



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

“DR. BERNARDO SEPÚLVEDA GUTIÉRREZ”

TÍTULO

**“FACTORES ASOCIADOS A MORTALIDAD DEL SÍNDROME PULMÓN RIÑÓN EN EL PERÍODO
COMPRENDIDO DE 2012 A 2017 EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL”**

TESIS DE POSGRADO

PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA ESPECIALIDAD DE MEDICINA INTERNA

PRESENTA

DRA. KARLA ABIGAIL VELÁZQUEZ RAMOS

ASESORES

DRA. MARGARITA PORTELA HERNÁNDEZ

DRA. MAURA ESTELA NOYOLA GARCÍA

Ciudad de México.

Febrero 2019



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.

DICTAMEN DE AUTORIZACIÓN



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación en Salud 3601 con número de registro 17 CI 09 015 034 ante COFEPRIS y número de registro ante CONBIOÉTICA CONBIOÉTICA 09 CEI 023 2017082.
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DR. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ, CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

FECHA Martes, 03 de julio de 2018.

DRA. MARGARITA PORTELA HERNÁNDEZ
PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

"FACTORES ASOCIADOS A MORTALIDAD DEL SÍNDROME PULMÓN RIÑÓN EN EL PERÍODO COMPRENDIDO DE 2012 A 2017 EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL"

que sometió a consideración para evaluación de este Comité Local de Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

No. de Registro
FI-2018-3601-130

ATENTAMENTE

DR. CARLOS FREDY CUEVAS GARCÍA
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3601

IMSS

SECRETARÍA DE SALUD

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a el Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez" del Centro Médico Nacional Siglo por ser mi casa durante estos años de formación como médico internista, a todo los médicos adscritos y residentes que contribuyeron con su conocimiento y apoyo para concluir este ciclo, y sobre todo a cada paciente atendido por permitirme aprender día tras día.

Agradezco a mis asesoras, a quienes admiro profunda y sinceramente, son un gran ejemplo a seguir, gracias por el apoyo y los consejos para la realización de esta tesis.

DEDICATORIA

A mi familia por todo el amor que me dan a cada paso de mi vida, por ser mi mayor fuente de alegría y mi mejor motivo.

Los amo.

ALUMNO

▪

Karla Abigail Velázquez Ramos

Residente de Medicina Interna

Matrícula IMSS: 98388397

Matrícula UNAM: 515216147

Correo electrónico: alrak75@gmail.com Teléfono: 5568860930

Residente de Medicina Interna de UMAE Hospital de Especialidades “Bernardo Sepúlveda Gutiérrez”,

Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social.

INVESTIGADORES

▪

Dra. Margarita Portela Hernández.

Médico Reumatóloga

Adscrita al servicio de Reumatología del Hospital de Especialidades “Bernardo Sepúlveda Gutiérrez”,

Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social.

Dra. Maura Estela Noyola García.

Medico Internista. Maestra en Ciencias.

Adscrito al servicio de Medicina Interna del Hospital de Especialidades “Bernardo Sepúlveda Gutiérrez”,

Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social.

DATOS DE LA TESIS

▪

Título: “Factores asociados a mortalidad del Síndrome pulmón-riñón en el período comprendido de 2012 a 2017 en un hospital de tercer nivel”

Número de páginas: 35

Año 2018

Número de registro: R-2018-3601-130

ÍNDICE

1.ÍNDICE.....	6
2. RESUMEN	7
3. ANTECEDENTES.....	8
4. JUSTIFICACIÓN	15
5. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	15
6. HIPÓTESIS.....	15
7. OBJETIVOS	16
7.1 OBJETIVO PRIMARIO.....	16
7.2 OBJETIVOS SECUNDARIOS.....	16
8. MATERIAL Y MÉTODOS	16
8.1 DISEÑO DEL ESTUDIO.	16
8.2 UNIVERSO DE TRABAJO.....	16
8.3 POBLACIÓN BLANCO.....	16
8.4 MUESTRA.....	16
8.5 TAMAÑO DE LA MUESTRA	16
8.6 CRITERIOS DE SELECCIÓN	16
<u>8.6.1 Criterios de inclusión:</u>	16
<u>8.6.2 Criterios de exclusión:</u>	16
<u>8.6.3 Criterios de eliminación:</u>	16
9. VARIABLES DE ESTUDIO.....	17
10.ESTRATEGIA DE TRABAJO.....	21
11.ANÁLISIS ESTADÍSTICO	21
12. ASPECTOS ÉTICOS	21
13. RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD	21
14. RESULTADOS	22
15. ANÁLISIS.....	27
16. CONCLUSIONES.....	28
17. BIBLIOGRAFÍA.....	29
18.ANEXOS.....	31

2. RESUMEN

Título: Factores asociados a mortalidad del síndrome pulmón riñón en el período comprendido de 2012 a 2017 en un hospital de tercer nivel.

Antecedentes: El término "Síndrome Pulmón-riñón" describe la aparición de insuficiencia renal asociada a insuficiencia respiratoria, caracterizada por glomerulonefritis rápidamente progresiva y hemorragia alveolar difusa secundario a un proceso autoinmune subyacente. Dichas alteraciones resultan en una enfermedad sistémica grave y potencialmente mortal (>50%) que requiere una terapia urgente y agresiva. No existen estudios en nuestro país que evalúen la mortalidad y los factores relacionados a la misma en este grupo de pacientes.

Objetivo: Determinar los factores que se asocian a mortalidad en los pacientes con síndrome pulmón riñón en la UMAE Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI durante el período 2012-2017

Material y Métodos: Cohorte retroelectiva. Muestreo no probabilístico de casos incidentes con diagnóstico de síndrome pulmón riñón confirmado clínica y/o histopatológicamente atendidos en el período comprendido de 2012-2017. Se revisaron los expedientes clínicos de quienes cumplieron los criterios de selección. Se realizó una base con los datos demográficos, clínicos y bioquímicos. Se realizó análisis descriptivo de las variables con medidas de tendencia central dependiendo del tipo y distribución, media y desviación estándar si tuvieron distribución normal o mediana y mínimo-máximo si su distribución fue libre, y si son cualitativas como frecuencias. La variable dependiente fue mortalidad durante su estancia hospitalaria y se realizó un análisis para definir que variables se asociaron a muerte.

Resultados: Se analizaron 17 pacientes con síndrome pulmón riñón, el 70.6% fueron mujeres, la causa más frecuente fue lupus eritematoso sistémico 47.10%, seguido de vasculitis asociada a ANCA 41.2%. Los tratamientos más frecuentemente otorgados fueron esteroide 100%, ciclofosfamida 64.7% y plasmaféresis 41.10% de los casos. La mortalidad fue de 29.40%. La DHL fue el factor asociado a mortalidad encontrándose un nivel de $1377.75 \text{ UI/l} \pm 1243.86$ en no sobrevivientes vs $444.5 \text{ UI/l} \pm 132.35$ en sobrevivientes ($p < 0.01$). El resto de variables como hemoglobina, plaquetas, DHL, índice de Kirby, creatinina, urea y filtrado glomerular al ingreso fueron peores en el grupo de no sobrevivientes vs sobrevivientes, sin embargo la diferencia no es estadísticamente significativa.

Conclusiones: La DHL al ingreso es un factor asociado a mortalidad en pacientes con síndrome pulmón riñón, el resto de parámetros no demostró asociación en este estudio, sin embargo el bajo número de pacientes incluidos puede influir en dicho resultado.

3. ANTECEDENTES

Definición:

El término "Síndrome Riñón-Pulmón" (SRP) fue descrito por primera vez por Goodpasture en 1919 para describir la aparición de insuficiencia renal asociada a insuficiencia respiratoria, caracterizada por glomerulonefritis rápidamente progresiva (GNRP) y hemorragia alveolar difusa (HAD) secundarias a un proceso autoinmune subyacente.¹Dichas alteraciones resultan en una enfermedad sistémica grave y potencialmente mortal que requiere una terapia urgente y agresiva.²

Las características histológicas correspondientes incluyen semilunas glomerulares en la biopsia renal y capilaritis pulmonar en la biopsia pulmonar. ¹

Hemorragia Alveolar Difusa

Es ocasionada por una capilaritis pulmonar en la cual la inflamación y la necrosis fibrinoide conducen a la trombosis capilar y a la pérdida de la integridad de las arteriolas, las vénulas y los capilares; los neutrófilos se infiltran en los tabiques alveolares y se diseminan hacia los alvéolos adyacentes acompañados de exudados proteicos y glóbulos rojos que pueden reemplazar por completo a los tabiques interalveolares, ocasionando una pérdida de la arquitectura pulmonar.²

Las características histopatológicas clásicas de la capilaritis según lo descrito por Mark y Ramirez incluyen: (1) eritrocitos intersticiales y / o hemosiderina, (2) necrosis fibrinoide de capilares, (3) oclusión capilar interalveolar septal por trombos de fibrina, (4) neutrófilos y polvo nuclear en el intersticio y en los espacios alveolares adyacentes, y (5) coágulos de fibrina unidos al septo interalveolar de manera sésil.³

Glomerulonefritis rápidamente progresiva

Es un síndrome clínico definido por la rápida pérdida de la función renal, acompañado por las características de un síndrome nefrítico con proteinuria, hematuria glomerular y, a menudo, oliguria. Histológicamente, la GNRP se caracteriza por una glomerulonefritis en semilunas , que se debe a una lesión glomerular grave, que provoca la ruptura de los bucles capilares glomerulares , con acumulación de leucocitos y componentes sanguíneos en el espacio de Bowman, que a su vez induce proliferación de células epiteliales, formando un creciente celular. La GNRP se define histopatológicamente cuando > 50% de los glomérulos tienen semilunas, que se identifican en el microscopio óptico por la presencia de al menos dos capas de células en el espacio de Bowman. Sin embargo, este corte es arbitrario y puede producirse una lesión glomerular claramente grave y dar como resultado una disminución rápida de la función renal con una menor proporción de semilunas.⁴

La GNRP se categoriza comúnmente según el patrón de depósito de inmunoglobulinas por inmunohistoquímica, y sus causas son variadas.

Etiología del Síndrome Pulmón Riñón

Clásicamente las causas más comunes reportadas en adultos son : la vasculitis asociada a anticuerpos anti citoplasma de neutrófilos (ANCA) y la enfermedad anti membrana basal glomerular (anti-MBG), que representan 56-77.5% y 12.5-17.5% de los casos respectivamente. El 10% restante se ha asociado a múltiples causas, entre las que se encuentran: lupus eritematosos sistémico (LES), síndrome de anticuerpos antifosfolípido (SAF) particularmente en su variedad catastrófica, crioglobulinemia mixta, púrpura de Henoch-Schönlein, esclerosis sistémica, artritis reumatoide, enfermedad mixta del tejido conectivo, vasculitis pulmonar-renal inducida por fármacos como propiltiouracilo, carbimazol y por cocaína.^{1,2}

Interesantemente en un estudio se reportó al LES como la causa más común (54%), en segundo lugar a la vasculitis asociada a ANCA (23%) y en menor medida a la nefropatía por IgA y el Síndrome de Goodpasture.⁵

Dado que la enfermedad anti-MBG es predominantemente en pacientes de raza blanca , no se espera que sea una causa común en nuestro medio, como lo demostró un estudio en latinos donde se reportaron como causas más comunes : vasculitis asociada a ANCA (57%), seguido de LES (28%) y casos aislados de síndrome antifosfolípido catastrófico secundario, púrpura trombótica trombocitopénica y crioglobulinemia asociada a síndrome de Sjögren.⁶

Vasculitis asociada a ANCA (VAA)

La granulomatosis con poliangitis (GPA), la poliangitis microscópica (PAM) y la granulomatosis eosinofílica con poliangitis (GEP) son vasculitis asociadas a ANCA, pueden presentarse como síndrome riñón pulmón. La incidencia de HAD en VAA es de entre 8% y 36%. La edad media en la presentación es de 57 años, con un número similar de hombres y mujeres (53% y 47%, respectivamente). El 57% de los pacientes que presentan HAD en VAA son positivos para PR3-ANCA (c-ANCA), 39% son positivos para MPO-ANCA (p-ANCA), 1% son positivos tanto para P-ANCA como para C-ANCA, y 2% son negativos para ANCA. El 1% de los pacientes tenían anticuerpos circulantes contra la membrana basal glomerular además de PR3-ANCA (enfermedad "doble positiva"). El diagnóstico clínico más común asociado es la PAM (52%), seguido de GPA (41%) y SCS (6%).

Síndrome de Goodpasture

Vasculitis que afecta a los capilares glomerulares y pulmonares, o ambos, con depósito de autoanticuerpos anti-MBG.

Se estima que la incidencia es de 1 caso por millón por año, pero es una causa de insuficiencia renal aguda en aproximadamente el 20% de todos los casos de glomerulonefritis rápidamente progresiva o en semilunas . Este trastorno ocurre más comúnmente en las personas blancas y la distribución por edad es bimodal, 20-30 años y 60-70 años.⁷

La mayoría de los pacientes presentan evidencia de glomerulonefritis (proteinuria, hematuria microscópica y cilindros de eritrocitos, así como aumento en la creatinina sérica) y síntomas y signos de

HAD (tos, hemoptisis, disnea y estertores crepitantes). Sin embargo, no todos los pacientes con síndrome de Goodpasture desarrollan HAD.⁸

Lupus Eritematoso Sistémico

La hemorragia alveolar ocurre en menos del 2% de los pacientes con lupus. Para los pacientes quienes desarrollan esta condición tiene un mal pronóstico con tasas de mortalidad informadas del 70% al 90%. En la mayoría de los casos la HAD en el lupus se presenta como un síndrome pulmonar-renal con una forma activa de nefritis lúpica. En una serie de 14 pacientes con LES y HAD reportados por Zamora et al, 13 (93%) tenían nefritis lúpica que ocurría simultáneamente; se realizaron biopsias renales en la mayoría de estos pacientes. En una cohorte previa de 12 casos de LES reportados previamente con HAD en 8 se demostró nefritis lúpica clase IV de la OMS, 2 con clase III y 2 con clase V.⁹

Síndrome Antifosfolípido (SAF)

Es una enfermedad caracterizada por trombosis vascular y/o morbilidad obstétrica y la presencia de anticuerpos antifosfolípidos: anticoagulante lúpico, anticuerpos anticardiolipinas o anticuerpos anti-β2 glicoproteína I.

La enfermedad renal ocurre en <10% de los pacientes con SAF primario, la microangiopatía trombótica (MAT) es el hallazgo más frecuente en la histopatología renal. Los pacientes se presentan típicamente con proteinuria subnefrótica, función renal alterada e hipertensión. La HAD se presenta como parte del 'SAF catastrófico' o como una entidad distinta. El proceso patológico subyacente implica MAT y capilaritis ocasionales. Los pacientes son clásicamente hombres y de mediana edad.¹

Esclerosis Sistémica

La esclerosis sistémica es un trastorno del tejido conjuntivo caracterizado por inflamación, fibrosis y degeneración de los vasos sanguíneos, la piel y los órganos internos. El SRP en esta enfermedad es poco frecuente y puede presentarse de tres maneras: Microangiopatía trombótica, vasculitis de vaso pequeño y un síndrome tipo Goodpasture inducido por dosis altas de tratamiento con D-penicilamina (reportes de casos). Hay un reconocimiento creciente de un subconjunto asociada con MPO-ANCA y vasculitis. Los resultados son pobres independientemente del subtipo de SRP, con tasas de mortalidad de hasta 90% en 2 años.¹

Vasculitis reumatoide

La vasculitis reumatoide (VR) describe un subgrupo de pacientes con artritis reumatoide y manifestaciones clínicas de vasculitis, ocurre hasta en 5.4%. La HAD es un factor de complicación poco frecuente de la VR y se relaciona con una capilaritis subyacente. La afección renal varía de anomalías urinarias aisladas a insuficiencia renal grave. Las manifestaciones renales más frecuentes son la amiloidosis y la glomerulonefritis (algunos pacientes son ANCA positivos).¹

Enfermedad mixta del tejido conectivo

La enfermedad mixta del tejido conectivo (EMTC) es una enfermedad autoinmune con características clínicas de LES, ES, miopatía inflamatoria y artritis reumatoide (AR). El SRP asociada con EMTC es muy

poco frecuente y puede deberse al componente de la enfermedad similar a LES. Es más probable que ocurra en niños y en aquellos con un bajo nivel de complemento. ¹

Polimiositis y dermatomiositis

La dermatomiositis y la polimiositis son miopatías inflamatorias autoinmunes, la HAD es una manifestación poco común en estos pacientes. La enfermedad renal no se produce como consecuencia directa de la polimiositis, pero puede producirse un daño secundario por rhabdomiólisis y mioglobulina.²

Enfermedad de Behcet

La vasculitis que ocurre en pacientes con la enfermedad de Behcet puede afectar arterias o venas. La enfermedad de Behcet se caracteriza por úlceras aftosas orales y / o genitales recurrentes, acompañadas de lesiones inflamatorias a nivel cutáneo, ocular, articular, gastrointestinal y / o del sistema nervioso central. Puede ocurrir vasculitis de vasos pequeños, tromboangitis, trombosis, arteritis y aneurismas.

La afección pulmonar se informa en 1-18% de los casos, aunque la HAD contribuye en <2% de estos informes. Los aneurismas de la arteria pulmonar son la patología pulmonar más frecuente y representan el 34% de los casos. La embolia pulmonar es menos frecuente. La investigación inicial de elección para la hemoptisis en BD debe ser la angiotomografía torácica para descartar una ruptura del aneurisma de la arteria pulmonar. La enfermedad renal no tiene una asociación directa con la enfermedad pulmonar. La mayoría de los casos de afección renal consiste en amiloidosis, glomerulonefritis y lesiones vasculares. ¹

Púrpura de Henoch-Schonlein

De acuerdo a definición de Chapel-Hill es una vasculitis con depósitos inmunes dominantes de IgA1, que afecta a los vasos pequeños (predominantemente capilares, vénulas o arteriolas). A menudo involucra la piel y el tracto gastrointestinal, y con frecuencia causa artritis. La glomerulonefritis indistinguible de la nefropatía por IgA puede ocurrir.¹⁰ Afecta principalmente a niños, y su incidencia es de aproximadamente 15 casos / 100,000 niños por año, y es menos común en adultos.

El grado de afectación renal en HSP es el determinante más importante del pronóstico a largo plazo. Alrededor del 30% al 50% de los pacientes con nefritis tienen anomalías urinarias persistentes en el seguimiento a largo plazo, pero solo el 1% de ellos desarrollarán enfermedad renal en etapa terminal.

La hemorragia pulmonar es una complicación peligrosa para la vida, pero afortunadamente poco frecuente en HSP; en una revisión de la literatura de 1967 a 2004, se informaron sólo 27 casos con HSP y hemorragia pulmonar.¹¹

Medicamentos

Muchos medicamentos pueden desencadenar un proceso inmunológico con glomerulonefritis en semilunas. Los ejemplos incluyen hidralazina, propiltiouracilo, penicilamina, alopurinol, carbimazol, metimazol y ácido-trans-retinoico. No es inusual que los pacientes tengan ANCA detectable, y algunos pacientes son positivos tanto para MPO como para PR3. ¹

Diagnóstico de Síndrome Pulmón-Riñón

No existe un estandar de “oro” para el diagnóstico de SPR, a menudo se realiza mediante un cuadro clínico sugerente asociado a datos imagenológicos o en broncoscopia que apoyen el diagnóstico.

Cuadro Clínico

La hemoptisis es el dato clínico más orientador pero a menudo está ausente. La tos y la disnea deben considerarse altamente sospechosas en el contexto de un descenso repentino de hemoglobina.²

En una cohorte previa reportaron que las manifestaciones más comunes son disnea (92%), edema de extremidades (69%), tos (54%), oliguria (54%), fiebre (46%) y hemoptisis (46%).⁵

Es de resaltar que la hemoptisis se presenta en menos del 50% de los casos, como lo corroboran otros estudios.¹² En un estudio el diagnóstico de SRP fue en su mayoría clínico (77% de los casos).⁵

Imagenología

Una radiografía de tórax simple es sensible pero no específica de HAD, un 13% de pacientes no muestran características de ocupación alveolar en la presentación. Por lo general las opacidades cambian rápidamente, se extienden (aumento de sangrado alveolar) o se resuelven sin cicatrización (reabsorción de sangre) dentro de las 48 hrs. La tomografía computarizada de alta resolución es superior a la radiografía en la detección de HAD por la presencia de opacidades localizadas, imagen de vidrio esmerilado o una consolidación más extensa con broncograma aéreo, y es particularmente valiosa en los casos de sospecha de HAD con hallazgos normales en radiografía. No hay distribución de opacidades específicas para HAD, estas pueden ser parcheadas o uniformes.¹

Broncoscopia fibroóptica y lavado broncoalveolar

Durante una hemorragia aguda se puede ver sangre fresca dentro de las vías aéreas subsegmentarias en la fibrobroncoscopia (FOB), junto con un retorno cada vez más hemorrágico del lavado broncoalveolar (LBA) en serie. En la HAD subaguda o recurrente, el número de macrófagos cargados de hemosiderina mediante tinción con azul de Prusia es > 5%. El LBA puede dar lugar a resultados falsos negativos debido a error de muestreo. FOB y LBA son particularmente útiles en casos donde hay dificultad diagnóstica.¹

Pruebas de función pulmonar

En presencia de sangre intraalveolar, existe una restricción pulmonar y aumenta la captación alveolar del monóxido de carbono inhalado (CO), pero el aclaramiento de su radioisótopo (C15O) de un campo pulmonar se retrasa. Por lo tanto, la relación de captación/aclaramiento indica HAD reciente (en las 48-72 horas previas).¹

Las características clínicas de la insuficiencia renal aguda son inespecíficas y pueden incluir oliguria, edema periférico o pulmonar e hipertensión. La creatinina sérica puede no estar siempre elevada en la presentación en SRP. La orina debe enviarse para análisis de tira reactiva, microscopía y estimación de la relación proteínuria: creatinuria. Un sedimento urinario activo (es decir, la presencia de sangre y proteína en la tira reactiva de la orina) sugiere una glomerulonefritis activa, la microscopía de orina típicamente revela cilindros de glóbulos rojos y eritrocitos dismórficos (sugestivos de una fuente

glomerular de sangrado), y la proporción de proteína de la orina: creatinina tiende a estar en el rango no nefrótico.

Biopsia renal

La histología renal generalmente revela GNRP con semilunas . En el caso de VAA, la inmunofluorescencia puede revelar pocos o ningún depósito de anticuerpos (pauci-inmune) . En la enfermedad anti-GBM, se observan depósitos lineales característicos de anticuerpos de inmunoglobulina G (IgG) a lo largo de la membrana basal en inmunohistoquímica. Otras causas de SRP autoinmune tienen diferentes patrones de depósito de anticuerpos dentro de los glomérulos. ¹

Mortalidad y factores asociados en Síndrome Pulmón Riñón

Se ha reportado una elevada mortalidad en los pacientes con SRP, en algunas situaciones ésta se encuentra relacionada a la etiología subyacente; en estudios previos se reportan diversos factores que se asocian a mortalidad, siendo diferentes dependiendo si se evalúa la mortalidad intrahospitalaria o a largo plazo. Existen pocas publicaciones que evalúen los factores asociados a mortalidad, la mayoría se limitan a evaluar la mortalidad per se. Algunas estudios previos que han evaluado estos factores son: una cohorte prospectiva en India publicada en 2015 por Rajagopala et al., de todos los pacientes adultos ingresados durante el año 2014 a una UCI de un centro de tercer nivel, se identificaron con SRP el 0,9% (13/1325) de las admisiones totales a UCI y el 5% (13/254) de las admisiones en UCI con un diagnóstico de insuficiencia renal que requirió diálisis. Se requirió ventilación mecánica en el 92% (12/13) para la insuficiencia respiratoria hipoxémica debida a HAD, el 77% (10/13) requirió vasopresores y el 61,5% (8/13) requirió diálisis dentro de las 48 h de ingreso en la UCI. La mortalidad fue de 69% (9/13) , tuvo comportamiento bifásico con un pico temprano a las 48 h debido a HAD fulminante y otro (a los 8 días en promedio) debido a una infección agravada por la inmunosupresión. La morbilidad en los sobrevivientes también fue alta : la enfermedad renal crónica en los supervivientes se observó en el 75% (3/4) y el absceso cerebral en otro paciente (1/4). Dos de los sobrevivientes son dependientes de diálisis a los 3 meses después del alta (50%, 2/4).⁵

En otra cohorte en Reino Unido se estudiaron catorce casos consecutivos de SRP de un solo centro de referencia entre 1996 y 2000. La edad promedio de los pacientes fue de 65 años, y siete pacientes fueron mujeres, 13 de 14 fueron diagnosticados como PAM y uno con LES; 2 de los pacientes con PAM tenían además anticuerpos anti-MBG. La biopsia renal se realizó en 10 pacientes. Los pacientes fueron seguidos durante 22.9 meses. Notablemente, 7 de 14 pacientes estaban vivos al final del seguimiento, pero 5 de 14 pacientes murieron en el primer mes; 4 de estos pacientes requirieron ventilación asistida. De los pacientes que sobrevivieron el primer mes, 6 de 7 pacientes (85%) sobrevivieron hasta el final de 1 año de seguimiento completo, y 4 de 6 pacientes (67%) estaban vivos al final del seguimiento completo de 2 años. El 83% y el 75% permanecieron con diálisis, respectivamente. De los 4 pacientes que requirieron

ventilación mecánica que sobrevivieron el primer mes, 3 pacientes estaban vivos al final del seguimiento.¹³

En 2013 Zakharova reportó una cohorte de un solo centro ruso, con 34 pacientes con vasculitis asociada a ANCA presentando SRP de los cuales 16 presentaron poliangeítis granulomatosa, 11 con poliangeítis microscópica y 7 con poliangiitis eosinofílica. La mayoría de los pacientes tenían disfunción renal (16% requerían hemodiálisis de emergencia). La duración de la observación fue de 32,5 [0,1; 129] meses, la tasa de supervivencia dependió de la gravedad de las lesiones pulmonares, mientras que los problemas renales no tuvieron un efecto apreciable sobre el pronóstico de vida. La terapia con corticosteroides y citostáticos aumentó la tasa de supervivencia total y renal hasta 91 y 82%, respectivamente, a pesar de los factores pronósticos desfavorables en la mayoría de los pacientes.¹⁴

En una cohorte de pacientes con VAA por Maaten et al., se encontraron 7 pacientes con SRP, reportaron una mortalidad temprana (<2 meses) del 57%, las causas de muerte fueron insuficiencia respiratoria hipóxica y en forma tardía por infecciones oportunistas, además encontraron que el desarrollo de falla orgánica múltiple contribuye a el resultado desfavorable.¹⁵

En 2008 Holguin et al., reportaron una cohorte retrospectivo de un centro hospitalario en Georgia con 65 pacientes con vasculitis pulmonar relacionada con ANCA, la mortalidad a los 28 días fue del 16,9% (11/65). La ventilación mecánica (OR 68, P <0.005), el ingreso a la UCI (OR 18.5, P <0.01) y la transfusión sanguínea (OR 22.4, P <0.004) fueron fuertes predictores de aumento de la mortalidad dentro de los 28 días posteriores al ingreso. Insuficiencia respiratoria (OR 31, P <0,0007), hemoptisis (OR 2,9, P <0,06), tabaquismo (OR 5,9, P <0,02) e insuficiencia renal aguda (OR 7,8, P <0.02) fueron fuertes predictores de admisión a la UCI, encontraron además que infecciones y mielosupresión fueron los efectos secundarios del tratamiento en 29 pacientes (44.6%), y se asoció con la mortalidad en 5 de 11 (45.4%) pacientes en el grupo de mortalidad de 28 días. Las infecciones ocurrieron cuando los pacientes estaban en el combinación de corticosteroides y ciclofosfamida.¹²

Tomando en consideración solo la hemorragia alveolar difusa se reporta una mortalidad entre 20% y 50%. Sin embargo, el resultado varía según la causa. Por ejemplo, en una serie de 28 casos con HAD por enfermedad de Good-Pasteur todos los pacientes fueron dados de alta vivos del hospital. Por el contrario, la HAD relacionada con el LES exhibió un resultado particularmente malo con tasas de mortalidad superiores al 50%.¹⁶

En una cohorte retrospectiva reportada en 2010 por Prost y et al, analizaron los casos de 97 pacientes ingresados a la UCI de una hospital en París entre 1980 y 2008 con diagnóstico de hemorragia alveolar difusa. La mortalidad intrahospitalaria fue del 24,7%. Los factores asociados con la mortalidad hospitalaria fueron shock (OR 77.5, IC 95% 8.9-677.2), índice de filtración glomerular <60 mL · min⁻¹ (OR 11.2, IC 95% 1.8-68.4) y nivel plasmático de lactato deshidrogenasa más del doble el valor normal (OR 12.1, 95% CI 1.7-84.3). La mortalidad entre los pacientes dados de alta fue del 16,4% con una mediana de seguimiento de 34 meses. Los factores asociados con el aumento de la mortalidad a largo plazo en el análisis univariado fueron la edad superior a 60 años (p = 0,026), la comorbilidad

cardiovascular ($p = 0,027$) y la insuficiencia renal terminal con dependencia de la hemodiálisis ($p = 0,026$). Los pacientes con DAH inmune e inmune tuvieron resultados similares.¹⁷

En un estudio colombiano en 2015, se analizó una serie de 17 casos con SRP, encontrándose una mortalidad del 66% (8 pacientes), dentro de las causas 5 pacientes murieron por infección severa, uno por complicación hemorrágica espontánea en retroperitoneo, uno por hemorragia intracerebral y uno por el curso de la enfermedad, presentando refractariedad a las opciones terapéuticas ofrecidas (esteroide, ciclofosfamida, rituximab, plasmaféresis), no se publicaron factores asociados a mortalidad.¹⁸ No se ha publicado algún estudio en nuestro país que evalúe específicamente la mortalidad en pacientes con SRP, la mayoría de los estudios encontrados se encuentra en relación a HAD, por ejemplo en un estudio en 2011 por Martínez et al., una cohorte retrospectiva de 29 casos de LES asociados a HAD, encontraron una mortalidad de 51.7% (15/29.) En la evaluación de todos los factores incluidos, solo la trombocitopenia (RR 5.5 $p < 0.035$ IC 95%) la insuficiencia renal (RR 12 $p < 0.004$ IC 95%), el requerimiento de ventilación mecánica (RR 14 $p < 0.014$ IC 95%) y el APACHE II ($p < 0.015$) elevado se asociaron con una mayor mortalidad.¹⁹

En otra cohorte mexicana de 17 pacientes con HAD publicada en 2010 por Roldan et al., se encontró una mortalidad de 35% (6), de los cuales 5 fueron hombres (83%), con un $p = 0.05$ en comparación con los sobrevivientes, Los sobrevivientes en su mayoría recibieron tratamiento de apoyo con prednisona (81% frente a 16%, $p = 0,035$), sin diferencias en el resto de las variables analizadas.²⁰

4. JUSTIFICACIÓN

El síndrome pulmón riñón es una entidad de baja prevalencia, sin embargo al ser la UMAE Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI un centro de referencia a nivel nacional, al año ingresan un número considerable de pacientes con dicho diagnóstico, no existen estudios previos realizados en la unidad que determinen las causas más frecuentes, la mortalidad y los factores asociados a ella. Al ser una entidad de alta mortalidad, consideramos pertinente conocer las causas, las características clínicas y los factores asociados a la mortalidad de los pacientes ingresados con dicho síndrome, con el fin de determinar si es posible corregir factores que conlleven un mayor riesgo de mortalidad.

5. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

1. ¿Cuáles son las causas y los factores asociados a mortalidad en los pacientes que cursan con síndrome pulmón-riñón en la UMAE Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI durante el período 2012-2017 ?

6. HIPÓTESIS

Los factores asociados a muerte en nuestros pacientes con diagnóstico de síndrome de pulmón-riñón son iguales que lo reportado en otros estudios clínicos

7. OBJETIVOS

7.1 OBJETIVO PRIMARIO

1. Determinar los factores que se asocian a mortalidad en los pacientes con síndrome pulmón riñón en la UMAE Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI durante el período 2012-2017

7.2 OBEJTIVOS SECUNDARIOS

1. Determinar las tasa de mortalidad del síndrome pulmón-riñón en la UMAE Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI durante el período 2012-2017
2. Determinar las causas más frecuentes de pacientes con síndrome pulmón-riñón en la UMAE Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI durante el período 2012-2017

8. MATERIAL Y MÉTODOS

8.1 DISEÑO DEL ESTUDIO. Estudio longitudinal, retroelectivo, observacional y analítico Cohorte retroelectiva.

8.2 UNIVERSO DE TRABAJO. Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS.

8.3 POBLACIÓN BLANCO. Pacientes atendidos en el Hospital de Especialidades CMN "Siglo XXI", con diagnóstico de síndrome pulmón-riñón

8.4 MUESTRA: Pacientes > 18 años con diagnóstico clínico y/o histopatológico de síndrome pulmón riñón en el período comprendido de 2012-2017.

8.5 TAMAÑO DE LA MUESTRA

Se realizó un muestreo no probabilístico de casos incidentes con diagnóstico de síndrome pulmón riñón atendidos en el período comprendido de 2012-2017.

8.6 CRITERIOS DE SELECCIÓN

8.6.1 Criterios de inclusión:

1. Pacientes con diagnóstico consignado en el expediente de síndrome pulmón-riñón, cuyo diagnóstico fue realizado por reumatólogo, nefrólogo, intensivista y/o medico internista.
2. Pacientes mayores de 18 años.

8.6.2 Criterios de exclusión:

1. Embarazadas.
2. Pacientes con diagnóstico previo de Diabetes Mellitus tipo 1 o 2, Infección de Virus de Inmunodeficiencia Humana, Cáncer o Enfermedad Renal Crónica atribuido a otra etiología de las no incluidas en síndrome pulmón riñón.
3. Pacientes que ingresaron con datos sepsis y/o choque séptico.

8.6.3 Criterios de eliminación

1. Pacientes con expediente físico incompleto.
2. Pacientes sin expediente físico disponible.

9. VARIABLES DE ESTUDIO

NOMBRE DE LA VARIABLE	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	UNIDAD DE MEDICIÓN
EDAD	Cuantitativa continua	Numérica	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el momento actual	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el registro del paciente	Años
GÉNERO	Cualitativa nominal	Nominal	Taxón que agrupa a especies que comparten ciertos caracteres	Género consignado en el expediente de cada paciente	
COMORBILIDADES	Cualitativa nominal	Nominal	La presencia de uno o más trastornos (o enfermedades) además de la enfermedad o trastorno primario.	Enfermedades previas al cuadro actual consignadas en el expedientes	
MUERTE	Cualitativa nominal	Nominal	Extinción de la vida.	Nota de defunción consignada en el expediente.	%
SÍNDROME PULMÓN RIÑÓN	Cualitativa nominal	Nominal	Insuficiencia renal asociada a insuficiencia respiratoria, caracterizada por glomerulonefritis rápidamente progresiva y hemorragia alveolar difusa.	Se cataloga como hemorragia alveolar difusa si cumple cualquiera de los siguientes criterios: *Infiltrados alveolares difusos demostrados en radiografía o TAC de tórax, más uno de los siguientes: a) Descenso simultaneo de hemoglobina y hemoptisis. b) Presencia de >20% de macrófagos cargados de hemosiderina mediante tinción con azul de Prusia en una muestra de lavado broncoalveolar c) Sangrado evidente a través de una broncoscopia. Se cataloga como glomerulonefritis rápidamente progresiva si: *Existe disminución rápida en la tasa de filtración glomerular (TFG) de al menos 50% en un período de menos de 3 meses. *Presencia en biopsia renal de glomerulonefritis con formación de semilunas.	

CAUSAS DEL SÍNDROME PULMÓN RIÑÓN	Cualitativa nominal	Nominal	<p>Enfermedades descritas como causa del síndrome pulmón riñón , dentro de las que se encuentran:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Granulomatosis con poliangeítis 2. Poliangeítis microscópica 3. Granulomatosis eosinofílica con poliangeítis 4. Síndrome de Goodpasture 5. Vasculitis ANCA-positiva asociada a fármacos 6. Lupus eritematoso sistémico 7. Síndrome antifosfolípido 8. Púrpura de Henoch-Schönlein 9. Crioglobulinemia mixta 10. Enfermedad de Behçet 11. Nefropatía IgA 12. Esclerodermia 13. Polimiositis 14. Artritis Reumatoide 15. Enfermedad mixta del tejido conectivo 	Se consideraran aquellas enfermedades que sean diagnosticadas por un médico reumatólogo , nefrólogo o internista de acuerdo a los criterios de clasificación o diagnóstico descritos para cada enfermedad.
CREATININA	Cuantitativa continua	Numérica	Producto final del metabolismo de la creatina que se encuentra en el tejido muscular y en la sangre de los vertebrados y que se excreta por la orina.	Creatinina determinada en muestra de sangre. mg/dl
UREA	Cuantitativa continua	Numérica	Sustancia orgánica resultante de la degradación de sustancias nitrogenadas en el organismo de mamíferos, que se expulsa a través de la orina y del sudor.	Urea determinada en muestra de sangre. mg/dl
TASA DE FILTRADO GLOMERULAR	Cuantitativa continua	Numérica	Es el volumen de fluido filtrado por unidad de tiempo desde los capilares glomerulares renales hacia el interior de la cápsula de Bowman.	Filtrado glomerular calculado mediante la fórmula de CKD-EPI. ml/min
HEMOGLOBINA	Cuantitativa continua	Numérica	Es una hemoproteína formada por 4 cadenas (2 alfa y 2 beta) y un grupo hemo de masa molecular de 64 000 g/mol (64 kDa), que transporta el oxígeno en la sangre.	Hemoglobina determinada en muestra de sangre. g/dl
LEUCOCITOS	Cuantitativa continua	Numérica	Célula sanguíneas originada en la médula ósea, ejecutora de la respuesta inmunitaria, interviniendo en la defensa del organismo contra (antígenos).	Leucocitos determinados en muestra de sangre. $10^3/\mu\text{L}$

PLAQUETAS	Cuantitativa continua	Numérica	Fragmentos citoplasmáticos, irregulares, carentes de núcleo, derivados de la fragmentación de los megacariocitos, su principal es en relación a procesos de coagulación.	Plaquetas determinadas en muestra de sangre.	10 ³ /μL
SEDIMENTO URINARIO ACTIVO	Cualitativa nominal	Nominal	Orina que contiene eritrocitos dismórficos y cilindros de eritrocitarios	Presencia de eritrocitos dismórficos > 5-10% en una muestra aislada de orina.	
ALBUMINURIA / PROTEINURIA	Cuantitativa continua	Numérica	Definido por cualquiera de los siguientes: a) Presencia de albumina en la orina mayor a 30 mg en 24 hrs, o un cociente albúmina/creatinina ≥ 30 mg/g b) Presencia de proteínas totales en orina mayor a 150 mg en 24 hrs, o un cociente proteínas/ creatinina >150 mg/g. c) Presencia de proteinuria en examen general de orina a partir de una + en ausencia de infección urinaria.	Medición de albumina o proteínas en orina.	Según correspond a mg en 24 hrs, mg/g, +, ++, +++, +++ ++
ANTICUERPOS RELACIONADOS A ENFERMEDADES AUTOINMUNES	Cualitativa nominal	Nominal	Autoanticuerpos circulantes que unen proteínas propias, relacionados a enfermedades autoinmunes entre lo que se encuentran: p-ANCA c-ANCA ANA Anti-SM Anti-DNA ds Anti-histonas Anti MBG Anticardiolipina IgM Anticardiolipina IgG Anticoagulante lupico Beta-2 glicoproteína 1 Anti SCL-70 Anti-RO Anti-LA Anticentrómero Anti RNP Anti CCP Factor reumatoide Crioglobulinas	Anticuerpos medidos en muestra de sangre.	De acuerdo a la reportada por laboratorio.
PROTEÍNA REACTIVA (PCR)	Cuantitativa continua	Numérica	Es una proteína de la familia de las pentraxinas, sintetizada por el hígado en respuesta a la inflamación.	Proteína C reactiva medida en muestra de sangre.	mg/dl
VELOCIDAD DE SEDIMENTACIÓN GLOBULAR (VSG)	Cuantitativa continua	Numérica	Es la precipitación de los eritrocitos (glóbulos rojos) en un tiempo determinado (1-2 horas), que se relaciona directamente con la tendencia de los glóbulos rojos hacia la formación de acúmulos (pilas de monedas) así como a la concentración plasmática de proteínas (globulinas y	VSG medida en muestra de sangre.	mm/hr

			fibrinógeno). Es un marcador de inflamación		
INDICE DE KIRBY	Cuantitativa continua	Numérica	Es la relación entre la presión arterial de O2 (PaO2) y la fracción inspirada de O2 (FiO2), multiplicado por 100. Determina el grado de hipoxemia.	Índice de Kirby calculado mediante la siguiente fórmula (PaO2/FiO2) x 100 PaO2: presión arterial de oxígeno de acuerdo a lo reportado en la primera gasometría arterial que se consigne en el expediente FiO2: fracción inspirada de oxígeno reportada al momento de tomar la primera gasometría arterial que se consigne en el expediente.	%
PROCALCITONINA	Cuantitativa Continua	Numérica	Proteína de 116 aminoácidos precursora de la calcitonina, que se eleva en presencia de infecciones bacterianas principalmente.	Procalcitonina determinada en muestra de sangre	ng/ml
DESHIDROGENASA LÁCTICA (DHL)	Cuantitativa continua	Numérica	Es una enzima que facilita el proceso de transformación de glucosa en ATP, su elevación en sangre es signo de daño en los tejidos.	DHL medida en muestra de sangre	UI/l
INFECCIONES NOSOCOMIALES	Cualitativa nominal	Nominal	Infecciones adquiridas durante la estancia en un hospital y que no estaban presentes ni en período de incubación ni en el momento del ingreso del paciente.	Infecciones que inicien después de 48hrs del ingreso del paciente al hospital.	
TERAPIA PRINCIPAL DE SÍNDROME PULMÓN RIÑÓN	Cualitativa nominal	Nominal	Tratamiento otorgado para el manejo específico de la causa que origina el síndrome de pulmón riñón.	Fármacos Inmunosupresores esteroides, biológico o plasmaféresis otorgada para manejo de síndrome riñón-pulmón.	
TERAPIA ADYUVANTE DEL SÍNDROME PULMÓN RIÑÓN	Cualitativa nominal	Nominal	Tratamientos farmacológicos o no farmacológicos otorgados como acompañantes de la terapia principal, para corregir las alteraciones secundarias que derivan directamente del síndrome pulmón riñón.	El uso de hemoderivados, terapia de sustitución renal en cualquier modalidad, uso de ventilación mecánica o uso de vasopresores.	

10. ESTRATEGIA DE TRABAJO

Se revisaron los censos de pacientes que ingresaron y egresaron de los servicios de Unidad de Cuidados Intensivos, Reumatología, Nefrología y Medicina Interna del Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI, con sospecha de síndrome pulmón riñón, glomerulonefritis rápidamente progresiva y/o hemorragia alveolar, durante el período comprendido entre 1 de enero del 2012 al 31 diciembre del 2017. Se solicitaron en archivo clínico los expedientes mediante el número de afiliación consignado en el censo. Una vez analizados los expedientes se incluyeron aquellos que cumplieron los criterios de selección y cuyo diagnóstico final de egreso por mejoría o defunción fue síndrome pulmón riñón; se realizó una base con los datos demográficos, clínicos y bioquímicos de dichos pacientes. Una vez obtenidos todos los datos se procedió al análisis estadístico.

11. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó análisis descriptivo de las variables del estado basal como: edad, género, comorbilidades, etiología del síndrome pulmón riñón y tipo de tratamiento requerido; se describieron las variables con medidas de tendencia central dependiendo del tipo y distribución, media y desviación estándar si tuvieron distribución normal o mediana y mínimo-máximo si su distribución fue libre, y si son cualitativas como frecuencias. Se realizó un análisis para definir que variables se asociaron a muerte.

12. ASPECTOS ÉTICOS

Se trata de un estudio transversal descriptivo, en el que no se realizó ninguna intervención experimental. Según el artículo 17 del Reglamento de **la Ley General de Salud** en materia de investigación con humanos, se clasifica este estudio de riesgo menor, dado que no se realizó ninguna intervención en las variables fisiológicas, psicológicas y/o sociales de los individuos que se incluyeron en el estudio. Se garantizará en todo momento la confidencialidad de la información obtenida de los expedientes clínicos.

Este trabajo contó con la autorización del comité local de investigación, y se respetó las normas del Instituto Mexicano del Seguro Social, además de ajustarse a las normas de investigación internacional, a la Ley General de Salud y a la declaración de Helsinki.

13. RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD

- Recursos humanos: investigador, tutores de tesis.
- Recursos materiales: expedientes, hojas para recolección de datos, bolígrafos, computadora, impresora.
- Recursos financieros: no se requirió ningún tipo de financiamiento extra de los recursos con los que cuenta el hospital.
- Factibilidad: el hospital cuenta con afluencia suficiente de pacientes con sospecha de síndrome de pulmón-riñón para realizar el presente estudio.

14. RESULTADOS

Durante el período del 2012 al 2017, fueron atendidos en nuestra unidad 17 pacientes en quienes se estableció el diagnóstico de Síndrome Pulmón Riñón por los servicios de Medicina Interna, Reumatología, Nefrología y/o Terapia intensiva.

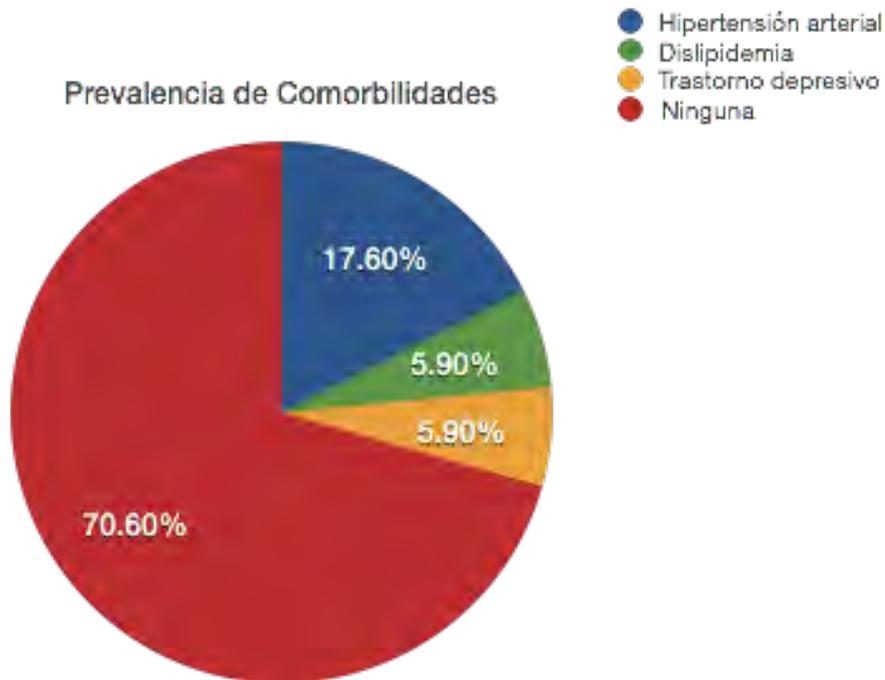
Características Clínicas

De los 17 pacientes en estudio 70.6% (12) eran del género femenino, con una mediana de edad de 49 años, el resto de características clínicas y bioquímicas de los pacientes son presentadas en la tabla 1.

Tabla 1.- Características clínicas de los pacientes con Síndrome Riñón Pulmón		
VARIABLES	Todos N=17	Defunciones N=5
Edad (mediana, min-máx)	49 (20-75)	48.6 (32-56)
Género (n/%)		
Femenino	12(70.60%)	2 (40%)
Masculino	5 (29.40%)	3 (60%)
Comorbilidades (n/%)		
Hipertensión arterial	3 (17.60%)	
Dislipidemia	1 (5.90%)	1 (20%)
Depresión	1 (5.90%)	
Etiología (n/%)		
Lupus Eritematoso Sistémico	8 (47.10%)	2 (40%)
Poliangitis Microscópica	4 (23.50%)	1 (20%)
Granulomatosis con poliangeítis	3 (17.60%)	1 (20%)
Síndrome de Goodpasture	1 (5.90%)	1 (20%)
Crioglobulinemia mixta	1 (5.90%)	0
Biopsia Renal	9(53%)	1 (20%)
Sedimento activo	9 (53%)	3 (60%)
Proteinuria g/dl (media, DE)	1.63 (±2.13)	2.04 (± 2.20)
Creatinina mg/dl (media, DE)	4.82 (± 3.79)	6.67 (± 5.88)
Urea mg/dl (mediana, min-máx)	142 (33-283)	(33-262)
Filtrado Glomerular ml/min (mediana, min-máx)	24 (2-81)	12 (2-81)

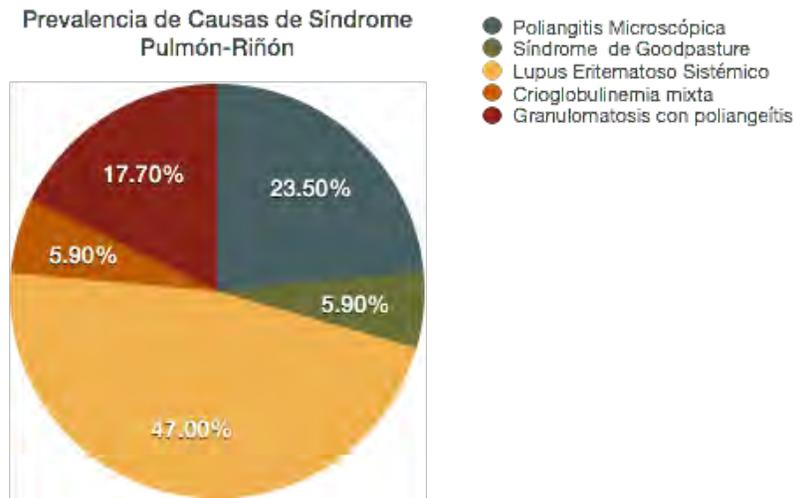
Tabla 1.- Características clínicas de los pacientes con Síndrome Riñón Pulmón		
Variables	Todos N=17	Defunciones N=5
Hemoglobina g/l (mediana, min-máx)	7.46 (4.10-10.20)	6.7 (4.1-7.7)
Leucocitos 10³/l (mediana, min-máx)	6,000 (5,560-20,300)	9,000 (3,200-11,500)
Plaquetas 10³/l (mediana, min-máx)	170,000 (18,000-595,000)	119,000 (18,000-594,000)
Proteína C reactiva mg/dl (mediana, min-máx)	5.65 (0-26.30)	SR
Velocidad de Sedimentación Globular mm/hr (mediana, min-máx)	22 (0-30)	SR
Índice de Kirby (%) (mediana, min-máx)	129 (20-276)	118.75 (88-133)
Procalcitonina ng/ml (mediana, min-máx)	0.88 (0-3.40)	SR
Deshidrogenasa láctica UI/l (mediana, min-máx)	505 (182-3242)	1377.75 (718-3,242)
SR: sin resultado		

El 70.6% no tenían una comorbilidad previa al diagnóstico de síndrome pulmón riñón. Del 29.4% restante se presentan las comorbilidades en la figura 1.



Etiología

Las causa más frecuente del síndrome pulmón riñón fue Lupus Eritematoso Sistémico presentándose en un 47% (8), seguido de Polianguitis Microscópica en un 23.5%, se presentan todas las causas encontradas en la figura 2.



Dentro de los anticuerpos determinados, los mostrados en la tabla 2, fueron los que se encontraron positivos de acuerdo a la etiología de síndrome pulmón riñón, en el caso con síndrome de Goodpasture no fue posible medir anticuerpos.

Tabla 2. Perfil de anticuerpos de acuerdo a etiología del Síndrome Pulmón Riñón	
Causa	Anticuerpos presentes
Polianguitis Microscópica	p-ANCA, Factor Reumatoide, c-ANCA
Síndrome de Goodpasture	SR
Lupus Eritematoso Sistémico	ANA, Anti DNA ds, anti-RO, Factor Reumatoide
Crioglobulinemia mixta	Crioglobulinas, Factor Reumatoide
Granulomatosis con poliangeítis	c-ANCA, Factor Reumatoide

Factores asociados a Mortalidad

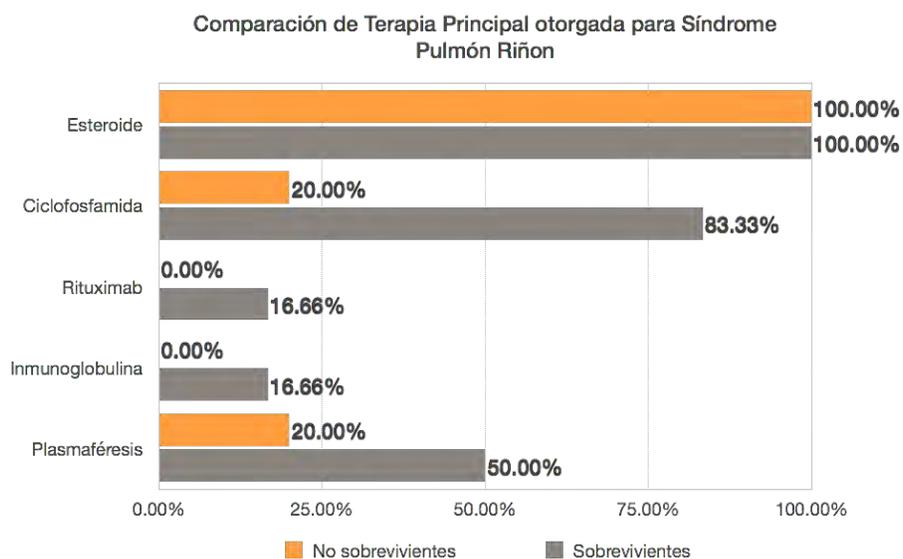
La mortalidad en este estudio fue de 29.40%. Dentro de los factores clínicos y bioquímicos que se han descrito se asocian a mortalidad se encontró que la hemoglobina, plaquetas y deshidrogenasa láctica medidas al ingreso en el grupo de no sobrevivientes fueron 6.46 g/l, 330,400 $10^3/l$, 1377.75 UI/l respectivamente, en relación al grado de deterioro de la función renal el promedio de proteinuria,

creatinina, urea y filtrado glomerular en el grupo de no sobrevivientes fue de 2.04 g/l, 6.67 mg/dl, 166 mg/dl y 27 ml/min respectivamente. Se presenta una comparación de estos parámetros de los sobrevivientes vs no sobrevivientes en la tabla 3.

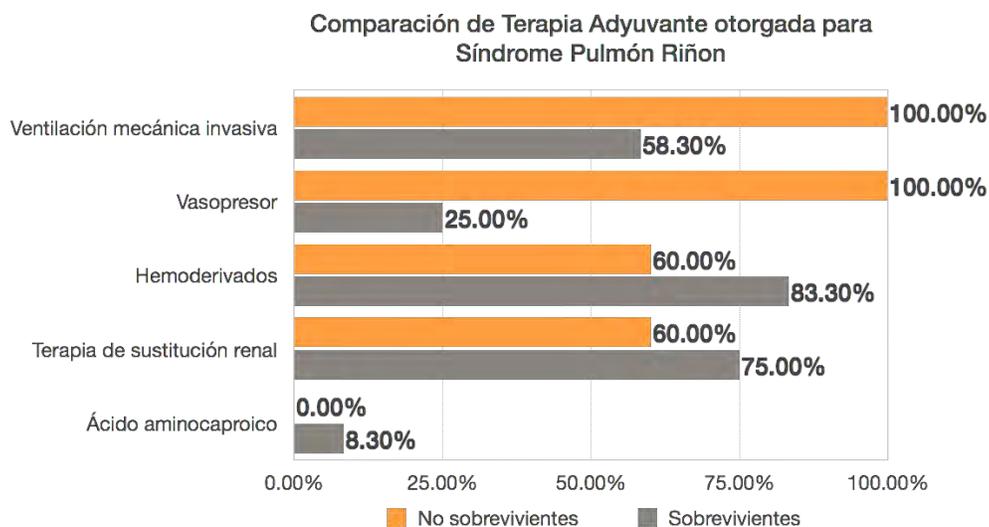
Tabla 3. Factores asociados a mortalidad en pacientes con Síndrome Pulmón Riñón			
Variables	Sobrevivientes Media (DS)	No sobrevivientes Media (DS)	Valor de p
Proteinuria g/dl		2.04 (±2.20)	
Creatinina mg/dl	4.05 (±2.49)	6.67 (±5.88)	0.20
Urea mg/dl	132.25 (73.93)	166 (±75.80)	0.40
Filtrado Glomerular ml/min	22.63 (±13.83)	27 (±32.84)	0.70
Hemoglobina g/l	7.88 (± 1.31)	6.46 (±1.43)	0.06
Plaquetas 10 ³ /l	431,333 (±591,151)	330,400 (±232,070)	0.39
Índice de Kirby (%)	136.20 (±101.05)	118.75 (±20.75)	0.74
Deshidrogenasa láctica UI/l	444,500 (±132.35)	1377.75 (± 1243.86)	0.01
Prueba de T para muestras independientes, se considero significativo p menor de 0.05.			

Tratamiento de Síndrome Pulmón Riñón

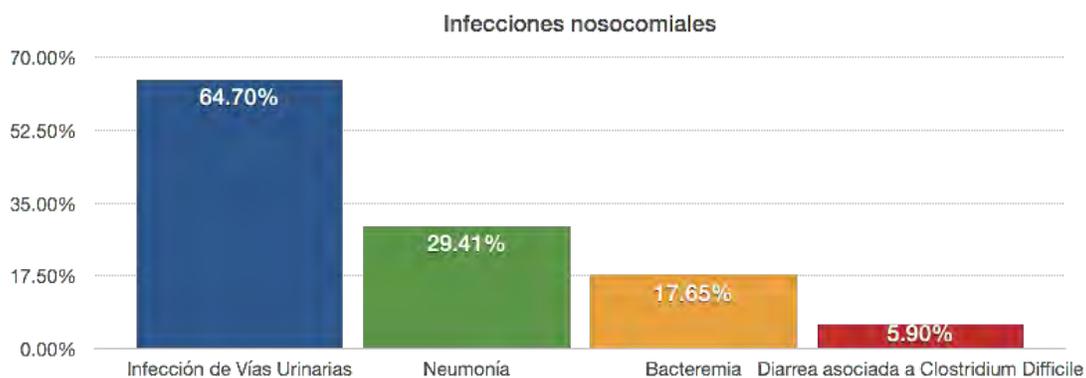
En relación al tratamiento específico para síndrome pulmón riñón se encontró que el 100% de sobrevivientes y no sobrevivientes recibo pulsos de metilprednisona, el 83.33% y el 16.66% de los sobrevivientes adicionalmente se manejó con ciclofosfamida y rituximab, mientras que en el grupo de no sobrevivientes sólo un 20% recibió ciclofosfamida y ninguno rituximab. En algunos casos además se otorgo terapia como inmunoglobulina o plasmaféresis, estos datos se encuentran señalados en la figura 3.



Dentro del manejo de soporte se encontró que el 100% de no sobrevivientes requirió ventilación mecánica invasiva y uso de vasopresores, el 60% hemoderivados y terapia de remplazo renal como se ve reflejado en la figura 4.



Posterior al manejo farmacológico y estancia hospitalaria, se evidenciaron las infecciones nosocomiales mostradas en la figura 5, siendo la infección urinaria la más frecuente presentándose en un 64.7% de los casos.



15. ANÁLISIS DE RESULTADOS

La mortalidad de los pacientes con síndrome pulmón-riñón ingresados en el período 2012 a 2015 en nuestro hospital fue de 29.40% (5), lo cual es relativamente bajo según lo reportado en estudios previos en donde la mortalidad se sitúa alrededor del 50% de los casos.

La causa más frecuente de síndrome pulmón-riñón fue lupus eritematoso sistémico que se presentó en un 47.10% de los casos, seguido de vasculitis asociada a ANCA 41.2% (23.5% poliangeitis microscópica + 17.70% de granulomatosis con poliangítis) , lo cual concuerda con lo reportado por West¹ y Lee² dado que en población latina son las dos principales etiologías de este síndrome, puesto que en personas de raza no blanca es poco frecuente el síndrome de Goodpasture, que a nivel internacional es una de las dos causas más frecuentes , en nuestra serie solo 1 paciente presento síndrome de Goodpasture, realizándose el diagnóstico post-mortem, es de resaltar que dicho paciente fue el que tuvo las peores alteraciones bioquímicas al ingreso y la muerte más temprana.

En relación a los factores asociados a mortalidad se evidenció que variables como hemoglobina, plaquetas, DHL, índice de Kirby, creatinina, urea y filtrado glomerular al ingreso fueron peores en el grupo de no sobrevivientes vs sobrevivientes, sin embargo en el análisis de varianza solo la DHL fue estadísticamente significativa, esta asociación con mortalidad se había descrito en el estudio de Prost. et al, otros factores como VSG , PCR , procalcitonina fueron determinados en pocos pacientes al ingreso, por lo que no se pudo realizar un análisis sobre ellos.

Es relevante señalar que para el manejo del síndrome todos los pacientes recibieron pulsos de metilprednisolona, adicionalmente se uso inmunosupresores como ciclofosfamida y rituximab para inducción a la remisión, en la mitad de pacientes se otorgaron sesiones de plasmaféresis, y en algunos casos aplicación de inmunoglobulina. Resalta el menor uso de terapia además de esteroides en no sobrevivientes, lo cual puede estar en relación a una menor oportunidad de recibir dichas terapias por muerte prematura.

Por otra parte la totalidad de los pacientes que fallecieron requirieron ventilación mecánica invasiva y manejo con vasopresor, en relación al uso de hemoderivados y hemodiálisis se otorgo más frecuentemente en el grupo de sobrevivientes, lo cual también puede ser explicado por muerte temprana del resto de casos que no permitió un inicio de hemodiálisis, más que por no haber sido necesario.

16. CONCLUSIONES

Dentro de los factores asociados a mortalidad en pacientes que ingresaron a nuestra unidad con diagnóstico de síndrome pulmón riñón en el período de 2012 a 2017, se encontró que un mayor nivel de DHL al ingreso se asocia a desenlace fatal, existe una tendencia a que los no sobrevivientes tienen peores niveles a su ingreso de Hemoglobina, Plaquetas, Creatinina, Urea, Filtrado Glomerular, Índice de Kirby y requieren en mayor porcentaje ventilación invasiva y uso de vasopresores, sin embargo no se pudo comprobar asociación significativa para dichos parámetros, lo cual puede estar en relación al número de participantes incluidos, consideramos que por tratarse de una entidad de muy baja incidencia, es importante la realización del estudio en un mayor plazo de tiempo para incluir un mayor número de casos que nos permitan observar diferencias significativas en los grupos.

Finalmente recomendamos a los servicios tratantes la vigilancia seriada de los parámetros bioquímicos y clínicos antes señalados que se han asociado en estudios previos a mortalidad, ya que en muchos casos nunca se determinaron algunos de los parámetros, el beneficio será que al tener una mejor casuística del comportamiento de estos pacientes se puedan establecer acciones que mejoren el pronóstico de vida.

17. BIBLIOGRAFÍA

1. West S, Arulkumaran N, Ind P, Puse C. Pulmonary-renal syndrome: a life threatening but treatable condition. *PostgradMed J*. 2013; 89:274–83.
2. Lee R, D´Cruz D. Pulmonar renal vasculitis syndromes. *Autoimmunity Reviews*. 2010; 9: 657-60.
3. Green R, Ruoss S, Kraft S, Berry G, Raffin T. Pulmonary Capillaritis and Alveolar Hemorrhage. *Chest*. 1996; 110(5): 1305-16.
4. Greenhall G, Salama A. What is new in the management of rapidly progressive glomerulonephritis?. *ClinKidneyJ*. 2015;8:143–50.
5. Rajagopala S, Sagar B, Thabab M, Srinivas B, Venkateswaran R, Parameswaran S. Pulmonary-renal syndromes: Experience from an Indian Intensive Care Unit. *IndianJournal of Critical Care Medicine*. 2015; 19 (6): 316-25.
6. Córdoba J, González C, Huérfano M, Velac F, Rodríguez . Síndrome pulmón-riñón: serie de casos del Hospital Universitario San Ignacio. *Revolomb reumatol*. 2015; 22(1):11–15.
7. Greco A, Rizzo M, De Virgilio A, Gallo A, Fusconi M, Pagliuca G, et al. Goodpasture’s syndrome: A clinical update. *Autoimmunity Reviews*. 2015; 14: 246–53.
8. Brusselle G. Pulmonary-renal syndromes. *Acta Clínica Belgica*. 2007; 62(2):88.
9. Hughson M, He Z, Henegar J, McMurray R. Alveolar Hemorrhage and Renal Microangiopathy in Systemic Lupus Erythematosus. *Arch Pathol Lab Med*. 2001; 125 (4):475-83.
10. Jennette J, Falk R, Bacon P, Basu N, Cid M, Ferrario F, et al. 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis & Rheumatism*. 2013; 65(1):1–11.
11. Eleftheriadis T, Liakopoulos V, Boulbou M, Karasavvidou F, Atmatzidis E, Dovas S, et al. Pulmonary renal syndrome in an adult patient with Henoch-Shönlein purpura. *Hippokratia*. 2006; 10(4):185-87.
12. Holguin F, Ramadán B, Gal A, Romano J. Prognostic Factors for Hospital Mortality and ICU Admission in Patients With ANCA-Related Pulmonary Vasculitis. *Am J Med Sci*. 2008;336(4):321-26.
13. Gallagher H, Kwan J, Jayne D. Pulmonary Renal Syndrome: A 4-Year, Single-Center Experience. *American Journal of Kidney Diseases*. 2002; 39(1): 42-47.
14. Zakharova E, Iakovlev V, Vinogradova O, Sheikh Zh, Zhidkova N, Alekseev V. ANCA-associated vasculitis affecting lungs and kidneys: clinical and morphological characteristic, treatment, outcomes. *KlinMed (Mosk)*. 2013; 91(7):38-43.
15. Maaten J, Franssen C, Cans R, Strack R, Hoorntje S. Respiratory Failure in ANCA-Associated Vasculitis. *Chest*. 1996;110(2):357-62.
16. DeProst N, Parrot A, Cuquemelle E, Picard C, Antoine M, Fleury-Feith J, et al. Diffuse alveolar hemorrhage in immunocompetent patients: Etiologies and prognosis revisited. *Respiratory*

Medicine. 2012; 106: 1021-32.

17. De Prost N, Parrot A, Picard C, Ancel P, Mayaud C, Fartoukh M, Cadranel J. Diffuse alveolar haemorrhage: factors associated with in-hospital and long-term mortality. *Eur Respir J*. 2010; 35: 1303-11.
18. Córdoba J, González C, Huérfano M, Vela F, Rodríguez P. Síndrome pulmón-riñón: serie de casos del Hospital Universitario San Ignacio. *revcolomb reumatol*. 2015; 22(1):11-15.
19. Martínez M, Abud-Mendoza C. Predictors of mortality in diffuse alveolar haemorrhage associated with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2011; 20: 568-74.
20. Roldán I, Navarro C, Serrano J. Diffuse alveolar hemorrhage: Causes and outcomes in a referral center. *Reumatol Clin*. 2010;6(4):196-98.

18. ANEXOS

Anexo 1. Hoja de recolección de datos

Número de participante		
Edad	años	
Género	M	F
Comorbilidades	Sí	No
Muerte	Sí	No
Síndrome Pulmón Riñon, cumple con criterios	Sí	No
Causas del síndrome Pulmón Riñón	<ul style="list-style-type: none"> a) Granulomatosis con poliangeítis b) Poliangeítis microscópica c) Granulomatosis eosinofílica con poliangeítis d) Síndrome de Goodpasture e) Vasculitis ANCA-positiva asociada a fármacos f) Lupus eritematoso sistémico g) Síndrome antifosfolípido h) Púrpura de Henoch-Schönlein i) Crioglobulinemia mixta j) Enfermedad de Behçet k) Nefropatía IgA l) Esclerodermia m) Polimiositis n) Artritis Reumatoide o) Enfermedad mixta del tejido conectivo 	
Creatinina	mg/dl	
Urea	mg/dl	
Tasa de filtrado glomerular	ml/min	
Hemoglobina	g/dl	
Leucocitos	$10^3/\mu\text{L}$	
Plaquetas	$10^3/\mu\text{L}$	
Sedimento Urinario Activo	Sí	No
Albuminuria / Proteinuria	Sí	No

Anticuerpos relacionados a enfermedades autoinmunes	Sí a) p-ANCA b) c-ANCA c) ANA, Anti-SM y/o Anti-DNA ds d) Anti MBG e) Anticardiolipina IgM, Anticardiolipina IgG Anticoagulante lupico y/o Beta-2 glicoproteína 1 f) Anti SCL-70 g) Anti-RO y/o Anti-LA h) Anticentrómero y/o Anti RNP i) Anti CCP j) Factor reumatoide k) Crioglobulinas	No
Proteína C Reactiva (PCR)		mg/dl
Velocidad de Sedimentación Globular (VSG)		mm/hr
Indice de Kirby		%
Procalcitonina		ng/ml
Deshidrogenasa Láctica (DHL)		UI/l
Infecciones nosocomiales	Sí a) Infección urinaria b) Neumonía c) Bacteriemia d) Meningitis e) otras	No
Terapia principal de síndrome pulmón-riñón	Sí a) Esteroide b) Inmunosupresores no biológicos c) Biológicos d) Inmunoglobulina e) Plasmaféresis	No
Terapia adyuvante del síndrome pulmón-riñón	Sí a) Ventilación mecánica invasiva b) Vasopresores c) Transfusión de hemoderivados d) Terapia de remplazo renal	No

Anexo 2. Consentimiento informado

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD

CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI. UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN

Ciudad de México a ____ de _____ del 2018

Se le realiza la invitación para participar en el protocolo de investigación titulado: **Factores asociados a mortalidad del síndrome pulmón riñón en el período comprendido de 2012 a 2017 en un hospital de tercer nivel.**

Justificación y objetivo del estudio: El Síndrome Pulmón Riñón describe la aparición de insuficiencia renal asociada a insuficiencia respiratoria, se trata de una enfermedad sistémica grave y potencialmente mortal (>50%). No existen estudios en nuestro país que evalúen la mortalidad y los factores relacionados a la misma en este grupo de pacientes. El objetivo de este estudio es determinar los factores que se asocian a mortalidad en los pacientes con síndrome pulmón riñón en la UMAE Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI durante el periodo 2012-2017. Procedimientos: Se realizará la recopilación de los datos del expediente físico y electrónico. Posibles beneficios: ninguno directamente, pero los resultados permitirán identificar los factores asociados a mortalidad con el objetivo de corregirlos o evitarlos en pacientes que ingresen posteriormente a nuestra unidad con el mismo diagnóstico a fin de mejorar su pronóstico.

Posibles riesgo y molestias: ninguno dado que no se realizará a alguna intervención.

Compensación: no se dará ninguna compensación económica por su participación.

Participación o retiro: Su participación es completamente voluntaria, si decide no participar su atención médica brindada por el IMSS no se verá afectada de alguna forma. Si desea participar, pero posteriormente cambia de opinión, se encuentra en la libertad de abandonar en cualquier momento el estudio sin tener repercusión alguna en su atención dentro de la institución.

Privacidad y Confidencialidad: no se usara su nombre o número de afiliación en la recolección de datos, en cambio se asignara numeración consecutiva a los participantes del estudio, en todo momento se maneja la información de forma confidencial.

Investigadores: Dra. Maura Estela Noyola García. Medico Internista. Maestra en Ciencias. Adscrito al servicio de Medicina Interna del Hospital de Especialidades "Bernardo Sepúlveda Gutiérrez", Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social.

Dra. Margarita Portela Hernández. Reumatóloga Adscrita al servicio de Reumatología del Hospital de Especialidades "Bernardo Sepúlveda Gutiérrez", Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social.

Dra. Karla Abigail Velázquez Ramos. Médico residente del servicio de Medicina Interna del Hospital de Especialidades "Bernardo Sepúlveda Gutiérrez", Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social.

En caso de dudas o aclaraciones sobre su participación, podrá dirigirse a la Comisión de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4º piso Bloque B de la Unidad de Congresos, colonia Doctores, Ciudad de México. CP 06720. Teléfono (55) 56276900 extensión 21230, correo electrónico: comisión.etica@imss.gob.mx

Declaración de consentimiento informado:

Se me ha explicado con claridad en que consiste el estudio, además he leído y entendido el contenido de este consentimiento. Se me han aclarado las dudas de forma satisfactoria y se me ha entregado una copia de este formato.

Al firmar este formato estoy de acuerdo en participar en el protocolo de investigación

Nombre y firma del participante

Declaro haber explicado a fondo el estudio de investigación y he aclarado las dudas del participante.

Nombre y firma del investigador

Testifico que el participante firmó de manera voluntaria este consentimiento.

Nombre y firma del testigo 1

Nombre y firma del testigo 2