup>scm y azatioprina a razón de 0.5-3mg/kgd. Además de manejo con vasodilatadores como nifedipina para tratar fenómeno de Raynaud.

La causa más común de muerte de pacientes con esclerodermia sistémica es afección cardiaca, renal y pulmonar.

#### Enfermedad pulmonar intersticial

La enfermedad pulmonar intersticial es la forma de afección pulmonar más frecuente en esclerosis sistémica, en estudios post mortem, la afección pulmonar intersticial se presenta por encima de 70-80% y pruebas de función respiratoria, hasta en 40%. La presentación clínica más frecuente es gradual y progresiva, aunque en ocasiones se pueden presentar síntomas pulmonares precediendo al inicio de las manifestaciones cutáneas. Los síntomas más frecuentes son disnea de esfuerzo, tos seca y fatiga. La disnea puede estar presente aun cuando no haya cambios a nivel radiográfico o evidencia de alteración en pruebas de función pulmonar, lo cual indica enfermedad vascular pulmonar. A la auscultación del tórax se encuentran estertores crepitantes bibasales descritos como en velcro. Con el incremento de la severidad de la fibrosis pulmonar, un paciente puede presentar signos de insuficiencia cardiaca derecha con reforzamiento del segundo ruido. Los pacientes con esclerosis sistémica en comparación con enfermos con patología pulmonar intersticial de

otras etiologías, no presentan hipocratismo digital debido a la esclerodactilia. El dolor tipo pleurítico que pueden presentar este tipo de pacientes y la hemoptisis son muy raros e inclusive cuando se encuentre es necesario descartar otras etiologías, como son las neoplasias.

Las pruebas de función pulmonar principalmente muestran un patrón restrictivo, siendo la anormalidad más temprana que se detecta en pruebas de función pulmonar es la disminución de la capacidad vital forzada (CVF), disminución de la difusión de monóxido (DLCO), que está directamente relacionado con engrosamiento de la membrana alveolo capilar y obliteración de los vasos sanguíneos.

En la forma sistémica de la esclerodermia se observa principalmente un patrón restrictivo, caracterizado por disminución de la capacidad pulmonar total (TLC), la capacidad vital forzada (CVF), y disminución de difusión de monóxido (DLCO).

El mayor deterioro de la función pulmonar se presenta en los primeros 4 años de la enfermedad con disminución de la DLCO, siendo este el mejor índice de extensión de daño pulmonar e incluso es más sensible que la tomografía de alta resolución (TACAR).

Una disminución de la DLCO mayor de 40% está asociada a mal pronóstico, con sobrevida de 9% a los 5 años, mientras que DLCO mayor de 40% se relaciona con tasas de sobrevida de hasta 75%.

#### Prueba de difusión de monóxido DLCO

La DLCO es un indicador precoz de la afección del intersticio, de la severidad y extensión de la enfermedad. La DLCO se encuentra disminuida, aunque en estadios tempranos de la enfermedad intersticial pulmonar puede encontrarse normal. La DLCO de igual forma es útil con alta sensibilidad para monitorización de la evolución de la enfermedad pulmonar intersticial.

Para interpretar los resultados se debe tener en cuenta la variabilidad de 5-10% entre los individuos a estudiar. A partir de la publicación de la ATS para disminuir los factores que contribuyan a dicha variabilidad, por lo que en la actualidad se cuenta con estándares bien establecidos. En relación a las condiciones técnicas son de máxima importancia. Si tiene una capacidad vital muy baja para el predicho de acuerdo a su edad (<80%) secundario a patrón

obstructivo o restrictivo se debe reducir el nivel de lavado o se debe consignar en el informe que volúmenes se utilizan para el inicio y el final de la recolección de la muestra alveolar. El paciente debe ser capaz de inspirar y/o espirar la muestra durante la prueba al menos 4 segundos. Los valores más importantes a tener en cuenta para la corrección de DLCO son la hemoglobina, carboxihemoglobina, PaO<sub>2</sub> y FiO<sub>2</sub> del paciente para el cálculo de la DLCO medida

La radiografía de tórax tiene grandes limitaciones en relación a sensibilidad y especificidad para identificar patología intersticial, ya que un paciente puede presentar sintomatología y su estudio de imagen (radiografía de tórax normal), por lo que cuando se tienen cambios radiográficos, la afección pulmonar puede estar en etapas muy avanzadas.

En la mayoría de las radiografías de tórax anormales se identifica en primera instancia patrón reticulonodular, de predominio en bases. La tomografía de alta resolución (TACAR) se ha establecido como estándar de oro para el diagnóstico de enfermedad pulmonar intersticial. Se encontró en un estudio que hasta el 44% de los pacientes con radiografía de tórax normal tienen anormalidades en tomografía de alta resolución (TACAR). Los hallazgos que se pueden encontrar en (TACAR) son imágenes en vidrio deslustrado con opacidades reticulares, que se relacionan con alveolitis en la histología, o una imagen con patrón reticular con o sin imágenes en panal de abeja, con cambios fibróticos en la histología.

Los anticuerpos antinucleares se encuentran en 90-100% de los pacientes con esclerosis sistémica (ES) y no tienen correlación con la presencia o severidad del daño pulmonar. Los anticuerpos antitopoisomerasa (Scl-70), presentes en 40% de los casos, se ha asociado con el desarrollo de alveolitis fibrosante y se presentan principalmente en pacientes con esclerodermia sistémica (ES). Los anticuerpos anticentrómero, presentes en 70-80% de los casos con forma cutánea limitada, muestran fuerte asociación con hipertensión arterial pulmonar (HAP).

Generalmente los anticuerpos antitopoisomerasa I y anticentrómero son excluyentes entre sí. Se ha demostrado la presencia de anticuerpos anticélulas

endoteliales en pacientes con ES progresiva y fibrosis pulmonar, aunque el papel patogénico de estos anticuerpos no se ha esclarecido.

Existe una forma muy rara de presentación de esclerosis sistémica, sin cambios en la piel (esclerosis sin esclerodermia), estos pacientes presentan fenómeno de Raynaud, trastornos de motilidad esofágica, anticuerpos antinucleares positivos y cambios en la capilaroscopia, que lo permite diferenciar de la fibrosis pulmonar idiopática; el diagnóstico en estos casos se realiza por la presencia de anticuerpos antitopoisomerasa.

El lavado broncoalveolar (LBA), es un procedimiento invasivo puede contribuir a definir la actividad de la enfermedad y como un indicador pronóstico.

Lo más frecuente es que muestre inflamación activa, con incremento de linfocitos, aun en pacientes que se encuentran asintomáticos. La neutrofilia se ha asociado a enfermedad pulmonar progresiva y mal pronóstico. Además se ha encontrado una asociación entre los valores de neutrofilia y disminución de DLCO.

El patrón histopatológico que se encuentra con frecuencia en 80% en biopsia pulmonar es neumonía intersticial inespecífica (NSIP), sin embargo, también algunos pacientes muestran cambios de neumonía intersticial usual (UIP) (11%) o alteraciones vasculares por hipertensión arterial pulmonar (HAP). Se ha encontrado que en los pacientes con patrón histopatológico (NSIP) tiene mejor pronóstico que UIP, ya que tienen enfermedad pulmonar mas avanzada con menores cifras de DLCO. En otro estudio se encontró que la supervivencia a 5 años parecida en cualquiera de los 2 patrones histopatológicos. Es importante considerar que los pacientes con diagnóstico de Esclerodermia tienen como parte de su terapéutica manejo con metrotexato, el cual es un antagonista del ácido fólico usado en muchas combinaciones de tratamiento. La incidencia de toxicidad. La incidencia de toxicidad oscila entre el 4% cuando se usa como antiinflamatorio, al 7% cuando se usa en tratamiento en tumores. Existen varias formas de presentación de la toxicidad por metrotexato como neumonitis intersticial pulmonar, fibrosis intersticial pulmonar, edema pulmonar no cardiogénico, bronquiolitis obliterante con neumonía organizada, pleuritis y derrame pleural. Además de tomar en cuenta que el metrotexato favorece la aparición de infecciones pulmonares con gérmenes oportunistas, siendo el más frecuente pneumocystis jiroveci. La afección pulmonar más frecuente es la

neumonitis aguda producida por un mecanismo de hipersensibilidad. Existen factores de riesgo que aumentan la posibilidad de desarrollar toxicidad por metrotexato, entre ellos se encuentra afección pulmonar por artritis reumatoide, uso concomitante con otros fármacos e hipoalbuminemia, entre otros. En radiografía de tórax se pueden identificar infiltrados reticulares difusos, consolidaciones parcheadas o nódulos acinares mal definidos. La tomografía de tórax es tiene mayor sensibilidad, donde se observa vidrio deslustrado parcheado o difuso, consolidaciones parcheadas o nódulos acinares mal definidos.

#### Tratamiento de patología intersticial pulmonar

Los corticoides son el tratamiento de elección para algunas enfermedades pulmonares de tipo intersticial con fondo inmunitario; sin embargo no está bien establecido la utilidad para la forma idiopática y su uso en esclerodermia sistémica (ES) debe ser discreto, pues se puede condicionar una crisis renal en este tipo de pacientes. Sin embargo hasta la actualidad se continúa utilizando a dosis bajas (10mg de prednisona) en combinación con un agente inmunosupresor.

La ciclofosfamida es el agente mas utilizado para la enfermedad pulmonar intersticial difusa secundaria a esclerodermia; existen varios estudios clínicos no controlados los cuales comunican la mejoría o estabilización de los pacientes tratados con ciclofosfamida intravenosa, evaluando a los pacientes con pruebas de función pulmonar. Un estudio abierto demostró que el uso de ciclofosfamida oral (2mg/kg/día) durante un periodo de 1 año en 33 pacientes con alveolitis activa presentó buena respuesta. El mismo grupo propuso que la presencia de polimorfismo T-889C en el promotor de la interleucina 1 (IL-1) alfa puede influir directamente en la respuesta de la ciclofosfamida oral en estos pacientes.

Thashkin, publico un estudio doble ciego y controlado con placebo, de ciclofosfamida oral (<2mg/kg/día) durante 1 año, los pacientes fueron evaluados por 1 año. Los resultados obtenidos fueron que los pacientes con tratamiento a base de ciclofosfamida tuvieron mejoría en relación a datos clínicos como la

disnea, pruebas de función pulmonar con mejoría de FVC y la TLC; el engrosamiento de la piel, la calidad de vida y la funcionalidad pulmonar mejoraron durante el año de tratamiento, sin embargo no hubo mejoría en intercambio gaseoso. Los efectos adversos fueron mayores en este grupo. Liopsis, realizó un estudio donde demostró la respuesta de 5 pacientes en un estudio abierto con uso de mofetil micofenolato y dosis bajas de esteroides por 4-6 meses obtuvieron mejoría de la disnea, tos, la FVC, y DLCO así como cambios relacionados con mejoría en TACAR.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

El compromiso pulmonar asociado a la esclerodermia es clínicamente evidente hasta en un 40% de los pacientes y puede constituir una causa importante de morbimortalidad. La enfermedad pulmonar intersticial es la más frecuente de las formas de compromiso pulmonar y ha adquirido interés en la medida en que debido al mejor manejo de las complicaciones a nivel de otros sistemas, la mortalidad asociada a enfermedad pulmonar ha sobrepasado a la asociada al compromiso a nivel de otros órganos como riñón.

La radiología convencional es poco sensible para detectar la presencia de enfermedad intersticial pulmonar, y que la tomografía computada de alta resolución y la determinación de monóxido de carbono (DLCO) son indicadores más adecuados y con mayor especificidad para poner en evidencia la enfermedad pulmonar intersticial inicial. Dado que la mayor parte de los pacientes pueden estar asintomáticos en esas fases iniciales, la detección precoz por realización sistemática de estos estudios de diagnóstico a pacientes pediátricos con esclerodermia sería la única forma de determinar la presencia del compromiso pulmonar inicial.

## **JUSTIFICACIÓN**

Existen pocos estudios que evalúen sistemáticamente a pacientes con sospecha de enfermedad pulmonar intersticial asociada a enfermedades del tejido conectivo en pacientes pediátricos. La esclerodermia es la enfermedad asociada a afección a tejido conjuntivo, con importante repercusión a nivel pulmonar hasta un 40 a 70% de los pacientes con dicho diagnóstico y cuyo pronóstico se desfavorecido asociado a enfermedad intersticial pulmonar o hipertensión arterial pulmonar.

Es importante considerar que las formas clínicas de esclerodermia, se debe tomar en cuenta la hipertensión arterial pulmonar “primaria”, la cual se presenta con mayor frecuencia en la forma limitada, mientras que la fibrosis pulmonar es más común en la forma sistémica.

La realización de este estudio factible en nuestra institución ya que:

- Es una institución de tercer nivel con equipo adecuado para la realización de pruebas de función pulmonar como espirometría, pletismografía y DLCO.
- Se cuenta con Neumólogos pediátricos para realización e interpretación de las pruebas de función pulmonar.
- Se encuentra con departamento de radiodiagnóstico con equipo especializado para la realización de tomografía de tórax.

## **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Cuál es la frecuencia de neumopatía intersticial difusa en pacientes pediátricos con esclerodermia en el Hospital Infantil de México Federico Gómez?

## **OBJETIVO PRINCIPAL**

Obtener la frecuencia de neumopatía intersticial difusa en pacientes pediátricos con esclerodermia en el Hospital Infantil de México Federico Gómez

## **OBJETIVOS SECUNDARIOS**

Evaluar factores clínicos predisponentes que seleccionen un grupo de mayor riesgo al cual pueda limitarse la búsqueda sistémica de la enfermedad pulmonar intersticial en edad pediátrica.

Determinar las características clínicas a nivel respiratorio de los pacientes con esclerodermia.

Describir los patrones respiratorios en base a pruebas de función pulmonar (Espirometría, Pletismografía y DLCO) en pacientes pediátricos con esclerodermia con afección intersticial

Realizar la asociación entre la disminución de DLCO y patrón intersticial en tomografía de alta resolución en pacientes pediátricos con diagnóstico de esclerodermia.

## **HIPOTESIS**

No es necesaria ya que es un estudio descriptivo.

## **METODOLOGIA**

### **Diseño de estudio**

Tipo de investigación: observacional

Tipo de diseño: Transversal

Método de observación: descriptivo

Temporalidad: retrospectivo

## **Población**

Pacientes pediátricos de la consulta externa del servicio de Neumología del Hospital Infantil de México Federico Gómez, con diagnóstico de Esclerodermia sistémica.

## **Periodo de realización**

La población estudiada será comprendida en el periodo de Enero de 2003 a Enero de 2013

## **Tamaño de muestra**

Debido a las limitaciones por ser un hospital de tercer nivel (de referencia) se utilizara una muestra por conveniencia.

## **PLAN DE ANALISIS DE DATOS**

### **Análisis estadístico**

Se realizará medidas de tendencia central y dispersión con la finalidad de observar el comportamiento de los datos. Así mismo, se realizará análisis univariado: t de Student para variables cuantitativas y  $\text{Chi}^2$  para variables cualitativas.

## **CRITERIOS DE SELECCIÓN**

### **Criterios de inclusión**

Pacientes con diagnóstico establecido de Esclerodermia.

Pacientes con difusión de monóxido de carbono disminuido en relación al predicho para su edad.

Pacientes con capacidad vital disminuida con respecto al predicho para su edad

Pacientes con capacidad pulmonar total disminuida para el predicho para su edad

## Estudio de imagen con patrón intersticial

### **Criterios de exclusión:**

Pacientes menores de 6 años de edad

No cuente con pruebas de función pulmonar completas

Pacientes con pruebas de función pulmonar normal

Expediente incompleto

### **Descripción general del estudio**

### **Variables de estudio**

<b>VARIABLE DEPENDIENTE</b>				
<b>VARIABLE</b>	<b>DEFINICION CONCEPTUAL</b>	<b>DEFINICION OPERACIONAL</b>	<b>INDICADOR</b>	<b>ESCALA</b>
DLCO	Difusión pulmonar de monóxido	De acuerdo a los resultados obtenidos por el espirometro	Porcentaje	Cuantitativo continuo
CVF	Capacidad vital forzada	De acuerdo a los resultados obtenidos por el espirometro	Porcentaje	Cuantitativo continuo
TLCV	Capacidad Pulmonar total	De acuerdo a los resultados obtenidos por el pletismografo	porcentaje	Cuantitativo continuo
Radiografía de Tórax PA y lateral	Radiografía de tórax posteroanterior y lateral	Estudio de imagen realizado en institución hospitalaria	Hipodenso hiperdenso	cuantitativa
TAC de Tórax	Es una prueba de diagnóstico radiológica mediante la utilización de rayos X y procesamiento de las imágenes por ordenador. Mediante el ordenador se reconstruyen los planos atravesados	Estudio de imagen realizado en institución hospitalaria	Intersticial Alveolar	cualitativa

	por los rayos X.			
--	------------------	--	--	--

### **Limitaciones del estudio**

Debido a que el estudio tiene una parte retrospectiva, cabe esperarse que la historia clínica del paciente se encuentre incompleta por la pérdida de información.

### **Consideraciones éticas y bioseguridad**

Debido a que el estudio es retrospectivo no se requiere de autorización por parte del comité de bioética y bioseguridad.

## Resultados

Se reclutaron 42 pacientes pediátricos los cuales cumplieron con criterios de inclusión previamente establecidos, realizando una búsqueda exhaustiva de los expedientes de dichos pacientes en periodo de 2002-2012 se obtuvieron los siguientes resultados. Dichos pacientes con diagnóstico de esclerodermia se identificó 7% con daño intersticial (3/42). ( Ver Tabla 1)

La relación de M: F de 1:2.2 con un promedio de edad de 11 años + - 4 (Ver Grafica 1). El tiempo de diagnóstico de los pacientes fue de 4 años + - 2, teniendo una máxima de 10 años de seguimiento el cual representan 7%.

Los pacientes en el momento de diagnóstico se encontraron con alteración intersticial inespecífica por método de radiografía de tórax tomada en su segunda consulta en un 19%, siendo el mismo porcentaje en el hallazgo por Tomografía de alta resolución con ventana a parénquima pulmonar; dentro de este mismo estudio del total de pacientes afectados se obtuvo la imagen de panalización en 10%.

Veintitrés pacientes tenían medición de la presión de salida de ventrículo derecho por ecocardiograma Doppler: 58.3% (14/24) tuvieron presión de la arteria pulmonar normal.

El promedio de FEV1/FVC fue de 95.3 más menos 6.6.

El promedio de la FVC fue de 98.2% mas menos 15.8.

A quince pacientes de los cuarenta y dos pacientes (35.7%) contemplados en el estudio se realizó medición de volúmenes pulmonares, teniendo un promedio de TLC fue de 98.08% mas menos 26.4. Si se definía enfermedad pulmonar restrictiva con la presencia de DLCo y TLC < 80%, solo 1.3% (2/15) presentaron enfermedad pulmonar restrictiva. (Tabla 2)

La realización de difusión de monóxido de carbono (DLCO) en pacientes estudiados con diagnóstico de esclerodermia, sin tomar en cuenta hallazgos positivos encontrados en Tomografía de tórax de alta resolución fue hecha en 15 pacientes de los cuales 2 pacientes (13.3%) presentaron disminución de

DLCO, la cual se correlaciona directamente con patrón restrictivo identificado por pletismografía con medición de Capacidad Pulmonar Total (TLC).

En este estudio realizado la disnea no es un síntoma prevalente, ni tiene correlación directa con resultado de la difusión de monóxido de carbono (DLCO), encontrando 2.3% (1/42) con dicho síntoma.

Se realizó diagnóstico sugestivo de fibrosis pulmonar en (2/42 pacientes), lo que representa el 2.4%, mediante hallazgos en tomografía pulmonar como panalización, que presentaron además patrón restrictivo por pruebas de función pulmonar y disminución de DLCo.

## DISCUSION

La afección de esclerodermia en edad pediátrica se identifico con una edad promedio de 11 años + - 4, lo que está en relación directa con lo que se describe en la literatura.

El tipo de esclerodermia más frecuente encontrada en este estudio es esclerodermia lineal en 78.5% (33/42) y en segundo lugar se identificó esclerodermia sistémica 21.4% (9/42). Los pacientes tuvieron seguimiento médico por servicio de Reumatología y a todos los pacientes se inició tratamiento con metrotexate al momento de confirmar el diagnóstico con un promedio de diagnóstico y duración de tratamiento de 4.7 años, encontrando dos pacientes con diagnóstico de fibrosis pulmonar, el cual solo se documento por hallazgos de imagen y pruebas de función pulmonar presentándose en ambos pacientes con esclerodermia sistémica en ambos casos con evolución de 2 años, lo cual corresponde con la literatura donde se reporta mayor incidencia de afección intersticial y fibrosis en esclerodermia sistémica en comparación de con esclerodermia lineal.

Los resultados del presente estudio demuestran que en pacientes en edad pediátrica la disminución de la difusión de monóxido se correlaciona directamente con patrón restrictivo mediante la medición de volúmenes pulmonares (TLC), sin embargo no se encuentra relación significativa con la sintomatología referida por el paciente tomando en cuenta como síntoma principal la disnea, que permitan predecir que pacientes tendrán más riesgo alteraciones funcionales pulmonares.

La disminución de difusión de monóxido de carbono (DLCo) es un dato de importancia crítica para la detección de compromiso intersticial pulmonar en enfermedades sistémicas que tienen compromiso en tejido conectivo, ya que desde el punto de vista de función pulmonar es el estudio con mayor sensibilidad para detectar afección de tejido intersticial pulmonar. Se ha reportado por Santis y cols. Reportan hasta 90% con disminución de DLCo en este tipo de pacientes. En la Universidad de Hong Kong reportó solo el 46% de

DLC<sub>co</sub> disminuida. A pesar de la sensibilidad elevada de este parámetro no es específica para enfermedad intersticial, entendiendo que el hecho de encontrar alterado este parámetro en función pulmonar no es indicativo de presencia de enfermedad intersticial pulmonar. En un estudio realizado en Pittsburg solo el 19% de los pacientes mostraron disminución de DLC<sub>co</sub> con medición de volúmenes pulmonares normales (TLC). En este estudio a los pacientes a quienes se realizó medición de volúmenes pulmonares y DLC<sub>co</sub> el 13% presentó un defecto funcional restrictivo, sin identificar descensos aislados de DLC<sub>co</sub>, considerando de manera muy precisa que estos resultados obtenidos son en pacientes en edad pediátrica en el cual es importante considerar factores de variabilidad del método ya que está perfectamente descrito en la literatura que la realización de la prueba en dos equipos puede dar una variabilidad de hasta 9%, con intra variaciones en el mismo sujeto y mismo equipo de hasta el 8%, así como otras consideraciones como lo es la disponibilidad del paciente para realizar la prueba en la edad pediátrica.

Ninguna de las variables estudiadas (Edad de diagnóstico, tiempo de evolución, etc) permite la correlación con la disminución de DLC<sub>co</sub>. Así mismo la discusión es si se debe tomar en cuenta el valor de DLC<sub>co</sub> para detectar pacientes con potencial desarrollo de enfermedad pulmonar, específicamente daño intersticial pulmonar en pacientes con esclerodermia o bien realizar el cálculo de DLC<sub>co</sub> corregida al volumen alveolar (VA). Sin embargo es importante mencionar que en este estudio realizado no se identificó la disminución de DLC<sub>co</sub> aislada, encontrando en el 100% de pacientes a quienes se realizó dicha prueba con patrón restrictivo por medición de volúmenes pulmonares, y estudio de tomografía de alta resolución con ventana a parénquima pulmonar anormal.

## CONCLUSIONES

En este estudio, la información y los datos recabados se documenta que en pacientes con enfermedad reumatológica que afecta tejido conectivo tiene implicación y compromiso pulmonar importante desde formas moderadas hasta presentar fibrosis pulmonar por lo que es importante considerar por los médicos a cargo del tratamiento y seguimiento de este tipo de pacientes las complicaciones pulmonares para ofrecer tratamiento oportuno con la finalidad de evitar la progresión del compromiso pulmonar.

Se documenta además como lo establece la literatura mundial que la esclerodermia sistémica presenta de forma más temprana afección pulmonar hasta presentar fibrosis pulmonar.

La radiografía de tórax es un estudio con baja sensibilidad y especificidad para la identificación de compromiso intersticial, por lo que debe considerarse en pacientes con esclerodermia sistémica la realización de tomografía de alta resolución con ventana a parénquima pulmonar de primera instancia con el objetivo de identificar daño intersticial.

En nuestro estudio existe una correlación directa entre el descenso de la DLCo con patrón restrictivo mediante la medición de volúmenes pulmonares.

No se identificó correlación entre el síntoma principal (disnea) con la presencia de restricción pulmonar y disminución de DLCo.

La disminución de DLCo como único indicador no es un estudio sugerente de diagnóstico de patología intersticial pulmonar.

La prevalencia de hipertensión pulmonar en pacientes con esclerodermia justifica la medición de la presión de salida de ventrículo derecho como parte del abordaje neumológico de los pacientes con la finalidad de instalar tratamiento al momento del diagnóstico.

## Cronograma de actividades

FECHA	BUSQUEDA DE INFORMACION	ELABORACION DE PROTOCOLO	PRESENTACION Y ACEPTACION DE PROTOCOLO	OBTENCION DE INFORMACION	PROCESAMIENTO O Y ANALISIS DE DATOS	ELABORACION DE INFORME TECNICO	PRESENTACION DE TESIS FINAL
09-12	■						
10-12	■						
11-12		■					
10-12		■					
11-12		■					
12-12		■					
01-13		■					
02-13			■				
03-13			■				
04-13				■			
05-13				■	■	■	
06-13						■	■
	REALIZADO			■	POR REALIZAR		

## BIBLIOGRAFIA

1. Badesch D, Tapson V, McGoon M, Brundage B, Rubin L, Wigley F, et al. Continuous intravenous epoprostenol for pulmonary hypertension due to the scleroderma spectrum of disease: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2000;132:425-34.
2. Brody A. Imaging considerations: Interstitial lung disease in children. *Radiol Clin N Am* 2005;43:391-403.
3. Barst R, Rich S, Widlitz A, Horn E, McLaughlin V, McFarlin J. Clinical efficacy of sitaxsentan, an endothelin-A receptor antagonist, in patients with pulmonary arterial hypertension: open-label pilot study. *Chest* 2002;121(6):1860-8.
4. Kowal-Bielecka O, Kowal K, Rojewska J, Bodzenta-Lukaszyk A, Siergiejko K, Sierakowska M, et al. Cyclophosphamide reduces neutrophilic alveolitis in patients with scleroderma lung disease: a retrospective analysis of serial bronchoalveolar lavage investigations. *Ann Rheum Dis* 2005;64:1343-6.
5. Rubin L, Badesch D, Barst R, et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2002;346:896-903.
6. Seely J, Jones L, Wallace C, Sherry C, Effman E. Systemic Sclerosis: Using High Resolution CT to Detect Lung disease in children. *AJR* 1998;170:691-7.
7. Flaherty K, King T, Raghu G, Lynch J, Colby T, Travis W. Idiopathic Interstitial Pneumonia: What Is the Effect of a Multidisciplinary Approach to Diagnosis?. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:904-10.
8. Park N, Kim D, Shim T, Lim C, Lee S, Koh Y, et al. Acute exacerbation of interstitial pneumonia other than idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2007;132:214-20.

9. Kim D, Collard H, King T. Classification and natural history of the idiopathic interstitial pneumonias. *Proc Am Thorac Soc* 2006;3:285-92.
10. Park J, Kim D, Park I, Jang S, Kitaichi M, Nicholson A, et al. Prognosis of fibrotic interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:705-11.
11. Wells A, Hogaboam C. Update in diffuse parenchymal lung disease 2006. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:655-60.
12. Wells A, Hirani N. Interstitial lung disease guideline: the British Thoracic Society in collaboration with the Thoracic Society of Australia and New Zealand and the Irish Thoracic Society. *Thorax* 2008;63(Suppl V): V1-58.
13. Tashkin D, Elashoff R, Clements P, Goldin J, Roth M, Furst D, et al. Cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease. *N Engl J Med* 2006;354:2655-66.
14. Gerbino A, Goss C, Molitor J. Effect of mycophenolate mofetil on pulmonary function in scleroderma-associated interstitial lung disease. *Chest* 2008;133:455- 60.
15. Collard H, Ryu J, Douglas W, Schwarz M, Curran-Everett D, King T, et al. Combined corticosteroid and cyclophosphamide therapy does not alter survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2004;125:2169-74.
16. Steen V, Conte C, Owens G, Medsger T. Severe restrictive lung disease in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1994;37:1283-9.
17. Ryu J, Olson E, Midthun D, Swensen S. Diagnostic approach to the patient with diffuse lung disease. *Mayo Clin Proc* 2002;77:1221-7.
18. Steen V, Graham G, Conte C, Owens G, Medsger T. Isolated diffusing capacity reduction in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1992;35:765-70

## ANEXO 1

### Hoja de recolección de datos

1. Edad de paciente (meses)
2. Género (femenino ó masculino)
3. Tiempo de diagnóstico (meses)
4. Tipo de esclerodermia (localizada o sistémica)
5. tiempo transcurrido con tratamiento a base de metrotexate (meses)
6. Capacidad vital forzada (CVF en %)
7. Capacidad vital forzada (TLC en %)
8. Difusión de monóxido de carbono (DLCO en %)
9. Grado de restricción pulmonar (leve, moderada, moderadamente grave, muy grave)
10. Radiografía de tórax (afección intersticial si ó no)
11. Tomografía axial computarizada de alta resolución (afección intersticial si ó no)
12. Presión de salida de ventrículo derecho (PSVD en mmHg)
13. Tos (si ó no)
14. Disnea (si ó no)
15. presencia de anticuerpos anti-isomerasa (si ó no)
16. saturación de oxígeno (%)
17. Acropaquias (si ó no)

## Anexo 2 (Gráfica 1)

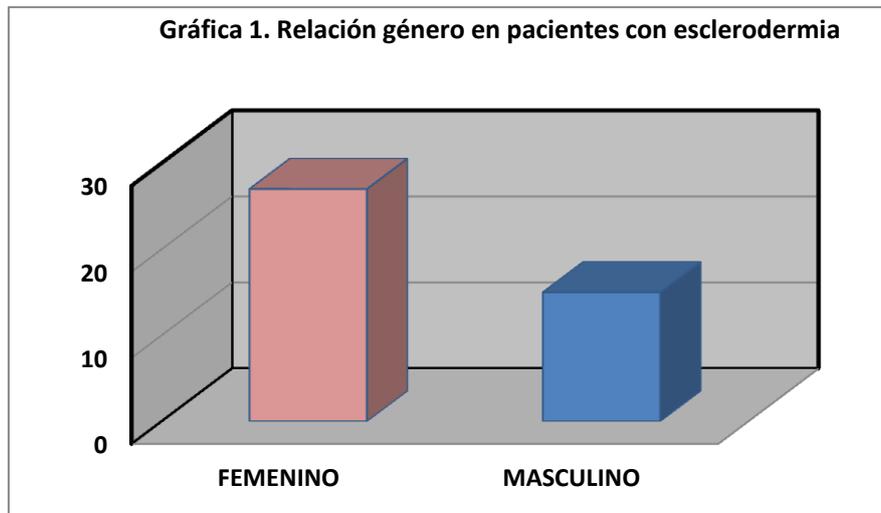


Tabla 1. Pacientes con esclerodermia		
	Media	p ( IC )
Edad	11.14±3.8	>0.001 (9.9-12.3)*
Tiempo en años	4.12±2.6	>0.001 (3.29- 4.95)*
FEV1_FVC	95.36±6.6	>0.001 (93.2-97.4)*
CVF	98.29±15.8	>0.001 (93.3-103.22)*
TLC	98.08±26.4	>0.01 (82-114)*
DLCO	97±39.6	>0.001 (34-116)*
PSVD	28.13±8.4	>0.001 (24.4-31.7)*
Saturación	95.24±1.3	>0.001 ( 94.8-95.6)*

\*Chi cuadra