



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

*Manifestaciones pulmonares en niños con
Lupus eritematoso sistémico*

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
ESPECIALISTA EN NEUMOLOGÍA PEDIÁTRICA

PRESENTA:

DR. JONATHAN GIOVANI PALAFOX FLORES

DIRECTOR DE TESIS:

DRA. LOURDES JAMAICA BALDERAS
DEPARTAMENTO DE NEUMOLOGÍA
HIMFG

ASESOR METODOLÓGICO:

M. EN C. GUILLERMO VARGAS LÓPEZ
DEPARTAMENTO DE INVESTIGACIÓN
HIMFG



México, D.F., Febrero de 2016.



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 PULMONARES EN NIÑOS CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

Jefe del Departamento de Enseñanza
Dra. Rebeca Gómez Chico Velasco

Director de Tesis
Dra. Lourdes Jamaica Balderas
Adscrito al Servicio de Neumología Pediátrica

Asesor Metodológico
Dr. Guillermo Vargas López
Maestro en Ciencias

DEDICATORIAS

A mi familia, pilar fundamental de mi vida

INDICE

| | |
|---|----|
| 1. RESUMEN | 5 |
| 2. INTRODUCCIÓN | 6 |
| 3. ANTECEDENTES..... | 8 |
| 4. MARCO TEORICO | 9 |
| LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO | 9 |
| MANIFESTACIONES PULMONARES | 9 |
| 5. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA..... | 20 |
| 6. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN..... | 20 |
| 7. JUSTIFICACIÓN..... | 21 |
| 8. OBJETIVOS..... | 22 |
| Objetivo General | 22 |
| 9. HIPÓTESIS..... | 22 |
| 10. METODOLOGÍA | 22 |
| Tipo de Estudio: | 22 |
| Perfil:..... | 22 |
| <i>Programa para selección y registro de casos:</i> | 23 |
| 11. PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO | 24 |
| 12. DESCRIPCIÓN DE VARIABLES | 25 |
| 13. RESULTADOS DEL ESTUDIO..... | 27 |
| 14. DISCUSIÓN..... | 30 |
| 15. CONCLUSIONES | 32 |
| 16. LIMITACIONES DEL ESTUDIO..... | 33 |
| 17. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES | 34 |
| 18. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS | 35 |
| 19. ANEXOS | 37 |

1. RESUMEN

El Lupus Eritematoso Sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune caracterizada por producir inflamación multisistémica, así como por daño tisular generalizado. Afecta predominantemente a mujeres jóvenes, sin embargo, cualquier paciente de cualquier sexo y edad pueden ser afectados. Enfermedad relativamente rara en niños, con una incidencia aproximada de 10 a 20 casos por cada 100,000, incrementándose en raza hispana, negra, asiática, así como en nativos norteamericanos. El LES es una enfermedad autoinmune, caracterizada por la presencia de autoanticuerpos, la cual involucra una alteración en la regulación de la respuesta inmune innata y adquirida, así como por una activación de la respuesta inmune y autoinmune como respuesta a factores genéticos y ambientales. Se han reportado manifestaciones pulmonares en un 18 al 40% durante el primer año de diagnóstico, así como del 18 al 81% de los pacientes en cualquier periodo del transcurso de la enfermedad; siendo más frecuente en la población afroamericana, se incluyen alteración de pruebas de función pulmonar, mostrando un patrón de tipo restrictivo; así como alteración en los estudios de imagen. El uso de tratamientos inmunosupresivos para el control de la enfermedad, incrementan el riesgo de infecciones por microorganismos oportunistas. La detección de lesiones pulmonares inflamatorias se puede dificultar por la presencia de hemorragia pulmonar o por el mismo proceso infeccioso. Tales manifestaciones son difíciles de determinar en la edad pediátrica, ya que la mayor parte de los estudios, se han realizado en adultos y debido a la similitud en cuanto a la presentación de la enfermedad, éstos datos son extrapolados a los niños.

2. INTRODUCCIÓN

El LES es una enfermedad autoinmune caracterizada por producir inflamación multisistémica, así como por daño tisular generalizado. Afecta predominantemente a mujeres jóvenes, sin embargo, cualquier paciente de cualquier sexo y edad pueden ser afectados. Del 15 al 20% de los individuos desarrollan la enfermedad antes de los 18 años de edad. Es una enfermedad relativamente rara en niños, con una incidencia aproximada de 10 a 20 casos por cada 100,000, incrementándose en raza hispana, negra, asiática (sur y sureste), así como en nativos norteamericanos.

El LES es una enfermedad autoinmune, caracterizada por la presencia de autoanticuerpos, la cual involucra una alteración en la regulación de la respuesta inmune innata y adquirida, así como por una activación de la respuesta inmune y autoinmune como respuesta a factores genéticos y ambientales. Los datos clínicos de presentación incluyen rash, artralgias, síntomas constitucionales (fatiga, fiebre, pérdida de peso). El Colegio Americano de Reumatología se basa en criterios para la consideración de esta enfermedad, requiriendo 4 o más de los 11 criterios a los que se hace referencia.

Las manifestaciones pulmonares en LES pediátrico se han reportado de un 18 al 40% durante el primer año de diagnóstico, así como del 18 al 81% de los pacientes en cualquier periodo del transcurso de la enfermedad; siendo más frecuente en la población afroamericana. Se reportan estudios que incluyen alteración de pruebas de función pulmonar o alteración en los estudios de imagen aún sin la presencia de sintomatología respiratoria.

La neumonitis lúpica aguda es una de las manifestaciones graves durante los dos primeros años de inicio de la enfermedad. La pleuritis con derrame pleural es la única manifestación pulmonar incluida en los criterios para su clasificación, encontrándose en el 9 al 32% de los pacientes, pudiendo ser la manifestación de la enfermedad lúpica.

El LES también se ha asociado con un mayor riesgo a padecer infecciones pulmonares de origen bacteriano, viral, micótico o parasitario. El uso de tratamientos inmunosupresivos para el control de la enfermedad, incrementan el riesgo de infecciones por microorganismos oportunistas. La detección de lesiones pulmonares inflamatorias se puede dificultar por la presencia de hemorragia pulmonar o por el mismo proceso infeccioso. La neumonitis aguda es poco frecuente en adultos, lo que disminuye las posibilidades de presentación en la edad pediátrica, incluyendo como manifestaciones clínicas: fiebre, tos no productiva, disnea, dolor pleurítico, taquipnea.

Los hallazgos en la radiografía de tórax son poco específicos, incluyendo infiltrados similares a los producidos por procesos infecciosos o hemorrágicos, acompañados en ocasiones de derrame pleural. La enfermedad intersticial pulmonar asociada a LES es muy rara. Las pruebas de función pulmonar muestran un patrón de tipo restrictivo progresivo. Tales hallazgos clínicos y radiológicos son difíciles de determinar en la edad pediátrica, ya que la mayor parte de los estudios, se han realizado en adultos y debido a la similitud en cuanto a la presentación de la enfermedad, éstos datos son extrapolados a los niños.

3. ANTECEDENTES

Las manifestaciones pulmonares se presentan en la mayoría de los pacientes con enfermedades reumatológicas, como efectos secundarios propios de la enfermedad o como reacciones adversas por el uso de medicamentos. Los síntomas en el paciente pediátrico pueden pasar desapercibidos, incluso estar ausentes. Tales manifestaciones son causa importante de morbilidad y mortalidad en los niños con enfermedades reumatológicas. El conocimiento de estas enfermedades, nos permitiría realizar diagnósticos y tratamientos tempranos con la finalidad de evitar complicaciones tanto a nivel pulmonar, así como en la afección de otros órganos o sistemas. Las enfermedades reumatológicas que producen importante daño a nivel pulmonar incluyen el lupus eritematoso sistémico, enfermedad mixta del tejido conectivo, esclerodermia sistémica, artritis idiopática juvenil, dermatomiositis, esclerodermia y sarcoidosis.¹

Osler en 1904 sospecha del daño producido a nivel pulmonar por el lupus eritematoso sistémico. Una amplia variedad de manifestaciones pulmonares han sido reportadas en la literatura. En general las descripciones obtenidas son poco precisas, las cuales han sido estudiadas en adultos. Las manifestaciones pulmonares en el lupus eritematoso sistémico tienen una prevalencia variable, desde el 38 al 89%, en dependencia de las manifestaciones pulmonares y los medios diagnósticos utilizados.²

La afección pulmonar en pacientes con lupus eritematoso sistémico también ha sido encontrada en la edad pediátrica, con un rango de incidencia del 5 al 67%. Las manifestaciones más comunes son pleuritis, neumonía aguda, enfermedad pulmonar intersticial, alteraciones musculares o del diafragma, y hemorragia alveolar, siendo ésta última de principal riesgo por poner en riesgo la vida del paciente.³

4. MARCO TEÓRICO

LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune caracterizada por inflamación multisistémica y daño a nivel tisular. Generalmente afecta a mujeres jóvenes, sin embargo, pueden afectarse pacientes de cualquier edad o género. En la población pediátrica, la prevalencia es similar a la presentada en adolescentes, con predominio en el sexo femenino después de la pubertad; su prevalencia se incrementa con la edad, sin importar raza o grupo étnico, alrededor del 50% de los pacientes con LES, desarrollan manifestaciones pulmonares en el curso de su enfermedad. El lupus neonatal es una enfermedad rara, causada por el paso de anticuerpos maternos (anti-Ro, SSA y anti-La, SSB) a través de la placenta, siendo una causa de bloqueo cardíaco congénito, así como manifestaciones dermatológicas lúpicas las cuales son autolimitadas hasta la disminución o desaparición de tales anticuerpos, incluso persistiendo hasta los 12 meses de edad.

MANIFESTACIONES PULMONARES

Las manifestaciones pulmonares son frecuentes, siendo la pleura el tejido mayormente afectado. Dentro de las complicaciones parenquimatosas se incluyen la neumonitis lúpica aguda, hemorragia alveolar, embolismo pulmonar e hipertensión arterial pulmonar, las cuales se manifiestan con menor frecuencia, pero son potencialmente letales.

La literatura se basa principalmente en estudios realizados a pacientes adultos, la referente a la edad pediátrica incluye manifestaciones pulmonares e historia natural de la enfermedad similares, sin ser totalmente estudiados. Los archivos pediátricos son insuficientes y las manifestaciones presentadas en los adultos no pueden ser extrapolados, debido a la variación en la expresión de la enfermedad basada en la edad y desarrollo de los pacientes.

Estudios histopatológicos de tejido pulmonar en pacientes con lupus, sugieren que las lesiones encontradas no son diferentes a las encontradas en adultos.⁴ También se ha demostrado que este tipo de enfermedades son causa poco frecuente de enfermedad pulmonar crónica en niños, en la que se incluyen enfermedad pulmonar intersticial y síndrome de pulmón pequeño.^{4,5}

El lupus inducido por medicamentos es poco frecuente, y generalmente cursa con afección pulmonar. Las infecciones siguen siendo la principal causa de muerte en los pacientes con lupus. El riesgo de infecciones pulmonares asociadas al tratamiento inmunosupresor recibido por los pacientes con lupus es alto, por lo que el abordaje del paciente debe incluir la búsqueda intencionada de este tipo de infecciones. Por lo que el tratamiento inicial en el paciente críticamente enfermo debe incluir antibióticos de forma empírica hasta la identificación del agente causal.⁶

Las complicaciones pulmonares no infecciosas incluyen pleuritis, neumonitis lúpica aguda, hemorragia alveolar, hipoxemia aguda reversible, neumonitis intersticial crónica, síndrome de pulmón pequeño, enfermedad tromboembólica pulmonar, hipertensión pulmonar.

La *pleuritis* es la manifestación pulmonar de lupus más común. Los síntomas presentados son dolor torácico y disnea, asociados a actividad de la enfermedad como fiebre, fatiga, rash y artritis. En las radiografías de tórax se puede encontrar derrame pleural, que en caso de presentarlo está indicada la realización de toracocentesis para el aspirado y análisis del líquido obtenido. El líquido pleural obtenido generalmente es un exudado seroso o sanguinolento. Los derrames de tipo hemorrágico asociados a hipoxemia, pueden ser sugestivos de infarto o infección pulmonar; tales entidades deben ser consideradas en el diagnóstico diferencial de pleuritis, particularmente en la ausencia de manifestaciones del lupus eritematoso sistémico.

La patología pleural consiste en una reacción de tipo inflamatoria que actúa a nivel local, con el consecuente depósito de inmunoglobulinas y complemento.⁷ En ocasiones

se puede observar fibrosis pleural, la cual no se considera de relevancia clínica. La pleuritis es tratada eficazmente con el uso de antiinflamatorios no esteroideos. En casos más graves, como derrames pleurales extensos, está indicado el uso de corticoesteroides; si el derrame pleural no se asocia a actividad de la enfermedad, se debe limitar el uso de este tipo de medicamentos principalmente en niños, en los que se recomiendan terapias de pulsos cortos de esteroides en lugar de tratamiento por largos periodos.⁸ Los episodios recurrentes de pleuritis pueden responder al tratamiento con hidroxiclороquina o metotrexate, generalmente el uso de otros agentes inmunosupresores no es requerido.

La *neumonitis lúpica aguda*, es una complicación rara, que comúnmente se asocia a una pérdida considerable de la función respiratoria, se presenta de manera aguda, puede ser detectada en el 1 al 4% de los pacientes hospitalizados con diagnóstico confirmado de lupus eritematoso sistémico.⁹ Clínicamente se presenta como disnea de inicio súbito, tos, fiebre e hipoxemia. La presencia de infecciones es comúnmente observada, pudiendo ser las desencadenantes de tal patología las neumonías virales o bacterianas. Algunos pacientes manifiestan dolor torácico de tipo pleurítico. La hemoptisis se presenta ocasionalmente, aunque en menor frecuencia que la hemorragia pulmonar asociada al lupus. Los estudios radiográficos de tórax muestran infiltrado difuso en parches con predominio de lóbulos inferiores. Se asocia a disminución súbita y progresiva de la función respiratoria, al grado de requerir apoyo con ventilación mecánica. La broncoscopia puede considerarse con la finalidad de excluir procesos infecciosos, por la frecuente coexistencia de neumonía con la neumonitis lúpica aguda, el aislamiento de microorganismos no contraindica la necesidad de terapia inmunosupresora agresiva. Las muestras obtenidas por broncoscopia o por biopsias pulmonares en caso de asociarse a procesos infecciosos, pueden ser cultivadas y sometidas a antibiograma para establecer un tratamiento mejor dirigido. Los cambios histopatológicos en la neumonitis lúpica aguda son compatibles con daño alveolar difuso, observando infiltrado inflamatorio en el intersticio pulmonar y a nivel alveolar.^{2,10,11} Cambios no específicos comúnmente encontrados incluyen edema, hemorragia y enfermedad por membranas hialinas. Mediante

inmunofluorescencia se puede detectar el depósito de inmunoglobulinas y complemento, aunque las lesiones secundarias a vasculitis son poco frecuentes. El tratamiento de esta entidad basado en el análisis de cohortes clínicos, series de casos y reportes encontrados^{7,11,12} incluye la incorporación de altas dosis de corticoesteroides intravenosos (1 a 2 mg/kg/día de prednisona o equivalentes, con dosis máxima de 60mg/día) y terapia respiratoria de soporte. Ya que el rango de mortalidad se aproxima al 50%, la afección progresiva de la función respiratoria indica la necesidad de intervenciones médicas más agresivas, como el uso de pulsos intravenosos de metilprednisolona (30 mg/kg/día con un máximo de 1000 mg/día por 3 días) y plasmaferesis.¹² Agentes inmunosupresores como azatioprina y ciclofosfamida pueden considerarse en pacientes con enfermedad persistente o recurrente; en algunos centros hospitalarios se inicia tempranamente el tratamiento con este tipo de agentes en niños graves.

La *neumonitis lúpica aguda* se expresa como una entidad grave, que es autolimitada y se caracteriza por una inflamación monofásica. Es poco frecuente que se desarrolle enfermedad intersticial crónica, pero puede presentarse en pacientes que sobrevivieron la etapa aguda. La incidencia de la presentación crónica es tan baja, que no es necesario el uso de terapia con corticoesteroides por tiempo prolongado o el uso de terapia inmunosupresora, considerando también la pronta recuperación de los pacientes en la etapa aguda. El seguimiento de los pacientes debe ser continuo, ya que se encuentran en riesgo latente de sufrir daño pulmonar, por lo que deben evaluarse cada 3 a 6 meses con pruebas de funcionamiento pulmonar.

Es poco frecuente la *hemorragia alveolar* en los pacientes con lupus eritematoso sistémico,¹³ representando el 3.7% de las causas de hospitalización secundarias a esta enfermedad,^{6,14} con un rango de mortalidad del 40 al 90%. Puede presentarse como la manifestación inicial del lupus; es más frecuente en pacientes con altos títulos de anticuerpos anti DNA. Se ha documentado relación de afección renal del 60 al 90% de los pacientes con hemorragia alveolar. La mayoría de los pacientes son mujeres jóvenes que presentan disnea, fiebre, pleuritis e hipoxemia. La hemoptisis es evidente

en el 50% de los casos de los pacientes que presentan hemorragia alveolar. La mayor parte de los pacientes con hemorragia alveolar presentan hemoptisis en algún punto de su enfermedad, dato que ayuda a diferenciarlo de la neumonitis lúpica aguda. El sangrado pulmonar es significativo, con disminución de los valores de hemoglobina de hasta el 7% aproximadamente.¹⁵ Las radiografías de tórax muestran infiltrado acinar difuso, bilateral, progresivo, que en ocasiones resuelve espontáneamente. El compromiso respiratorio en más de mitad de los pacientes es grave y súbito, requiriendo la aplicación de oxígeno suplementario incluso ventilación mecánica. Con la ventilación mecánica asistida, el uso de presión espiratoria positiva puede ser teóricamente benéfico para el paciente, al impedir el sangrado alveolar y al evitar el colapso. En caso de hemorragia alveolar leve, se recomienda tratamiento conservador. Debido al alto riesgo de descompensación aguda, se recomienda que todos los pacientes con hemorragia alveolar deben manejarse con cautela, requiriendo en todos los casos hospitalización. El rango de mortalidad de los pacientes con hemorragia alveolar varía del 40 al 90% de las series publicadas, asociada a muerte temprana.^{7,14,15}

La *neumonía* puede coexistir en algunos casos y la relevancia de las infecciones como agente causal es incierta. La frecuencia de esta asociación hace la broncoscopia una herramienta útil en la evaluación de estos pacientes. Tal como en la neumonitis lúpica aguda, la presencia de algún microorganismo en el lavado broncoalveolar o mediante biopsia pulmonar, no descarta la posibilidad de inmunosupresión, sin embargo puede ser útil en la elección del tratamiento antibiótico a establecer. La mayoría de los pacientes muestra franca hemorragia en el lavado broncoalveolar. En los pacientes con muestra de lavado broncoalveolar no sanguinolenta, el hallazgo de macrófagos cargados de hemosiderina es evidencia de hemorragia alveolar reciente.¹⁶

Las muestras obtenidas por broncoscopia o por biopsia a pulmón abierto muestran cambios intersticiales no específicos e infiltrado de neutrófilos y linfocitos en la pared alveolar, así como cambios compatibles con edema y membranas hialinas. Los macrófagos cargados de hemosiderina o la inflamación de pequeñas arteriolas pulmonares o de capilares (condición conocida como capilaritis) ayudan a diferenciar

entre hemorragia alveolar y neumonitis lúpica aguda respectivamente. La inmunofluorescencia directa muestra moteado granular intersticial o moteado endotelial asociado a inmunoglobulinas y complemento.¹⁷ Con esta técnica se puede diferenciar el síndrome de Goodpasture de la hemorragia alveolar, que a nivel histopatológico se caracteriza por un patrón linear en la inmunofluorescencia.

El pronóstico de la hemorragia alveolar es similar al de la neumonitis lúpica aguda, con una relación directamente proporcional a la gravedad de la presentación.^{6, 12, 14-16} Las recomendaciones de tratamiento se basan en series de casos y reportes anecdóticos, considerando el uso temprano de plasmaféresis, en casos graves asociados al síndrome de Goodpasture, el éxito se basará en la terapia encaminada a la remisión de tal enfermedad. Se puede iniciar con dosis altas de corticoesteroide intravenoso (1 a 2 mg/kg/día de prednisona o equivalente) o pueden iniciarse bolos de metilprednisolona (1000 mg/día por 3 días). El inicio temprano de ciclofosfamida es empleado por algunos centros hospitalarios. Aún con el uso de este potente inmunosupresor, no se garantiza la recuperación en caso de falla respiratoria. En algunos casos la hemorragia alveolar es recurrente, en intervalos intermitente, por lo que la plasmaféresis puede estar recomendada, aun habiendo iniciado la terapia esteroidea, asociado a una mayor inmunosupresión que la inducida por ciclofosfamida como monoterapia; sin embargo, el uso de la plasmaféresis y de la ciclofosfamida aun es controvertido.

La frecuencia y rango de expresión de la enfermedad pulmonar intersticial crónica en pacientes con LES, no se ha documentado adecuadamente. Esta entidad afecta menos del 2% de los pacientes con LES, y algunos de los cuales presentan probablemente una curso no tan grave de la enfermedad.^{1, 2} Algunos autores han reportado que la neumonitis lúpica aguda es causa de la enfermedad pulmonar intersticial crónica. En algunos casos, el daño intersticial y los cambios restrictivos en las pruebas de funcionamiento pulmonar son reflejo de la inflamación producida en el proceso pulmonar agudo. La disnea progresiva y la disminución de la función pulmonar presentadas en algunos casos, pueden ser consecuencia del daño crónico por la enfermedad pulmonar intersticial. Otros estudios han descrito un menor número de

pacientes con enfermedad pulmonar intersticial crónica con tos, disnea, infiltrados intersticiales radiográficos o cambios en panal de abeja, así como patrón restrictivo en las pruebas de funcionamiento pulmonar. Los cambios histológicos son vagos, pero se ha identificado inflamación intersticial con cambios de fibrosis.¹ Algunos pacientes con enfermedad pulmonar intersticial responden al uso de esteroides, en raras ocasiones mostrando una buena respuesta al tratamiento. Las formas crónicas de enfermedad pulmonar intersticial en LES son raras, ocurren con poca frecuencia y pueden no ser diagnosticadas como parte de la sintomatología asociada. Una evaluación cuidadosa, incluyendo el uso de pruebas de funcionamiento pulmonar con el apoyo de métodos de imagen, pueden incrementar la sensibilidad en la detección de este tipo de manifestaciones. Se pueden someter a biopsia pulmonar con la finalidad de confirmar el diagnóstico, y determinar el grado de fibrosis como consecuencia del daño intersticial producido.

Los pacientes con LES se encuentran en riesgo para desarrollar *trombosis venosa y tromboembolismo*. Aproximadamente del 30 al 40% de los pacientes con LES presentan anticuerpos antifosfolípidos, asociados a mayor riesgo de trombosis arterial o venosa durante el embarazo, particularmente a lo largo del primer y segundo trimestre de gestación.¹⁸ En pacientes con síndrome antifosfolípidos (definido como la presencia de anticuerpos anticardiolipina o anticoagulante lúpico y trombosis o considerado como pérdida del embarazo), es común la trombosis recurrente.¹⁹ El tratamiento posterior a un evento trombotico se basa en anticoagulación por tiempo prolongado, y en embarazos subsecuentes posterior a una pérdida, se puede manejar con heparina de 3 a 6 meses postparto. El tromboembolismo y la trombosis venosa son las complicaciones sanguíneas más comunes en el síndrome de anticuerpos antifosfolípidos.²⁰ Los pacientes con lupus que presentan disnea aguda, con o sin pleuritis o hemoptisis, deben ser evaluados de inmediato por probables émbolos pulmonares, incluyendo gammagrama de ventilación/perfusión o tomografía de tórax, así como ultrasonido Doppler de extremidades inferiores para detectar trombosis venosa profunda. Se han identificado factores que favorecen la coagulación, como el tabaquismo, uso de anticonceptivos estrogénicos, proteinuria en rango nefrótico

secundaria a enfermedad renal. Rara vez la tromboembolia es causa de hipertensión arterial pulmonar (HAP).

La *HAP* no es tan rara en los pacientes con LES, como previamente se pensaba; se caracteriza por disnea progresiva e hipoxemia que progresa rápidamente hasta la falla cardiaca derecha. La HAP puede ser una condición idiopática en mujeres jóvenes o puede ser secundaria a otras alteraciones, incluyendo enfermedad autoinmune (esclerodermia), tromboembolia venosa crónica, cardiopatía congénita que resulta en cortocircuitos arteriovenosos, infección por virus de inmunodeficiencia humana, uso de fármacos para pérdida de peso, enfermedad hepática con manifestaciones portopulmonares. Inicialmente considerada como una complicación rara del LES, la HAP ahora se reconoce que se puede desarrollar del 1 al 14% de los pacientes.²¹ Tal como los pacientes con esclerodermia, la HAP asociada a LES, es de mal pronóstico, con mortalidad de hasta el 50% a los 2 años del diagnóstico. La HAP generalmente no es bien reconocida en las etapas iniciales de la enfermedad. Al momento en que se detectan signos y síntomas alarmantes, el daño ya es avanzado, en algunos casos incluso irreversible, siendo causa de insuficiencia cardiaca. Los factores de riesgo para el desarrollo de HAP en los pacientes con LES no están bien definidos, sin embargo, un gran porcentaje de los pacientes que la desarrollan, reportan fenómeno de Raynaud y tienen una cantidad significativa de anticuerpos antifosfolípidos.²² Los datos de sugieren la existencia de falla cardiaca derecha, son síncope, ascitis, edema de extremidades inferiores, ritmo de galope a la auscultación. La evaluación debe ser cuidadosa, ya que los exámenes diagnósticos pueden incrementar la sensibilidad para la detección temprana de HAP. El ecocardiograma es la prueba inicial, que debería ser realizada en todos los pacientes con LES que presentan disnea, ya que las presiones ventriculares derechas se encuentran frecuentemente elevadas. Se pueden detectar signos de aumento en la tensión cardiaca del lado derecho, como crecimiento atrial o ventricular derecho y movimiento septal discinético, altamente sugestivos de HAP, pero son comúnmente encontrados en la enfermedad avanzada. Las pruebas de función pulmonar, muestran una disminución significativa en la capacidad de difusión de monóxido de carbono (DLCO, de sus siglas en inglés), comparado con la disminución

de los volúmenes pulmonares. La remodelación histopatológica de HAP en los pacientes con LES no es específica. Las lesiones vasculares iniciales incluyen adelgazamiento de la íntima, hipertrofia del musculo liso en la capa media, tales lesiones también son observadas en la esclerodermia e HAP idiopática.

Se sospecha de HAP ante la presencia de disnea, (en ausencia de otra causa cardiopulmonar), asociada a una elevada presión ventricular derecha en el ecocardiograma, acompañándose de una probable elevación en la capacidad vital forzada (FVC, de sus siglas en inglés) y DLCO, así como aumento sérico del péptido natriurético cerebral. El estándar de oro para confirmar el diagnóstico de HAP, es mediante el cateterismo cardiaco derecho. Por la asociación de cortocircuitos resultantes de cardiopatías congénitas en niños, un cardiólogo pediatra o intensivista pediátrico debe realizar la cateterización cardiaca. El ecocardiograma es una herramienta poco sensible para la búsqueda de cortocircuitos, por lo que una cateterización cardiaca derecha cuidadosa es crucial en los pacientes con HAP. En los pacientes que se realiza el diagnóstico, debe considerarse también la tromboembolia venosa crónica, por lo que el tratamiento de los pacientes con LES e HAP, incluye anticoagulación, incrementando los niveles de la misma, en pacientes con anticuerpos antifosfolípidos que han desarrollado coágulos. La evidencia de reportes de casos y estudios retrospectivos en LES, sugieren que los pacientes que padecen HAP, pueden mostrar disminución de la presión pulmonar con terapias agresivas con medicamentos inmunosupresores, incluyendo corticoesteroides y ciclofosfamida.⁸

El *síndrome de pulmón pequeño* es una rara complicación del LES, sin embargo, es posible que la mitad de los casos no sean diagnosticados. Los pacientes presentan disnea progresiva y un patrón restrictivo en las pruebas de función pulmonar. La ortopnea puede ser una manifestación característica del síndrome de pulmón pequeño. La prueba de DLCO puede o no estar disminuido. En las radiografías de tórax se observa elevación de los diafragmas y en ocasiones atelectasias basales bilaterales, tales hallazgos pueden estar presentes, aun cuando el paciente no muestre evidencia de daño en la pleura o en el parénquima pulmonar.²³ El diagnóstico diferencial incluye

la enfermedad pulmonar intersticial, ya que en ésta no existen cambios inflamatorios o fibróticos; además la enfermedad pulmonar intersticial no es una presentación del síndrome de pulmón pequeño. La etiopatogenia de síndrome de pulmón pequeño es multifactorial. En algunos casos la fibrosis pleural puede resultar en enfermedad pulmonar restrictiva. Estudios recientes sugieren que algunos pacientes tienen volúmenes pulmonares reducidos secundarios a debilidad intercostal y diafragmática.²⁴ Esta condición se consideraba como lentamente progresiva, la mayoría de los casos de síndrome de pulmón pequeño al parecer han tenido buen pronóstico, con estancamiento del daño o incluso remisión de la lesión a lo largo del tiempo. En pacientes sintomáticos, se indica terapia con corticoesteroides, sin embargo, los rangos de respuesta al uso de este tipo de medicamentos requiere mayor estudio. Ocasionalmente, la disnea progresiva y la pérdida de los volúmenes pulmonares requieren aplicación de medicamentos citotóxicos, tales como la azatioprina y ciclofosfamida. Poco se sabe del síndrome de pulmón pequeño en el niño con LES, ya que se han reportado pocos casos.

Es poco frecuente que se afecte la vía aérea en el paciente con LES. Se han reportado casos aislados de bronquiolitis obliterante con neumonía organizada, que a nivel histológico se manifiesta con cambios inflamatorios inespecíficos en la vía aérea distal y alveolar. La fiebre, tos y cambios intersticiales pueden formar parte de la presentación inicial de ésta entidad. En la mayoría de los casos, se requiere de biopsia de pulmón para confirmar el diagnóstico. El tratamiento es a base de corticoesteroides, el cual generalmente es efectivo. La etiología de la bronquiolitis obliterante con neumonía organizada en LES es incierta, pero se sospecha que puede ser desarrollada posterior a procesos infecciosos.

La enfermedad de vía aérea superior es extremadamente rara en LES. Algunos autores ha sugerido mayor riesgo de estenosis subglótica postintubación, por lo que se requiere de mayores cuidados en los pacientes con LES que ha sido extubados. La enfermedad pulmonar obstructiva es poco frecuente en LES. En algunos casos pueden desarrollar dismotilidad esofágica, similar a la observada en la esclerodermia, produciendo

patología esofágica inferior, incrementando el riesgo de aspiración, particularmente cuando el paciente duerme en posición prona. Los síntomas asociados a aspiración incluyen tos nocturna y sibilancias. Las pruebas de función pulmonar pueden mostrar un patrón obstructivo en la espirometría. La disminución de la DLCO con volúmenes pulmonares normales, puede sugerir aspiración crónica. En la tomografía de tórax de alta resolución se pueden observar opacidades en vidrio despulido, de predominio en el lóbulo inferior derecho. El tratamiento se basa preferentemente en inhibidores de la bomba de protones, así como medidas anti-aspiración (evitar múltiples almohadas, elevación de la cabeza 3 a 4 pulgadas, no ingerir alimentos de 3 a 4 horas antes de ir a dormir) y uso de procinéticos antes de ir a dormir, para favorecer el vaciamiento gástrico.

Los pacientes con LES tienen inmunocompromiso, representando un mayor riesgo para padecer infecciones del tracto respiratorio, en ocasiones por organismos oportunistas. Tal compromiso del sistema inmune en el LES es resultado de alteraciones en el complemento y en la inmunidad mediada por células, reducción de la función de fagocítica de los macrófagos alveolares, uso de medicamentos inmunosupresores y el bajo aclaramiento ciliar. Los microorganismos responsables de las infecciones del tracto respiratorio en LES incluyen *Klebsiella aerobacter*, *Escherichia coli* y *Streptococo beta hemolítico*. También han sido cultivados organismos como *Candida albicans*, *Aspegillus sp.* y *Pneumocystis jiroveci*, de pulmones de los pacientes con LES. Pacientes con disfunción inmunológica y pacientes que reciben terapia inmunosupresora, deben recibir terapia profiláctica con trimetoprim con sulfametoxazol.

5. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El lupus eritematoso sistémico es una enfermedad autoinmune que tiene afección multi-sistémica, por lo tanto es importante identificar cuáles son las manifestaciones pulmonares más comunes, ya que al presentarlas de manera aguda pueden asociarse a una mayor morbimortalidad, tal es el caso de la hemorragia pulmonar, con un rango de mortalidad del 40 al 90%.^{6,14} La mayor parte de las manifestaciones pulmonares son sub-diagnosticadas y los reportes encontrados se basan en pacientes adultos, siendo la enfermedad pleural, la manifestación pulmonar más frecuente en el curso de LES, hasta un 35 al 50% de los pacientes adultos pueden presentar afección pleural. Las manifestaciones pulmonares en LES pediátrico se han reportado de un 18 al 40% durante el primer año de diagnóstico, así como del 18 al 81% en cualquier periodo del transcurso de la enfermedad; siendo más frecuente en la población afroamericana.⁷ Tales estudios se centran en población norteamericana y caucásica.

6. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son las manifestaciones pulmonares en niños mexicanos con diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico que acuden al Hospital Infantil de México Federico Gómez en el periodo comprendido del 2007 al 2014?

7. JUSTIFICACIÓN

El lupus eritematoso sistémico es una enfermedad autoinmune que se puede manifestar en la edad pediátrica, afectando múltiples órganos y sistemas. Produce un sin número de complicaciones, dentro de las que destacan las de origen pulmonar, asociadas a una alta tasa de mortalidad.

La mayor parte de las manifestaciones pulmonares estudiadas, han sido reportadas de pacientes adultos, las cuales son extrapoladas al paciente pediátrico.

Este trabajo contribuirá a que el médico pediatra centre su atención en las manifestaciones pulmonares de los niños con lupus eritematoso sistémico, interviniendo de manera oportuna para mantener un adecuado funcionamiento pulmonar, disminuyendo la tasa de morbimortalidad, mejorando la calidad de vida de los pacientes que padecen esta patología.

8. OBJETIVOS

Objetivo General

Identificar las manifestaciones pulmonares más frecuentes de los niños mexicanos con diagnóstico de Lupus eritematoso sistémico.

9. HIPÓTESIS

La pleuritis es la manifestación pulmonar más frecuente en los niños mexicanos con lupus eritematoso sistémico.

10. METODOLOGÍA

Tipo de Estudio:

Observacional, descriptivo, de procesos patológicos con corte histórica.

Perfil:

Criterios de inclusión:

- Pacientes de 4 a 18 años de edad
- Pacientes que acuden al Hospital Infantil de México Federico Gómez
- Pacientes con diagnóstico confirmado de lupus eritematoso sistémico

Criterios de exclusión:

- Pacientes con diagnóstico probable de lupus eritematoso sistémico
- Pacientes menores de 4 años y mayores de 18 años
- Pacientes con expediente incompleto
- Pacientes con antecedente de lobectomía parcial o total, así como neumectomías
- Pacientes con deformidades a nivel de caja torácica

Programa para selección y registro de casos:

- Identificación de pacientes con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico, pertenecientes al Hospital Infantil de México Federico Gómez, de acuerdo al registro de expedientes en el periodo del 2007 al 2014.
- Recolección de expedientes de pacientes previamente valorados por el servicio de reumatología.
- Obtención de datos de acuerdo a manifestaciones pulmonares y sintomatología asociada registrados en los expedientes.
- Consulta de la base de datos del servicio de radiología e imagen del Hospital Infantil de México Federico Gómez.

11. PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO

- Los datos correspondientes a las manifestaciones pulmonares, pruebas de función pulmonar, así como cambios radiográficos de cada paciente se capturaron manualmente en bases de datos.
- Se determinaron las medidas de tendencia central y dispersión.
- Se aplicaron las pruebas Ji-cuadrado y la prueba de U de Mann-Whitney de muestras independientes para valorar la significancia estadística de las diferencias entre los grupos.
- Se utilizó el Software para Windows SPSS versión 20.
- El valor estadístico significativo se tomó a partir de $p < 0.05$, con un intervalo de confianza del 95%.

12. DESCRIPCIÓN DE VARIABLES

| VARIABLE | DEFINICIÓN OPERACIONAL | TIPO | ESCALA DE MEDICIÓN |
|------------------------|--|-----------------------|--|
| Edad | Número de años o meses cumplidos | Continua | Años |
| Sexo | Estado gonadal que diferencia a los niños | Nominal Dicotómica | Masculino, Femenino |
| Manifestación pulmonar | Integración de sintomatología presentada y pruebas de laboratorio y gabinete asociadas | Nominal Politómica | Pleuritis Hemorragia pulmonar Neumonitis lúpica aguda Hipertensión arterial pulmonar Tromboembolia pulmonar Síndrome de pulmón pequeño Neumonitis lúpica crónica Neumonía |
| Síntomas/Signos | Descripción de los datos obtenidos mediante anamnesis y exploración física | Nominal | Disnea Tos Dificultad respiratoria Hemoptisis Dolor torácico Sibilancias Cianosis |
| Saturación de oxígeno | Concentración de oxígeno sanguíneo por oximetría de pulso | Nominal Dicotómica | Normal (>92%) Bajo (<92%) |
| Patrón radiográfico | Características observadas en la | Nominal | Derrame pleural Infiltrado reticular |

| | | | |
|---------------------------------|--|------------------------|---|
| | radiografía de tórax | | Infiltrado nodular Llenado alveolar Consolidación |
| Espirometría | Medición de volúmenes pulmonares dinámicos | Nominal | Normal (FEV1/FVC y FVC > 80%) Obstrucción (FEV1/FVC < 80%) Sugiere restricción (FEV1/FVC > 80% y FVC < 80%) |
| Pletismografía | Medición de volúmenes pulmonares estáticos | Nominal | Normal (80-120%) Restricción (< 80%) Hiperinflación (> 120%) |
| Difusión de Monóxido de Carbono | Medición de gas difundido a nivel alveolar | Nominal Politécnica | Normal (80-120%) Alta (> 120%) Baja (< 80%) |

13. RESULTADOS DEL ESTUDIO

Se revisaron un total de 228 expedientes de pacientes con diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico (LES) atendidos en el Hospital Infantil de México Federico Gómez. De estos, el 85.1% (194) fueron femeninos y el 14.9% (34) fueron masculinos; mientras que la media de edad fue de 14.64 (\pm 2.71) (ver Ilustración 1).

Con respecto a la presencia de problemas pulmonares, solo el 20.2% (46) de los pacientes con LES tuvieron alguna manifestación pulmonar; siendo estas manifestaciones por orden de frecuencia en presentación las siguientes: pleuritis (14%), hemorragia pulmonar (3.9%), tromboembolia pulmonar (0.9%), neumonitis lúpica aguda (0.4%), hipertensión arterial pulmonar (0.4%) y síndrome de pulmón pequeño (0.4%). Por otro lado, consideramos a la neumonía entidad independiente en el análisis ya que no fue posible comprobar si esta se presentó como una manifestación de enfermedad pulmonar o una complicación del tratamiento de base para LES; siendo encontrada en un 24.1% de los pacientes (ver tabla 1).

Dada esta división entre manifestaciones pulmonares primarias y manifestaciones pulmonares posiblemente secundarias a tratamiento, decidimos analizar la asociación entre ambas variables. A través de la prueba Ji-cuadrado 2x2 encontramos que aquellos pacientes con LES que cuentan con cualquier tipo de manifestación pulmonar primaria tienen un mayor riesgo de presentar un cuadro de neumonía (OR: 15.80; IC 95%: 7.35 – 33.97; p: 0.001). En la Tabla 2 se muestran la asociación de neumonía con cada una de las manifestaciones pulmonares.

Con respecto a los síntomas iniciales en este grupo de pacientes, la disnea fue el primer síntoma el cual se manifestó en un 9.6% (22) de los pacientes seguido por tos con el 4.8% (11), dificultad respiratoria con el 3.5% (8), hemoptisis con el 2.2% (5) y dolor torácico con el 1.3% (4) de todos los casos. En la tabla 3 se observa la relación entre la manifestación pulmonar y el síntoma inicial.

Con respecto a su saturación de oxígeno, de manera general la media de saturación de los 228 pacientes con LES fue de 96.87 (\pm 1.63), con una saturación máxima de 99% y una mínima del 90%. El 99.1% (226) tuvieron una saturación normal, es decir, mayor a 92% mientras que solo 2 pacientes mostraron una saturación menor al 92%, siendo estos pacientes uno el que padeció de neumonitis lupica aguda y el otro aquel con síndrome de pulmón pequeño.

La gran mayoría de los cambios radiográficos se presentaron en aquellos con manifestaciones pulmonares, siendo el más frecuente el derrame pleural con 14%, seguido por infiltrado reticular (5.3%), llenado alveolar (3.1%) y el infiltrado nodular (0.9%) ver tabla 4.

Con respecto a la espirometría, solo nueve (4%) pacientes del total de 228 cuentan con este estudio donde se reportan cinco (55.5%) estudios normales y cuatro (45.5%) estudios anormales y dentro de estos solo un estudio se reportó con patrón obstructivo y tres con patrón sugerente de restricción. Además, dentro de estos estudios la media de FEV1 fue de 83.89 (\pm 20.28), de FVC fue de 87.67 (\pm 24.42) y de la relación FEV1/FVC fue de 88.67 (\pm 10.38), ver tabla 5.

Por otro lado, con respecto a la plestimografía solo cinco (10.3%) pacientes del total de 228 cuentan con este estudio donde se reportan dos (0.9%) estudios normales y tres (1.3%) estudios anormales mismos que fueron considerados con restricción pulmonar. Además, dentro de estos estudios la media de TLC fue de 78.60 (\pm 18.84), de VR fue de 96.00 (\pm 19.69) y de SVC fue de 75.40 (\pm 23.30), ver tabla 6.

Con respecto a la prueba de capacidad de difusión de monóxido de carbono (DLCO) solo tres (1.3%) pacientes del total de 228 cuentan con este estudio donde se reportan dos (0.9%) estudios normales y uno (0.4%) estudio anormal mismo que fue considerado con baja difusión, ver tabla 7.

Por último, con respecto a los niveles de los anticuerpos, de forma general encontramos gran variabilidad de entre el número de pacientes que los tenían registrados en sus expedientes. De tal suerte que 42 pacientes tenían una media de Anti-SM de 132.99 (\pm 511.76), 210 pacientes tenían una media de Anti-DNA de 320.54 (\pm 798.04), 129 pacientes tenían una media de Anti-cardiolipina IgM de 23.94 (\pm 35.36), 125 pacientes con Anti-cardiolipina IgG de 20.03 (\pm 33.08), 17 pacientes con Anti β 2-glicoproteína IgA de 11.91 (\pm 13.52), 108 pacientes con Anti β 2-glicoproteína IgG de 12.57 (\pm 26.60), 109 pacientes con Anti β 2-glicoproteína IgM de 31.66 (\pm 60.62) y 40 pacientes tenían una media de Antinucleosomas de 147.82 (\pm 182.74). En la tabla 8 se observa las medias acorde a cada uno de los dos grupos.

Tras utilizar la prueba de U de Mann-Whitney para muestras independientes de distribución no paramétrica, no encontramos ninguna diferencia estadísticamente significativa entre los niveles de anticuerpos entra ambas poblaciones.

14. DISCUSIÓN

De acuerdo a nuestros resultados observamos un predominio del sexo femenino sobre el sexo masculino en los niños con lupus eritematoso sistémico, que de acuerdo al grupo de edad, la mayor parte se encuentran en etapa de adolescencia.

Las manifestaciones pulmonares se presentaron en menos de la cuarta parte de los pacientes estudiados, encontrando una menor prevalencia respecto a la reportada en adultos por Quadelli y cols.². Sin embargo, al compararlo con los estudios de Trapani y cols.³, éstas se sitúan dentro del rango de prevalencia de acuerdo a su estudio dirigido a la población pediátrica.

La manifestación pulmonar asociada con mayor frecuencia a LES es la pleuritis, ya que se relaciona con una reacción inflamatoria involucrada en la fisiopatología de la enfermedad, encontrando depósito local de complejos autoinmunes y producción de citocinas proinflamatorias, condicionando el daño de éste tejido, característica identificada por Orens y cols.⁷, aunque tales estudios se realizaron en adultos. Esta manifestación incluso forma parte de los criterios de clasificación para considerar ésta enfermedad, su frecuencia se encontró dentro de los rangos reportados en la literatura.

Uno de los factores que incrementa la morbimortalidad en ésta enfermedad es la neumonía, reportada en el 25% de los pacientes, por lo que la identificación de cualquiera de las manifestaciones pulmonares adquiere mayor importancia, ya que éstas condicionan mayor riesgo para el desarrollo de eventos infecciosos, asociación previamente establecida por Rojas-Serrano y cols.⁶ en adultos, en su análisis se encontró mayor predisposición a desarrollar neumonía en los pacientes con hemorragia pulmonar, evento igualmente identificado en nuestro estudio.

Se debe considerar que la neumonía puede ser secundaria a los procesos fisiopatológicos propios de la enfermedad, o ser una complicación secundaria al tratamiento establecido.

La hemorragia pulmonar es una de las entidades que se asocia a muerte temprana en el 40-90% de los casos, adquiriendo importancia la identificación temprana de ésta manifestación, incluso evitando los procesos neumónicos con los que encontramos se encuentra fuertemente ligada, aumentando exponencialmente el riesgo de muerte.

El resto de las manifestaciones pulmonares como tromboembolia pulmonar, neumonitis lúpica aguda, hipertensión arterial pulmonar y el síndrome de pulmón pequeño, representan apenas el 2% de las manifestaciones encontradas, siendo entidades raras, coincidiendo con las propias reportadas en adultos.

Los síntomas variaron de acuerdo a la entidad patológica. La disnea se asoció mayormente a pleuritis y tromboembolia pulmonar, explicado por la probable inflamación local y la restricción pulmonar por la ocupación del espacio pleural, así como alteración del índice ventilación/perfusión respectivamente. La hemoptisis fue el síntoma predominante de la hemorragia pulmonar, seguido de tos.

La disminución de la saturación de oxígeno es rara, presentándose en dos pacientes, el primero con síndrome de pulmón pequeño, complicación rara, asociada a datos de dificultad respiratoria y restricción pulmonar en la Pletismografía, coincidiendo con los datos reportador por Cerqueira y cols.⁵; el segundo con neumonitis lúpica aguda, patología que a pesar de ser grave, generalmente es autolimitada.

Los cambios radiográficos son poco característicos entre una manifestación y otra, a excepción de la pleuritis, en la que se identifica una radiografía sugestiva de derrame pleural.

Como se puede observar, las pruebas de funcionamiento pulmonar no se realizan con frecuencia en los pacientes con LES, a pesar de ser una herramienta de gran importancia, ya que se pueden identificar cambios que nos orienten a alguna manifestación específica, como el patrón restrictivo que puede observarse en patologías que producen ocupación alveolar o daño al intersticio pulmonar.

Es importante detectar de manera oportuna las manifestaciones pulmonares en los pacientes que padecen lupus eritematoso sistémico, con la finalidad de tratar lo antes posible, cualquier complicación pulmonar, preservando el funcionamiento pulmonar, así como las condiciones generales del paciente con ésta patología, proporcionando una mejor calidad de vida al disminuir la morbimortalidad que esto conlleva.

15. CONCLUSIONES

La manifestación pulmonar más común asociada a LES es la pleuritis, sin embargo, la gama de manifestaciones pulmonares en este tipo de pacientes puede ser muy variada, así como la presentación de cada una de ellas.

Se deben realizar intervenciones oportunas al presentar manifestaciones pulmonares en el paciente con lupus eritematoso sistémico con la finalidad de disminuir la morbimortalidad y mejorar la calidad de vida.

Instaurar programas o acciones para identificar en los hospitales que tratan este tipo de pacientes, las manifestaciones pulmonares de manera temprana, considerando de manera importante, la realización de pruebas de funcionamiento pulmonar, brindando una atención integral en el que intervenga un equipo multidisciplinario.

Se requieren investigaciones entre centros que tratan este tipo de pacientes con la finalidad de ampliar nuestro conocimiento y valorar el impacto que tienen a nivel global las manifestaciones pulmonares las cuales pueden condicionar a largo plazo el adecuado funcionamiento pulmonar.

16. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

El estudio se limita solo a los pacientes de edad pediátrica mayores de 4 años y menores de 18 años de edad, ya que pacientes menores representan menor prevalencia de la enfermedad; en el caso contrario los pacientes mayores de 18 años ya son considerados como adultos.

La población estudiada solo se centraliza al Hospital Infantil de México Federico Gómez, sin embargo, para tener una muestra más significativa sería necesario incluir a otros centros especializados con la finalidad de establecer un estudio que puede extrapolarse a la población latinoamericana de pacientes pediátricos que padecen LES.

El estudio realizado solo se realiza en un periodo de tiempo determinado por las condiciones de la misma, sin embargo, puede darse un seguimiento, con la finalidad de establecer el comportamiento de los pacientes de acuerdo a circunstancias específicas y determinar de esa manera las variaciones en cuanto a las manifestaciones pulmonares que mayormente prevalecen en LES y el impacto que representan en la edad pediátrica.

17. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

| Actividad | Periodo de tiempo |
|--|--------------------------|
| Planteamiento del problema | Junio 2014 |
| Búsqueda de información | Julio 2014 |
| Realización de Portafolio | Agosto 2014 |
| Presentación pregunta de investigación | Octubre 2014 |
| Búsqueda de información referente a | Octubre 2014 |
| Estructuración de proyecto de tesis | Noviembre 2014 |
| Planteamiento de objetivos | Noviembre 2014 |
| Planteamiento de hipótesis | Diciembre 2014 |
| Selección de variables y metodología | Diciembre 2014 |
| Selección de pacientes por expediente | Enero 2015 |
| Captura de información | Enero-Marzo 2015 |
| Análisis de información | Abril 2015 |
| Comparación y reporte de resultados | Abril 2015 |
| Conclusiones del estudio realizado | Abril-Mayo 2015 |
| Estructuración final de tesis | Abril-Mayo 2015 |
| Entrega formal de tesis | Junio 2015 |

18. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] Rabinovich E. Pulmonary complications of childhood rheumatic disease. *Pediatric Respiratory Reviews*. 2012; 13: 29-36.
- [2] Quadelli SA, Alvarez C, Arce SC, Paz L, Sarano J. Pulmonary involvement of systemic lupus erythematosus: analysis of 90 necropsies. *Lupus*. 2009; 18: 1053-1060.
- [3] Trapani S, Camiciottoli G, Ermini M, Castelan W, Falcini F. Pulmonary involvement in juvenile systemic lupus erythematosus: a study on lung function in patients asymptomatic for respiratory disease. *Lupus*. 1998; 7: 555-550.
- [4] Nadora RL, Landing BH. Pulmonary lesions in childhood onset systemic lupus erythematosus: Analysis of 26 cases, and summary of literature. *Pediatr Pathol*. 1987; 7: 1-18.
- [5] Cerqueira D, Ferreira G. Presentation and prognosis of shrinking lung syndrome in systemic lupus erythematosus: report of four cases. *Rheumatol Int*. 2012; 32: 1391-1396.
- [6] Rojas-Serrano J, Pedroza J, Regalado J, Robledo J, Reyes E, Sifuentes-Osornio J. High prevalence of infections in patients with systemic lupus erythematosus and pulmonary hemorrhage. *Lupus*. 2008; 17: 295-299.
- [7] Orens JB, Martinez FJ, Lynch JP. Pleuropulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am*. 1994; 20: 159-193.
- [8] Jais X, Launay D, Yaici A, et al. Immunosuppressive therapy in lupus and mixed connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension: a retrospective analysis of twenty-three cases. *Arthritis Rheum*. 2008; 58: 521-531.
- [9] Murin S, Wiedeman HP, Matthay RA. Pulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus. *Clin Chest Med*. 1998; 19: 641-665.
- [10] Haupt HM, Moore GW, Hutchins GM. The lung in systemic lupus erythematosus: Analysis of the pathologic changes in 120 patients. *Am J Med*. 1981; 71: 791-798.
- [11] Inoue T, et al. Immunopathologic studies of pneumonitis in systemic lupus erythematosus. *Ann Intern Med*. 1979; 91: 30-34.

- [12] Matthay RA, Hudson LD, Petty TL. Acute lupus pneumonitis: Response to azathioprine therapy. *Chest*. 1973; 63: 117-120.
- [13] Ciftci E, et al. Pulmonary involvement in childhood-onset systemic lupus erythematosus: A report of five cases. *Rheumatology*. 2004; 43: 587-591.
- [14] Porres AM, Mendez J, Eraso L, Porres MM, Pema K. Diffuse alveolar hemorrhage as an initial presentation of systemic lupus erythematosus. *J Natl Med Assoc*. 2008; 100: 1485-1487.
- [15] Zamora MR, et al. Diffuse alveolar hemorrhage and systemic lupus erythematosus: Clinical presentation, histology, survival and outcome. *Medicine*. 1997; 76: 192-202.
- [16] Santos-Ocampo AS, Mandell BF, Fessler BJ. Alveolar hemorrhage in systemic lupus erythematosus: Presentation and management. *Chest*. 2000; 118: 1083-1090.
- [17] Collard HR, Schwarz MI. Diffuse alveolar hemorrhage. *Clin Chest Med*. 2004; 25: 583-592.
- [18] Ruiz-Irastorza G, Crowther M, Branch W, Khamashta MA. Antiphospholipid syndrome. *Lancet*. 2010; 376: 1498-1509.
- [19] Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome. *J Thromb Haemost*. 2006; 4(2): 295-306.
- [20] Dell L, Corona F, Defilippi AC, Esposito A, Principi N, Esposito S. Systemic lupus erythematosus presenting with pulmonary thromboembolism in a 15 year old girl. *Rheumatol Int*. 2012; 32: 2925-2928.
- [21] Ling TP, Thumboo J, Boey ML. Primary and secondary pulmonary hypertension in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2000; 9: 338-342.
- [22] Cefle A, Inane M, Sayarlioglu M, Kamali S, Gul A, Ocal L, et al. Pulmonary hypertension in systemic lupus erythematosus: relationship with antiphospholipid antibodies and severe disease outcome. *Rheumatol Int*. 2011; 31: 183-189.
- [23] Branger S, Schleinitz N, Gayet S. Shrinking lung syndrome and systemic autoimmune disease. *Rev Med Interne*. 2004; 25: 83-90.

[24] Al-Raqum HA, Uppal SS, Al-Mutairy M, Kumari R. Shrinking lung syndrome as a presenting manifestation of systemic lupus erythematosus in a female Kuwaiti. Clin Rheumatol. 2006; 25: 412-414.

19. ANEXOS

Ilustración 1. Gráfico de sectores que muestra la distribución proporcional de sujetos femeninos y masculinos en el total de la muestra.

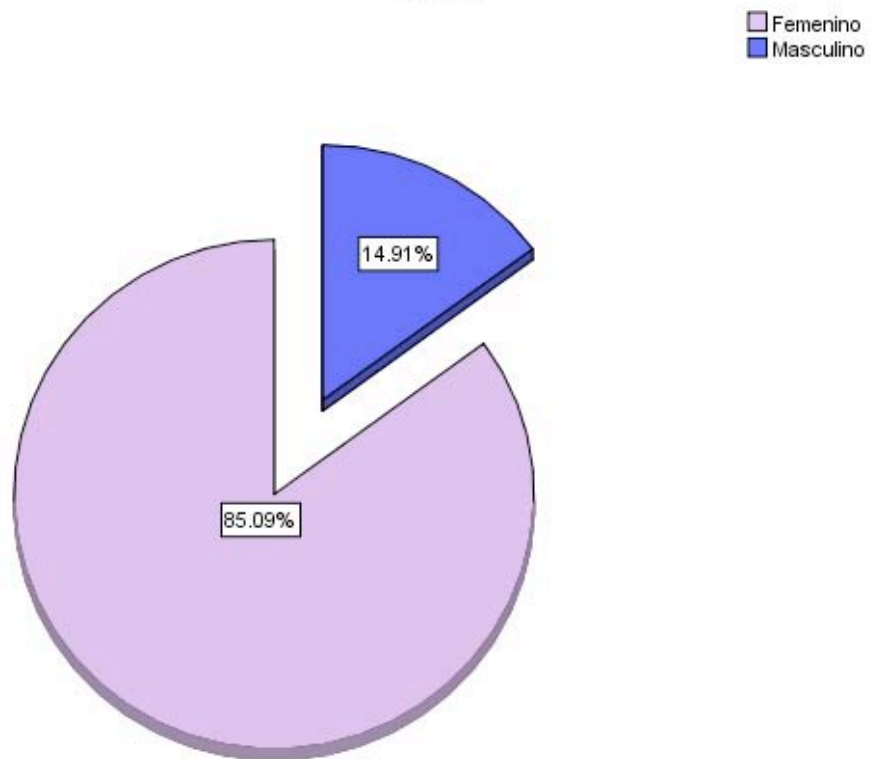


Tabla 1. Frecuencia y porcentaje de las manifestaciones pulmonares en pacientes con LES

| Manifestaciones pulmonares | N | % |
|--|----|------|
| Manifestaciones primarias | | |
| Pleuritis | 32 | 14 |
| Hemorragia pulmonar | 9 | 3.9 |
| Tromboembolia pulmonar | 2 | 0.9 |
| Neumonitis lúpica aguda | 1 | 0.4 |
| Hipertensión arterial pulmonar | 1 | 0.4 |
| Síndrome de pulmón pequeño | 1 | 0.4 |
| Manifestaciones probablemente secundarias | | |
| Neumonía | 55 | 24.1 |

Tabla 2. Asociación entre las manifestaciones pulmonares y la neumonía.

| Variable | Neumonía | |
|--|------------|-------------|
| | SI N(%) | No N(%) |
| Manifestación pulmonar primaria | | |
| SI | 32 (69.6%) | 14 (30.4%) |
| No | 23 (12.6%) | 159 (87.4%) |
| Tipo de manifestación pulmonar primaria | | |
| Pleuritis | 20 (62.5%) | 12 (37.5%) |
| Hemorragia pulmonar | 9 (100%) | 0 (0%) |
| Tromboembolia pulmonar | 1 (50%) | 1 (50%) |
| Neumonitis lúpica aguda | 1 (100%) | 0 (0%) |
| Hipertensión arterial pulmonar | 1 (100%) | 0 (0%) |
| Síndrome de pulmón pequeño | 1 (100%) | 0 (0%) |

Tabla 3. Asociación entre las manifestaciones pulmonares y su síntoma inicial.

| Manifestación pulmonar | Síntoma inicial | | | | |
|---------------------------------------|-----------------|-----------|-------------------------|------------|----------------|
| | Disnea | Tos | Dificultad respiratoria | Hemoptisis | Dolor torácico |
| Pleuritis | 18 (56.3%) | 4 (12.5%) | 7 (21.9%) | 0 (0%) | 3 (9.4%) |
| Hemorragia pulmonar | 1 (11.1%) | 3 (33.3%) | 0 (0%) | 5 (55.6%) | 0 (0%) |
| Tromboembolia pulmonar | 2 (100%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) |
| Neumonitis lúpica aguda | 0 (0%) | 1 (100%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) |
| Hipertensión arterial pulmonar | 1 (100%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) |
| Síndrome de pulmón pequeño | 0 (0%) | 0 (0%) | 1 (100%) | 0 (0%) | 0 (0%) |

Tabla 4. Asociación entre las manifestaciones pulmonares y cambios radiográficos.

| Variable | Cambios radiográficos | | | | |
|--|-----------------------|-----------------|----------------------|--------------------|------------------|
| | Ninguno | Derrame pleural | Infiltrado reticular | Infiltrado nodular | Llenado alveolar |
| Manifestación pulmonar primaria | | | | | |
| SI | 3 (6.5%) | 32 (69.6%) | 3 (6.5%) | 1 (2.2%) | 7 (15.2%) |
| No | 172 (94.5%) | 0 (0%) | 9 (4.9%) | 1 (0.5%) | 0 (0%) |
| Tipo de manifestación pulmonar primaria | | | | | |
| Pleuritis | 0 (0%) | 31 (96.9%) | 1 (3.1%) | 0 (0%) | 0 (0%) |
| Hemorragia pulmonar | 0 (0%) | 1 (11.1%) | 2 (22.2%) | 0 (0%) | 6 (66.7%) |
| Tromboembolia pulmonar | 2 (100%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) |
| Neumonitis lúpica aguda | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 1 (100%) |
| Hipertensión arterial pulmonar | 1 (100%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) |
| Síndrome de pulmón pequeño | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 1 (100%) | 0 (0%) |

Tabla 5. Asociación entre las manifestaciones pulmonares y los resultados de la espirometría.

| Variable | Resultados en espirometría | | | | |
|--|----------------------------|----------------|-----------------|--------------------|------------------------------|
| | Sin estudio | Estudio normal | Estudio anormal | Patrón obstructivo | Patrón sugerente restricción |
| Manifestación pulmonar primaria | | | | | |
| SI | 41 (89.1%) | 2 (4.3%) | 3 (6.5%) | 0 (0%) | 3 (6.5%) |
| No | 178 (97.8%) | 3 (1.6%) | 1 (0.5%) | 1 (0.5%) | 0 (0%) |
| Tipo de manifestación pulmonar primaria | | | | | |
| Pleuritis | 31 (96.9%) | 1 (3.1%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) |
| Hemorragia pulmonar | 6 (66.7%) | 1 (11.1%) | 2 (22.2%) | 0 (0%) | 2 (22.2%) |
| Tromboembolia pulmonar | 2 (100%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) |
| Neumonitis lúpica aguda | 1 (100%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) |
| Hipertensión arterial pulmonar | 1 (100%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) |
| Síndrome de pulmón pequeño | 0 (0%) | 0 (0%) | 1 (100%) | 0 (0%) | 1 (100%) |

Tabla 6. Asociación entre las manifestaciones pulmonares y los resultados de la plestimografía.

| Variable | Estudio de plestimografía | | | |
|--|---------------------------|----------------|-----------------|--------------------|
| | Sin estudio | Estudio normal | Estudio anormal | Patrón restrictivo |
| Manifestación pulmonar primaria | | | | |
| SI | 42 (91.3%) | 1 (2.2%) | 3 (6.5%) | 3 (6.5%) |
| No | 181 (99.5%) | 1 (0.5%) | 0 (0%) | 0 (0%) |
| Tipo de manifestación pulmonar primaria | | | | |
| Pleuritis | 32 (100%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) |
| Hemorragia pulmonar | 6 (66.7%) | 1 (11.1%) | 2 (22.2%) | 2 (22.2%) |
| Tromboembolia pulmonar | 2 (100%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) |
| Neumonitis lúpica aguda | 1 (100%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) |
| Hipertensión arterial pulmonar | 1 (100%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) |
| Síndrome de pulmón pequeño | 0 (0%) | 0 (0%) | 1 (100%) | 1 (100%) |

Tabla 7. Asociación entre las manifestaciones pulmonares y los resultados de la prueba DLCO.

| Variable | Estudio de DLCO | | | |
|--|-----------------|----------------|-----------------|---------------|
| | Sin estudio | Estudio normal | Estudio anormal | Baja difusión |
| Manifestación pulmonar primaria | | | | |
| SI | 44 (95.7%) | 1 (2.2%) | 1 (2.2%) | 1 (2.2%) |
| No | 181 (99.5%) | 1 (0.5%) | 0 (0%) | 0 (0%) |
| Tipo de manifestación pulmonar primaria | | | | |
| Pleuritis | 32 (100%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) |
| Hemorragia pulmonar | 7 (77.8%) | 1 (11.1%) | 1 (11.1%) | 1 (11.1%) |
| Tromboembolia pulmonar | 2 (100%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) |
| Neumonitis lúpica aguda | 1 (100%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) |
| Hipertensión arterial pulmonar | 1 (100%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) |
| Síndrome de pulmón pequeño | 1 (100%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) |

Tabla 8. Diferencia entre las medias de anticuerpos en niños lúpicos con y sin manifestaciones pulmonares.

| Anticuerpos | Presencia de manifestación pulmonar primaria | | valor p*, ** |
|---------------------------|--|-------------------|--------------|
| | Si n (DE) | No n (DE) | |
| Anti-SM | 35.51 (± 38.58) | 149.24 (± 551.98) | 1.000 |
| Anti-DNA | 421.31 (± 873.67) | 294.60 (± 778.07) | 0.118 |
| Anti cardiolipina IgM | 27.64 (± 34.50) | 23.26 (± 35.63) | 0.211 |
| Anti cardiolipina IgG | 24.42 (± 44.23) | 19.19 (± 30.71) | 0.463 |
| Anti β2 glicoproteína IgA | 2 (± 0) | 12.52 (± 13.71) | 0.235 |
| Anti β2 glicoproteína IgG | 18.64 (± 45.77) | 11.43 (± 21.45) | 0.502 |
| Anti β2 glicoproteína IgM | 37.67 (± 54.14) | 30.55 (± 61.95) | 0.900 |
| Antinucleosoma | 258.27 (± 156.85) | 132.04 (± 182.65) | 0.157 |

*Se utilizó la prueba U de Mann-Whitney de muestras independientes.

**Significancia estadística con valor p <0.05.