



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

CENTRO MEDICO NACIONAL "LA RAZA" U.M.A.E.

HOSPITAL GENERAL "DR GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA"

**"HEMORRAGIA ALVEOLAR DIFUSA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON LUPUS ERITEMATOSO
SISTÉMICO. PRESENTACIÓN CLÍNICA, LABORATORIOS, GABINETE Y TRATAMIENTO"**

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO EN REUMATOLOGÍA PEDIÁTRICA

PRESENTA:

DRA. LYDIA LOURDES NOVALES MARTÍNEZ

ASESOR DE TESIS:

DRA. ALEJANDRA VELÁZQUEZ CRUZ

MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE REUMATOLOGÍA PEDIÁTRICA



NÚMERO DE REGISTRO: R-2022-3502-021

CIUDAD DE MEXICO, MARZO 2022



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**“HEMORRAGIA ALVEOLAR DIFUSA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON LUPUS
ERITEMATOSO SISTÉMICO. PRESENTACIÓN CLÍNICA, LABORATORIOS,
GABINETE Y TRATAMIENTO”**

DRA MARIA TERESA RAMOS CERVANTES

COORDINACION DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD UMAE HOSPITAL
GENERAL DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA; CMN LA RAZA

DRA ALEJANDRA VELÁZQUEZ CRUZ

PROFESOR TITULAR DE REUMATOLOGÍA PEDIÁTRICA ASESOR/ INVESTIGADOR PRINCIPAL
UMAE HOSPITAL GENERAL DR GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA

DR ALFONSO RAGNAR TORRES JIMENEZ

REUMATOLOGO PEDIATRA ASESOR METODOLÓGICO UMAE HOSPITAL GENERAL DR
GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA

DRA LYDIA LOURDES NOVALES MARTÍNEZ

RESIDENTE DE 2DO AÑO DE SUBESPECIALIDAD DE REUMATOLOGIA PEDIATRICA UMAE
HOSPITAL GENERAL DR GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud 3502.
HOSPITAL GENERAL Dr. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA, CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA

Registro COFEPRIS 18 CI 09 002 001
Registro CONBIOÉTICA CONBIOÉTICA 09 CEI 027 2017101

FECHA Jueves, 10 de marzo de 2022

Dra. Alejandra Velazquez Cruz

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título "**HEMORRAGIA ALVEOLAR DIFUSA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO. PRESENTACIÓN CLÍNICA, LABORATORIOS, GABINETE Y TRATAMIENTO**" que sometió a consideración para evaluación de este Comité, 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 **APROBADO**:

Número de Registro Institucional

R-2022-3502-021

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE


Dr. Guillermo Barcaga Reyna
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3502

Imprimir

IMSS
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

ÍNDICE

	Página
Resumen:	5
Marco Teórico:	6
Justificación:	19
Planteamiento del problema:	19
Objetivos:	19
Material y métodos:	20
Consideraciones éticas:	33
Recursos, financiamiento y factibilidad:	36
Análisis de resultados.	37
Discusión :	53
Conclusiones:	57
Bibliografía:	58
Anexos:	60

RESUMEN

<p>Título: Hemorragia alveolar difusa en pacientes pediátricos con lupus eritematoso sistémico. Presentación clínica, laboratorios, gabinete y tratamiento</p>
<p>Antecedentes: El lupus eritematoso sistémico (LES) afecta múltiples órganos y sistemas entre los que podemos encontrar la afección pulmonar, siendo la hemorragia alveolar difusa (HAD) una manifestación con alta morbi mortalidad. Los factores de riesgo para desarrollar HAD que se han descrito son hipocomplementemia, niveles altos de Anti DNA y actividad alta de la enfermedad. La sospecha diagnóstica de esta manifestación se realiza con la presencia de al menos 3 síntomas y signos respiratorios (disnea, hipoxemia, hemoptisis, taquicardia y/o tos), asociados a infiltrados intersticiales y/o alveolares difusos en radiografía o tomografía de alta resolución, caída repentina de hemoglobina al menos 1.5 g/dl así como la presencia histopatológica de capilaritis, hemosiderófagos en lavado bronquioalveolar y visualización directa de sangrado activo en vías respiratorias. Los tratamientos más utilizados descritos en la literatura son esteroides a altas dosis, inmunosupresores, inmunoglobulina humana intravenosa, terapias biológicas y plasmaféresis. En la actualidad se han estudiado nuevas terapias, como el uso del factor VII recombinante intratraqueal, soporte de oxigenación de membrana extracorpórea (ECMO) y trasplante de células mesenquimales del cordón umbilical</p>
<p>Objetivos: Descripción general del comportamiento de la hemorragia alveolar difusa secundaria a LES en pacientes pediátricos. Describir características demográficas, clínicas, parámetros de laboratorio, gabinete y la terapéutica empleada.</p>
<p>Material y Métodos: Estudio descriptivo analítico, observacional, retrospectivo y trasversal. Criterios de inclusión: Expedientes clínicos completos de pacientes de ambos sexos, menores de 18 años que tengan diagnóstico de LES y HAD, que cumplieron con los criterios de inclusión y se anotó las características demográficas, manifestaciones clínicas, de laboratorio, gabinete, tratamiento y pronóstico en la hoja de recolección de datos. Se utilizará estadística descriptiva con cálculo de media, frecuencias, porcentajes y pruebas no paramétricas con cálculo de Odds Ratio (OR); Chi cuadrada, prueba U de Mann-Whitney para su análisis estadístico.</p>
<p>Resultados: Se revisaron 21 expedientes de pacientes pediátricos con lupus eritematoso sistémico y hemorragia alveolar difusa de los cuales el 76.2% (n=16) corresponden al sexo femenino y 23.8% (n=5) al sexo masculino. La edad promedio de presentación fue de 13.3 años (mínimo 8 y máximo 17 años). Las principales manifestaciones clínicas de la hemorragia alveolar difusa fueron: disnea 100%, desaturación 100%, fiebre 95.2%, de laboratorio; caída de la hemoglobina de más de 1.5 g/dL en el 90.5%, tomografía compatible en el 85.7%. Presentaron frecuentemente otras manifestaciones como a nivel renal 81% con hematuria 28.6%, artritis 71.4%, hematológico 66.7% con anemia hemolítica autoinmune 42.3%, serositis 51.7% con derrame pleural en 19%, mucocutáneo 38.1% con eritema malar 33.3%. De los 21 expedientes 76.1% tuvieron actividad severa con promedio de 21.9 puntos. Las alteraciones de laboratorio más frecuentes fueron linfopenia en el 81%, elevación de la deshidrogenada láctica en el 85.7%, elevación de la urea 57.1%, elevación de velocidad de sedimentación globular 76.2% y fibrinógeno de 47.6%, positividad de ANA en el 90.5%, positividad de Anti DNA en el 95.2%, hipocomplementemia en el 90.5%. Recibieron pulsos de metilprednisolona el 100%, antibiótico 100%, ciclofosfamida 81%, rituximab 76.2%, ventilación mecánica 42.9%, inmunoglobulina intravenosa 28.6%, micofenolato 9.5%, plasmaféresis 9.5%, factor VII intratraqueal 9.5%. La recaída al año se presentó en el 42.9% (9/21), de los cuales el 44.4% (4/9) presentaron nuevo evento de hemorragia alveolar difusa. El fallecimiento se presentó en el 23.8% (5/21), las causas fueron: choque séptico en el 14.8%, síndrome de activación macrofágica 4.7% y segunda hemorragia alveolar 4.7%. Los factores de riesgo relacionado con muerte fueron: manifestaciones neurológicas (p 0.063), falla renal (p 0.008), púrpura trombocitopénica trombótica (p 0.008), deficiencia adquirida de los factores de la coagulación (p 0.001), tiempo de tromboplastina parcial prolongado (p 0.004), hipofibrinogenemia (p 0.008), nueva hemorragia alveolar difusa (p 0.008) y ventilación mecánica (p 0.003).</p>
<p>Discusión: La hemorragia alveolar difusa como manifestación de lupus eritematoso sistémico es una afección mortal que se estima con una incidencia anual de 0.63-5.4% (23), por el momento no hay un estudio que determine la incidencia en pacientes pediátricos. Predominó el género femenino con el 76.2% (16/21) mientras que el género masculino fue de 23.8% (5/21), lo que concuerda con otros estudios (9) y (12). El promedio de edad de nuestro estudio fue de 13.3 años (rango 8-17), similar a lo reportado en otros estudios (9,11,12 y 13). Las características clínicas más frecuente de nuestros pacientes fueron: desaturación 100% (21/21), disnea 100% (21/21), fiebre 95.2% (20/21), tos 66.7% (14/21) mientras que hemoptisis fue el menos frecuente 23.8% (5/21), coincide con el estudio de Blair (9), Singla (11), y coincide con el de Martínez-Martínez donde los síntomas principales fue la disnea y la fiebre (13). Los cambios radiográficos se presentaron en el 100% como en los estudios (9,11,12). La caída de la hemoglobina en nuestro estudio tuvo un promedio de 3 gr/dL parecido a los estudios (12 y 13). El compromiso a nivel renal, artritis, serositis, hematológico y mucocutáneo son las manifestaciones más frecuentes asociadas al evento de hemorragia alveolar difusa en pacientes pediátricos con lupus eritematoso sistémico. La hemorragia alveolar difusa se asoció con puntajes de actividad severa. Coincidimos con los estudios de Blair (9), Single (11), Araujo (12) y Martínez-Martínez (13) con el uso de pulsos de metilprednisolona en todos los pacientes y el inmunosupresor más usado fue ciclofosfamida. Con mayor frecuencia usamos de tratamiento rituximab y se usa terapia de tercera línea como factor VII intratraqueal. El uso de ventilación mecánica menos del 50% de los pacientes. Nuestra tasa de mortalidad fue del 23.8% (5/21), en el Blair fue de 47.3% (9/19) (9), de Singla fue del 14% (11), Araujo fue del 69% (9/13) (12) y el de Martínez-Martínez fue de 33% (13). El choque séptico y síndrome de activación macrofágica pueden contribuir con la muerte en más de la mitad de los pacientes de nuestro estudio, que es similar al de Blair (9). Se observó que las alteraciones neurológicas, falla renal, púrpura trombocitopénica trombótica, deficiencia adquirida de los factores de la coagulación, tiempo de tromboplastina parcial prolongado, hipofibrinogenemia, nuevo evento de hemorragia alveolar difusa y uso de ventilación mecánica se asociaron como factores de riesgo para muerte. La detección temprana de esta severa complicación, el inicio de la terapia inmunosupresora, el manejo antibiótico empírico y uso de otras terapias concomitantes como terapia biológica y de tercera línea, son por lo tanto esencial para mejorar el resultado en los pediátricos con lupus eritematoso sistémico.</p>
<p>Conclusiones: La hemorragia alveolar difusa en pacientes pediátricos con lupus eritematoso sistémico predominó en el género femenino y la edad entre los 10 y 15 años; desaturación, disnea, fiebre y tos como los síntomas más frecuentes, caída de hemoglobina de más de 1.5 gr/dL, cambios radiográficos siendo la tomografía de tórax el estudio con mayor positividad para el diagnóstico. Frecuentemente presentaron: compromiso a otros sistemas como el renal con hematuria; articular; hematológico serositis y mucocutánea con eritema malar; puntaje de SLEDAI más alto; positividad de anti DNA, hipocomplementemia, linfopenia, elevación de deshidrogenasa láctica, elevación de reactantes de fase aguda como velocidad de sedimentación globular y fibrinógeno, por lo que estas características tienen mayor riesgo de presentar hemorragia alveolar difusa. La terapia que se ocupó fueron pulsos de metilprednisolona, antibiótico de manera profiláctica, inmunosupresores y terapia biológica siendo ciclofosfamida y rituximab los más frecuentemente empleados, se observó que los pacientes requirieron terapia de tercera línea como inmunoglobulina intravenosa, plasmaféresis, el factor VII intratraqueal. Se observó recaída en menos de la mitad de los pacientes lo cual está asociado a las terapias que nosotros ocupamos, y un nuevo evento de hemorragia alveolar difusa como la más frecuente. Los factores de riesgo para fallecer fueron: manifestaciones neurológicas, falla renal, púrpura trombocitopénica trombótica, deficiencia adquirida de los factores de la coagulación, tiempo de tromboplastina parcial prolongado, hipofibrinogenemia, nuevo evento de hemorragia alveolar difusa y uso de ventilación mecánica por lo que hay que vigilar estrechamente.</p>
<p>Palabras clave: Hemorragia alveolar difusa, lupus eritematoso sistémico</p>

MARCO TEÓRICO

INTRODUCCIÓN

El Lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune que se asocia a daño multisistémico. La presentación, curso y el pronóstico son imprescindibles. En pacientes pediátricos las manifestaciones son más severas y si no reciben tratamiento se estima que la mortalidad a los 5 años alcanza el 95%. El objetivo del tratamiento es el control de la enfermedad para disminuir el daño orgánico y sus secuelas.

EPIDEMIOLOGÍA

El LES afecta entre 20 a 70 individuos por cada 100 000 habitantes y es 6 a 10 veces más frecuente en mujeres que en hombres 9.1:6 (1,2). El lupus pediátrico representa el 10-20% de todos los casos de LES. La edad promedio de inicio son 12 años, es raro en menores de 5 años y la relación en niños es de 4.1-5 mujeres por cada hombre. Tiene mayor incidencia en poblaciones aborígenes, latinas, asiáticas y afrocaribeñas (3,4). La tasa de supervivencia a 10 años ha aumentado significativamente en los últimos 50 años a más del 70%, principalmente a mayor conocimiento de la enfermedad, así como nuevos avances en el tratamiento y manejo de las infecciones como causa principal de muerte (4)

PATOGENIA

En el LES la patogenia es multifactorial, desde anomalías inmunológicas (inmunidad innata y adaptativa), alteraciones genéticas, alteraciones hormonales y factores ambientales (radiación ultravioleta, infecciones virales, lupus inducido por medicamentos) (3)

En ciertos individuos la autoinmunidad avanza a través de múltiples vías que conduce a daño e inflamación de órganos. Los diversos mecanismos no contribuyen igualmente a la expresión de la enfermedad en todos los pacientes con LES. La heterogeneidad clínica de la enfermedad corresponde a múltiples procesos patogénicos. (4)

GENES Y GENÉTICA

Se han identificado cerca de 150 loci nuevos de riesgo para LES. El amplio uso de la secuenciación del exoma ha revelado un número creciente de casos de LES monogénico. Algunas variantes se han vinculado genéticamente y apoyan a mecanismos patogénicos y manifestaciones clínicas específicas lo que se señala una fuerte heterogeneidad de la enfermedad (5) La disminución de la metilación

del ADN de ciertos genes en las células T del LES ha sido reconocido y atribuido a un mal funcionamiento de la enzima remetilante de CpGDNMT1. Por ejemplo, la hipometilación de TNFSF5, ubicado en el cromosoma X resulta en el aumento de la expresión del ligando CD40 (CD40L) en las células T de las mujeres, y la hipometilación de IL10 aumenta la producción de la IL-10. La metilación no sigue un patrón unidireccional. El locus CD8 está metilado en las células T de pacientes con LES, lo que resulta en la regeneración de células T CD3+ CD4- CD8-, mientras que el locus IL-2 está hipermetilado, lo que resulta en la baja producción de IL-2. En el LES las células T, el AMP cíclico responde al elemento modificador (CREMa) que se une a varios elementos reguladores dentro del CD8, agrupando y reclutando modificadores de histonas, incluido DNMT3a y la histona metiltransferasa G9a provocando un silenciamiento estable de CD8A y CD8B14. Un proceso similar tiene lugar en el locus IL2 lo que resulta en una disminución de la producción de IL-2. A diferencia el STAT3 recluta regiones reguladoras de IL10 mediante el reclutamiento de histonas acetiltransferasas p300, lo que resulta en el aumento de la expresión génica. Las concentraciones séricas de micro ARN pueden servir como biomarcadores y el desarrollo de antagonistas, utilizados para silenciar los micro ARN endógenos y pueden ayudar a controlar la enfermedad. La contribución de las modificaciones epigenéticas de la enfermedad complementa la susceptibilidad genética. (4)

MEDIO AMBIENTE

Aproximadamente un tercio de los gemelos monocigóticos son clínicamente concordantes. La luz ultravioleta y reactividad cruzada entre autoantígenos y moléculas definidas por virus y otros patógenos es importante para la patogenia. Los microorganismos incluidos los comensales inoocuos que colonizan el intestino, la piel, las cavidades nasales y la vagina, pueden desencadenar la inflamación autoinmune en huéspedes genéticamente susceptibles. La microbiota da forma a la respuesta inmune en el desarrollo de las células T helper tipo 1 y TH2 y reguladoras (Treg). La reactividad cruzada entre especies bacterianas y autoantígenos se ha afirmado durante mucho tiempo que contribuye a la expresión de la enfermedad en individuos susceptibles. La bacteria *Propionibacterium propionicum* que codifica un ortólogo de la proteína de unión a ARN Ro60, fue encontrado en lesiones cutáneas de pacientes con lupus subagudo y se demostró que estimula las células T de memoria de pacientes con LES, lo que sugiere una participación directa de patógenos en la proliferación de células T y producción de autoanticuerpos. Las bacterias filamentosas segmentadas inducen las células TH17 productoras de IL-17 y la microbiota intestinal impulsan la artritis autoinmunitaria al promover la generación de células T coadyuvantes. La microbiota se traslada del intestino a la linfa mesentérica, nódulos, bazo, hígado e inducen células TH17 y THF así como las vías innatas, incluida las células dendríticas y el eje plasmacitoide- interferón tipo I (IFN α /B). La microbiota se puede encontrar en el hígado de pacientes con LES o hepatitis autoinmune y contribuye a la expresión de la enfermedad a través de una serie de mecanismos, incluido el

mimetismo molecular, compromiso de la respuesta inmune innata y la propagación de células TH17 proinflamatorias. (4)

SEXO

Es bien sabido que las personas con XXX (Síndrome de Klinefelter) son propensos al LES y ciertos cambios epigenéticos como por ejemplo TNFSF5 que codifica CD40L contribuye a la expresión de la enfermedad. Además, hay 6 mapas de loci de susceptibilidad a LES relacionada al cromosoma X, cuatro de los cuales (TLR7, TMEdirectM187, IRAK1 y el CXorf21 inducible por IFN- α) pueden escapar de la inactivación del cromosoma X. El estrógeno altera los umbrales de apoptosis y activación de las células B y el receptor de estrógeno contribuye a la activación mediada por células T promoviendo la autoinmunidad. A nivel molecular el estrógeno promueve la expresión de CREM α que controla la expresión de IL2 e IL17. También se relaciona con el factor de transcripción VGLL3 que está vinculado con enfermedades autoinmunes incluyendo LES, síndrome de Sjogren y esclerodemia. Aun no se entiende porque la mayoría las mujeres representan la mayoría de las personas con LES y nuevas evidencias apuntan a distintos procesos moleculares y la probable activación de genes definidos por el cromosoma X que están genéticamente vinculados al LES. (4)

ALTERACIONES DE LAS CÉLULAS INMUNITARIAS INNATAS

Los factores genéticos y epigenéticos contribuyen directamente a alterar las células de la respuesta inmune innata y adaptativa. Los neutrófilos en pacientes con LES muestran una mayor capacidad para formar trampas extracelulares de neutrófilos (NETosis) que albergan autoantígenos, incluyendo cromatina, DNAdc y proteínas granulares. En pacientes con LES los NET se eliminan mal y estimulan las células dendríticas plasmocitoides (CDp) para producir IFN tipo I a través de la estimulación TLR9. La endotelina-1 y el factor-1^a inducible por hipoxia parece mediar la expresión de la proteína de respuesta al estrés REDD1 que impulsa la formación de NET en el LES. Además, los neutrófilos esplénicos localizados en la zona peri marginal pueden inducir el cambio de clase de inmunoglobulina, hipermutación somática y producción de anticuerpos activando células marginales de la zona B. (4)

Las células dendríticas vinculan las respuestas inmunitarias innatas y adaptativas y se han identificado en la expresión de LES como su activación incontrolada puede impulsar autoinmunidad. Se encuentran activados en los tejidos inflamados produciendo citocinas inflamatorias y ayudando a las células B y T. Los complejos inmunes que contienen ARN inducen la expresión del ligando OX40 por las células dendríticas (CD) en LES. Posteriormente impulsan la diferenciación de células T CD4⁺ vírgenes y de memoria en células TFH que pueden ayudar a las células B y deteriorar la función Treg. Las CD en LES instruye la diferenciación de plasmablastos IgG e IgA y contribuyen a la formación de estructuras linfoides

ectópicas. Las CDp activadas por TLR 7/9 producen IFN tipo I que contribuyen a la expresión de la enfermedad y la duplicación de TLR7 promueve la enfermedad. (4)

También debe tenerse en cuenta que el IFN tipo I y el TNF cooperan para promover actividad inflamatoria en monocitos como ocurre en los monocitos de los pacientes con LES. El IFN tipo I afecta a múltiples componentes del sistema inmunitario, contribuye a la patogenia de LES en adultos y en pediátricos. La supresión del receptor de hidrocarburos arilo (AhR) en las células mieloides causan inmunidad y su transcripción se relaciona con la actividad de la enfermedad en ratones y humanos, ya que está relacionada al procesamiento adecuado de material apoptótico después de la activación de TLR9, que suprimen la inflamación incluida la producción de IL-10 (4)

Las plaquetas se activan en pacientes y ratones con LES a través de varios mecanismos, incluida la acción de los complejos inmunes y el contacto con las células endoteliales lesionadas, y produciendo IFN tipo I. Una vez activadas, las plaquetas expresan y liberan CD40L y modulan la inmunidad adaptativa activando la presentación de antígenos a las células, incluidas las CD. Las plaquetas interactúan con las CDp y aumentan la secreción de IFN tipo I activando TLR9 y TLR7.

La IgE autorreactiva hace que los basófilos se alojen en los ganglios linfáticos, promoviendo la diferenciación de células TH2 y mejora la producción de anticuerpos autorreactivos que causan nefritis, similar al lupus en ratones que carecen de la proteína quinasa Lyn. Los pacientes con LES con concentraciones elevadas de IgE autorreactivas y basófilos activados tiene mayor actividad y sobre todo a nivel renal. (4)

La diversidad de las vías involucradas subraya el amplio espectro clínico de la enfermedad, y es muy posible que cada elemento celular contribuya en la expresión de la enfermedad en diversos grados(4).

ALTERACIONES DE LOS LINFOCITOS EN EL LES

La pérdida de tolerancia de las células B en distintos puntos de control ha explicado la producción de autoanticuerpos. Aunque la autoinmunidad resulta del fracaso de la tolerancia de puntos de control hay evidencia de que puede surgir de la expansión de las células autorreactivas existentes. Las células B maduras están relacionadas con los trastornos autoinmunitarios en humanos, cuya expresión está controlada por el factor de transcripción IRF5. Se sabe que las células que carecen de IgD y CD27 se expande en pacientes con LES y producen autoanticuerpos, ya que son sensibles a los agonistas de TLR7 y carecen del gen regulador TLR TRAF5 y tiene características de células B activadas. (4)

Los anticuerpos IgE específicos para el DNA dc están presente en los pacientes con LES, estos se unen al receptor FcγRI de alta afinidad para IgE y puede activar

las CDp y transferir ADN a TLR9 en fagosomas, activándolas y secretando cantidades sustanciales de IFN-a. (4)

Las células T son actores clave en la promoción de la respuesta autoinmune proporcionando ayuda a las células B y activando las células presentadoras de antígenos a través de liberación de citocinas y el contacto celular directo, además de infiltrarse en tejidos y promover la inflamación local. Las células T CD4+ autorreactivas responden a los antígenos nucleosomales y en particular a los derivados péptidos de histona. (4)

Las células TFH promueven la función de las células B y evolucionan a partir de las células T CD4+ en presencia de IL-6, IL-21 y coestimulador de células T inducible (ICOS). La deficiencia de ICOS protege a los ratones de la enfermedad. El subconjunto de células CD4+ que se asemeja a las células TFH se expande en la sangre periférica que los pacientes con LES activo. El receptor inotrópico activado por ATP (P2X7) restringe la expansión de células TFH aberrantes, y se ha demostrado que en pacientes con LES son resistentes a la inhibición mediada por P2X7. Las respuestas citotóxicas de las células TCD8+ están disminuidas en él LES y contribuyen a aumentar las tasas de infección. Una población celular de TCD8+ CD38+ se expande en la sangre periférica en pacientes con LES, estas muestran una disminución de producción de granzimas y perforina y capacidad reducida citotóxica en los pacientes con LES, teniendo mayor riesgo de infecciones. El CD38 es un marcador del agotamiento de las células T, y es una ectonucleotidasa que degrada el NAD y a través de la histona metiltransferasa que suprime la expresión de moléculas relacionadas con la citotoxicidad. (4)

Las células Treg se caracterizan por expresión constitutiva del factor de transcripción FoxP3 y alta expresión y avidéz del receptor de cadena a de la IL-2 (CD25). El número de las células Treg se reducen durante las primeras fases de la enfermedad, mientras que la población no Treg CD45-FoxP3 están aumentadas en él LES. (4)

La función de las células T está gravemente comprometida como resultado de una gran cantidad de aberraciones de señalización que distorsionan los perfiles de expresión génica y sesga la respuesta celular inmune hacia un tipo proinflamatorio. (4)

En resumen, la señalización de células T mediada por CD3- es anormal en personas con LES, y esto es seguido por expresiones aberrantes de quinasas, fosfatasas, factores de transcripción, receptores de quimiocinas, moléculas de adhesión, producción de quimiocinas y citocinas proinflamatorias. Se han reconocido anomalías metabólicas en personas con LES y en ratones propensos al lupus y se ha relacionado con anomalías en la función de las células T (4)

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El LES es una enfermedad multisistémica que dependiendo del o de los órganos afectados puede presentar algunas de las siguientes manifestaciones (3):

ÓRGANO AFECTADO	MANIFESTACIONES CLÍNICAS
Constitucional	Fiebre, malestar general, pérdida de peso, anorexia
Cutáneo	Rash en alas de mariposa, fotosensibilidad, úlceras en la mucosa, eritema periungueal, alopecia
Musculo esquelético	Poliartralgia/ artritis, rigidez matutina, tenosinovitis, miositis
Renal	Glomerulonefritis, síndrome nefrótico, hipertensión
Neurológico	Estado confusional agudo, convulsiones, psicosis, déficit cognitivo, corea, accidente cerebrovascular, pseudotumor cerebro
Cardíaco	Pericarditis y derrame, dolor pleural, endocarditis Libman-Sacks
Gastrointestinal	Ascitis, dolor abdominal, peritonitis, colitis, anomalías en la función hepática
Reticuloentotelial	Hepatomegalia, esplenomegalia, linfadenopatía difusa, Linfadenitis Kikuchi
Vascular	Fenómeno de Raynaud, trombosis, livedo reticularis
Ocular	Exudado, papiledema, retinopatía
Pulmonar	Trastornos del parénquima pulmonar (enfermedad pulmonar intersticial y neumonitis aguda), pleura (pleuresía y derrame pleural) y vasculatura pulmonar (hipertensión arterial pulmonar, enfermedad pulmonar embólica y vasculitis pulmonar) síndrome de pulmón encogido, infecciones respiratorias HEMORRAGIA PULMONAR (4,5)

Tabla 1 Manifestaciones clínicas de LES. (Tabla tomada y modificada de : Petty Ross E., Laxer Ronald M., Lindsley Carol B., Wedderburn Lucy R./Pediatric Rheumatology/ Seventh edition/2016 (3); 285-317)

HEMORRAGIA ALVEOLAR DIFUSA:

La HAD es una manifestación rara pero severa del LES, asociada a una mortalidad de hasta >90%. La incidencia puede variar desde 0.6-5.4%, sin embargo las autopsias de los pacientes con LES han identificado colecciones focales de glóbulos rojos o afectación difusa en el 30-66% de los casos, lo que sugiere la presencia de casos no identificados, como incidencia de la enfermedad de manera subclínica. Es común en mujeres jóvenes (Edad media 27 años) y puede ocurrir en una etapa temprana de la enfermedad, en un promedio de 35 meses al inicio (rango 0-276 meses). Esta manifestación ha sido reportada como la presentación inicial del LES en el 20% de todos los casos. Los pacientes afectados también pueden tener episodios recurrentes. Se ha reportado que los pacientes con síndrome de anticuerpos antifosfolípidos secundario pueden estar en riesgo mayor de HAD, y que éste puede ocurrir de novo en los pacientes con LES con anticuerpos antifosfolípidos sin eventos trombóticos anteriores.

Los factores de riesgo asociados a presentar HAD en un paciente con LES son actividad >10-12 puntos por SLEDAI, nefritis III- IV 66-100%, artritis 15-75%,

manifestaciones neuropsiquiátricas 20-60%, anti DNA alto e hipocomplementemia. (6,5,7)

Los factores como el desarrollo de hemoptisis catastrófica aguda, ventilación mecánica, infecciones y trombocitopenia están asociados con mayor riesgo de mortalidad (8, 9,5)

PATOGENIA DE LA HEMORRAGIA ALVEOLAR DIFUSA

La etiología es resultado de la combinación de factores ambientales y genéticos, así como la alteración de la fagocitosis y la eliminación defectuosa de células apoptóticas que conducen a la acumulación de restos nucleares, citosólicos y de membrana; estas activan las células B y T convirtiéndolas en autorreactivas y produciendo autoanticuerpos. Posteriormente forman complejos inmunes que activan la vía clásica del complemento ocasionando agotamiento de las fracciones y disminución de la capacidad de eliminación fagocítica de las células apoptóticas.

El daño secundario a este proceso histológicamente puede presentar dos patrones: capilaritis pulmonar 14% de los casos y hemorragia alveolar blanda 72% de los casos (10)

-La hemorragia blanda es producto de la apoptosis de las células epiteliales por los inmunocomplejos, ocasionando fuga de los eritrocitos al espacio alveolar, en donde los macrófagos fagocitan los cuerpos apoptóticos a nivel de la luz y los monocitos a nivel de la pared alveolar.

-La capilaritis es inducida por los inmunocomplejos y los neutrófilos. Los inmunocomplejos se unen a las células endoteliales provocando inflamación. Los neutrófilos se infiltran en el tejido ocasionando necrosis. Se forman las NETs que destruyen la membrana basal capilar y alveolar, los macrófagos alveolares se llenan de hemosiderina y las células B producen anticuerpos que liberan citocinas y condiciona la persistencia del proceso inflamatorio (8)

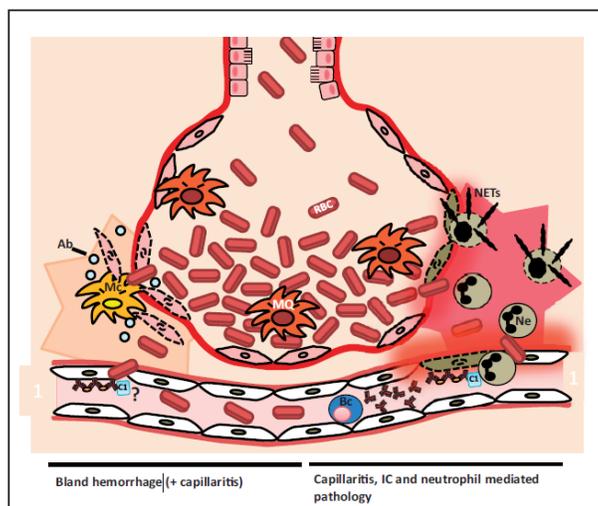


Figura 1 Patogenia de la HAD en LES (Imagen tomada de : NK Al Adhoubi and J Bystrom. Systemic lupus erythematosus DAH, Lupus (2020) 29, 355–363 (2020))

MANIFESTACIONES DE LA HEMORRAGIA ALVEOLAR DIFUSA

Los pacientes con HAD suelen presentar al menos 3 de los siguientes síntomas y signos respiratorios: disnea, hipoxemia, hemoptisis, taquicardia y/o tos. En los estudios paraclínicos pueden encontrarse en la radiografía de tórax o tomografía de alta resolución infiltrados intersticiales y/o alveolares difusos y en la biometría hemática caída repentina de hemoglobina al menos 1.5 g/dl. (2)

Los resultados de pequeñas series de casos y estudios de cohortes han destacado que la disnea y las imágenes de infiltrados en los estudios de imagen se encuentran en todos los pacientes con HAD. La fiebre se reporta en la mayoría de los casos, aunque la hemoptisis oculta sólo se observa en poco más de la mitad de los pacientes en el momento de la presentación (5). Muchos pacientes también pueden presentar manifestaciones extrapulmonares de LES, que sugieren actividad sistémica generalizada (5)

Los estudios de imagen describen un infiltrado intersticial alveolar bilateral (5). En la tomografía de alta resolución muestra consolidación bilateral, opacidades en vidrio despulido y engrosamiento del tabique interlobulillar, predominantemente en zonas centrales del pulmón medio e inferior, con relativa preservación de la periferia (2)

En una cohorte multicéntrica retrospectiva, de 10 centros pediátricos de tercer nivel de Sao Paulo, Brasil, un total 107 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión (diagnóstico de LES según la ACR, menores de 18 años), se compararon las características clínicas, laboratorio, tratamiento y pronóstico de los pacientes que debutaron con HAD, y aquellos que no lo presentaron obteniendo los siguientes resultados: La frecuencia del grupo con HAD fue de 2.2% (19/847),

gran porcentaje requirió manejo en terapia intensiva (17/19) y ventilación mecánica (14/19); los pacientes con HAD en comparación de los que no presentaron esta manifestación al debut tuvieron mayor afección constitucional (74% vs 10%), serosa (63% vs 6%) y mayor actividad por SLEDAI (18% vs 6%), así como nefritis (84% vs 55%), síntomas neuropsiquiátricos (21% vs 14%), y trombocitopenia (53% vs 12%). Las transfusiones y antibióticos lo recibieron todos los pacientes con HAD (19/19), pulsos de metilprednisolona (18/19), ciclofosfamida (9/19); la sepsis (10/19) y el síndrome de activación macrófagica (2/19) contribuyeron a la muerte de más de la mitad de los pacientes. En ninguno de los pacientes que sobrevivieron con HAD hubo recurrencia (9)

En otra cohorte en Norte América durante un periodo de 10 años desde enero 2000 hasta agosto 2010, de 410 pacientes, sólo 7 cumplieron con criterios de inclusión (diagnóstico de LES según la ACR y HAD); compararon las características demográficas, manifestaciones clínicas y laboratorio en el momento de HAD, tratamientos y resultados. La mayoría eran hombres (71%) e hispanos (57%). La mediana de edad al momento del diagnóstico de HAD fue de 14 años (rango de 3 a 15) años. La HAD fue la manifestación inicial de LES en el 29% de los niños, se presentó en el 71% de los pacientes dentro de los 3 meses al diagnóstico. Todos los pacientes tenían tos, el 86% disnea y el 29% hemoptisis. Todos tenían anemia y el 71% tenían trombocitopenia. El 86% tenían hematuria, proteinuria y anti DNA dc positivo. El 57% tenían nefritis lúpica clase IV basado en biopsias renales. Las imágenes de tórax mostraron opacidades difusas en vidrio esmerilado y engrosamiento septal en todos los eventos. Todos los pacientes desarrollaron insuficiencia respiratoria (29% requirieron oxigenación suplementaria y 71% ventilación mecánica). Se requirieron trasfunder el 57% de los casos. Todos los pacientes recibieron corticosteroides e inmunomodulación adicional para lograr el control de la enfermedad, que incluyeron el uso de ciclofosfamida o rituximab. El uso de plasmaféresis e inmunoglobulina se usaron en pacientes potencialmente mortales con una combinación de compromiso hemodinámico, ventilación mecánica, incapacidad de mantener hemoglobina adecuada sin derivados sanguíneos, y empeoramiento de la disfunción orgánica, a pesar de la terapia inmunosupresora. El 86% de esta cohorte sobrevivió al evento inicial (mediana de seguimiento de 2.5 años). No hubo sobreviviente que requiriera oxígeno suplementario ni que presentara recurrencia de HAD, brote de la enfermedad o complicaciones importantes (como infección) después de la terapia (11)

Araujo y colaboradores compararon los resultados de la hemorragia alveolar en LES juvenil y en LES en el adulto en un Hospital de Sao Paulo Brasil en un periodo de enero 1990 a enero 2010. De 263 LES juvenil y 1522 LES en adultos, la anemia ocurrió en 13 (4.9%) y 15 (1%), pacientes respectivamente. Ambos grupos tuvieron una duración de la enfermedad comparable (2.5, 3.0 vs 5.6, 7.0 años), la mediana de las puntuaciones de SLEDAI 17.5 (2 a 31) frente a 17.5 (3 a 28). La alta frecuencia de anti DNA en LES juvenil comparado con LES en el adulto no alcanzó

significancia estadística (85% vs 47%). Las frecuencias de las manifestaciones pulmonares en LES juvenil y LES en adultos fue: hemoptisis (100% vs 73.3%), disnea (100% vs 93.3%), tos (100% vs 40%), taquicardia (100% vs 100%) e hipoxemia 100% vs 100%. Los nuevos infiltrados en radiografía o tomografía se observaron en todos los pacientes. El descenso de la hemoglobina fue más bajo en LES juvenil comparado con LES en el adulto (2.9± 0.9 vs 5.5 ± 2.9 g/dl). Las manifestaciones extrapulmonares identificados en LES juvenil y LES en el adulto fueron nefritis (63.6% vs 90%), manifestaciones cutáneas (27.3% vs 60%), artritis (18.2% vs 50%), serositis (27.3% vs 30%), psicosis (9.1% vs 30%), anormalidades hematológicas (81.8% vs 40%). La trombocitopenia en el HAD fue particularmente la más frecuente observada en LES juvenil (81.8% vs 23.1%) Al inicio de la HAD, una frecuencia más alta de LES juvenil ya estaba en una dosis más alta de prednisona (>0.5 mg/kg/día) en comparación con LES en adulto (54% frente a 15%). Los tratamientos con metilprednisolona, plasmaféresis, inmunoglobulina intravenosa y ciclofosfamida fueron similares en ambos grupos ($p>0.050$), con respecto a los resultados, uso de ventilación mecánica de alta frecuencia (85% vs 47%) y también una significativa mortalidad (69% frente a 13%) en LES juvenil en comparación con LES en el adulto, fue asociado con actividad de la enfermedad e insuficiencia respiratoria secundaria, en contraste con adultos fue asociado más a infecciones sistémicas y diálisis renal crónica descompensada. La frecuencia de la sepsis fue comparable en ambos grupos (50% vs 27%). Concluyeron que la HAD en el LES juvenil tiene peor resultado probablemente relacionado con insuficiencia respiratoria. El inicio de la HAD en LES juvenil ya tratado con dosis altas de esteroide plantea la preocupación de una respuesta inadecuada a este tratamiento y refuerza la recomendación de terapias alternativas agresivas en este grupo de pacientes. (12)

Martínez Martínez y Abud Mendoza en un estudio realizado en un Hospital en San Luis Potosí, México de enero 2004 hasta marzo 2010, evaluaron los factores clínicos, demográficos y de mortalidad asociados al tratamiento con HAD, 29 episodios de HAD en 22 pacientes con LES. Se incluyeron pacientes (un paciente con cuatro episodios, cuatro pacientes con dos episodios (siete recurrencias)), 15 murieron. La edad media fue 25.1 años y 1.5 años de evolución del LES con caída de hemoglobina 3.4 g/dl. En 4 de 22 el diagnóstico se confirmó mediante autopsia. Seis episodios ocurrieron en pacientes menores de 18 años (2 pacientes con recidiva). La HAD fue la manifestación inicial de LES en 10 pacientes. De los 22 pacientes, 17 eran mujeres y 22/29 se presentaron nuevos eventos de HAD. En todos los pacientes se produjo disnea y nefritis, artritis (75.9%), fiebre (65.5%), la hemoptisis estuvo presente sólo en el 44.8%. La trombocitopenia, insuficiencia renal, necesidad de ventilación mecánica y APACHE II se asociaron con una mayor mortalidad. El uso de ciclofosfamida fue asociada con una menor mortalidad. (no estadísticamente significativo) (13)

TRATAMIENTO DE LA HAD

Por ser una manifestación grave, requiere de un tratamiento de urgencia. Hay escasos de ensayos clínicos sobre la terapia más utilizada, pero la literatura describe que lo más frecuente para su tratamiento son los pulsos de metilprednisolona, ciclofosfamida y plasmaféresis. En un estudio de 170 pacientes los corticosteroides fueron los más usados (98%), ciclofosfamida (54%), plasmaféresis (31%), azatioprina (7%), inmunoglobulina intravenosa (5%), rituximab (6%), trasplante de células hematopoyéticas (2%) (8). Los pulsos de metilprednisolona 1 gramo al día por 3 días se asocia a mayor supervivencia. (10)

MANEJO DE LAS INFECCIONES

Las infecciones secundarias a la terapia inmunosupresora son causa de muerte de un 22-25%, por lo que los antimicrobianos de amplio espectro están indicados. Rojas-Serrano y cols encontraron que entre los agentes más frecuentes en pacientes con HAD son *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens*, *Citrobacter freundii* y *Aspergillus fumigatus*. Martínez –Martínez y cols encontraron los factores de riesgo para desarrollar infecciones son: hipocomplementemia y ventilación mecánica. La inmunoglobulina no demostró aumentar la tasa de supervivencia (8)

PLASMAFÉRESIS

Es eficaz porque elimina inmunocomplejos causantes de la capilaritis. Se ha usado como una estrategia en aquellos que no respondieron a altas dosis de corticosteroides y ciclofosfamida. Se ha relacionado hasta un 75% de los pacientes con anti DNA alto tienen mejor respuesta que aquellos pacientes que tienen positividad a otros anticuerpos. Con una mortalidad de hasta 29.3% en los pacientes que reciben plasmaféresis como parte del tratamiento del HAD y depende de la gravedad (8)

RITUXIMAB

El uso de rituximab es un anticuerpo monoclonal quimérico en LES que reconoce el receptor de superficie en las células B (CD20). Se considera en casos refractarios o incluso en situaciones potencialmente mortales como nefritis, mielitis, como segunda o tercera línea en citopenias refractarias, vasculitis y compromiso del sistema nervioso central, se observa depleción de célula B a la semana, disminuyendo ANA y anti DNA e inmunocomplejos, aumenta niveles de IL-10 (citocina antiinflamatoria) y MIP-1B (quimioatrayente del Células T reguladoras), así como el transporte de antígenos a las células dendríticas y macrófagos. Podría ser amortiguado por el agotamiento de las células B. (8,14,15)

La terapia de depleción celular es buena opción, con un mecanismo de acción tardía, pero debe de usarse en combinación con otras terapias (8)

Según las recomendaciones de EULAR en 2019 el rituximab está indicado cuando hay amenaza de daño a órganos blancos, cuando existe resistencia al tratamiento, intolerancia o contraindicaciones a los inmunosupresores estándar. (1)

Los estudios han informado los beneficios de RXT en pacientes con LES particularmente pacientes graves y refractarios al tratamiento por la actividad de la enfermedad. Martínez Martínez y Abud Mendoza reportaron en el 2012 en un hospital de San Luis Potosí , México el caso de un paciente de 23 años con caquexia y HAD (cuatro episodios) y otros síntomas de actividad (artritis, erupción malar, dolor pleurítico, ANA patrón moteado, linfopenia, anti DNA, hipertensión, convulsiones, vasculitis intestinal, nefritis lúpica) usando combinación de diferentes fármacos (pulsos de metilprednisolona, ciclofosfamida, micofenolato) incluyeron posteriormente rituximab 1 gramo y se repitió a la segunda semana, indujo remisión de la enfermedad y no presentó recaídas en más de un año de seguimiento. (16)

Rashidi y colegas compararon el uso de micofenolato como terapia de mantenimiento y rituximab, encontrando que el primero ocasiona intolerancia gastrointestinal y el rituximab tiene beneficio a largo plazo (meses), para prevenir recurrencia, hasta ese momento no es posible saber cuándo requerirá otro curso de RTX (16)

González Echevarri y cols en el 2014 reportaron el caso de una paciente de 27 años de un Hospital de España, con antecedente de datos vasculitis en manos que debutó con pancreatitis y HAD además de anti DNA elevado e hipocomplementemia que fue tratada exitosamente con pulsos de metilprednisolona , hidroxicloroquina, rituximab (dos dosis de 1 gr separados en 2 semanas) y ciclofosfamida (500 mg cada 2 semanas hasta completar 6 ciclos) combinado con dosis media de prednisona, evitando el uso de esta a dosis altas que está asociado a efectos secundarios graves como infecciones por activar la vía genómica. (17)

El rituximab como parte del tratamiento de la HAD en LES se ha descrito sólo en pocos casos (hasta el 2017 se habían registrado 14 casos en adultos de los cuales solo 6 de 14 no recibió terapia pulso ni ciclofosfamida). Montes Rivera reportó el caso de un masculino de 23 años hispano en el 2017 de un Hospital de Estados Unidos, que presentó como inicio agudo LES poliartralgia, nefritis , convulsiones, pancitopenia, hipocomplementemia grave, anti DNA elevado >300 UI/mL, ANA patrón homogéneo 1:160 y HAD, el cual fue refractario al uso de pulsos de metilprednisolona, ciclofosfamida y plasmaféresis, y mejoró con rituximab 375 mg/m² por semana para un total de 4 ciclos mostrando mejoría clínica a las 2 semanas y radiológica a los 7 meses(14)

En un estudio retrospectivo que se publicó en el 2018, de 839 pacientes chinos con LES hospitalizados con HAD de mayo 2006 a diciembre 2016, hubo 24 episodios en 17 casos, con incidencia 2%, 15 mujeres y 2 hombres., promedio de edad 19 a 67 años, SLEDAI 12-31, todos fueron tratados con esteroides a dosis altas seguido de pulsos de metilprednisolona (70.6%), plasmaféresis (41.2%),

rituximab (23.5%), 6 (35.3%) ECMO estos últimos fallecieron. Todos lo que recibieron rituximab sobrevivieron en un periodo de 12 a 58 meses (40.8+-21.1 meses) y no se observaron más recaídas en 3 casos con antecedente de recurrencia de HAD. Disminuye el puntaje de SLEDAI 6.3+.1.7 (p=0.0286). Concluyeron en esta serie unicéntrica con HAD asociada a LES en pacientes chinos un efecto beneficioso en el tratamiento con rituximab (18)

En los estudios actuales el uso del rituximab es beneficioso para los pacientes con LES que cursan con HAD reportándose respuesta favorable, relativamente rápida, además de disminuir la recurrencia y la mortalidad.

ESTRATEGIAS DE TRATAMIENTO EXPERIMENTAL PARA LA HEMORRAGIA ALVEOLAR DIFUSA

Al tener varios casos de refractariedad al manejo estándar para HAD se han estudiado el uso de nuevas terapias dentro de las que se encuentran:

-FACTOR VIIa RECOMBINANTE: El factor tisular participa en la vía extrínseca de la coagulación. Se encuentra en la superficie de las células de músculo liso, en el lumen de los vasos sanguíneos. La función del factor VII/VIIa es activar el factor tisular que activa los factores de la coagulación disminuyendo la hemorragia. Esta indicado en casos de HAD grave e incontrolable en pacientes con LES. La vía de administración es intravenosa (con riesgo de trombosis) o intrapulmonar mediante broncoscopía o nebulizador. Evitar usar en pacientes con enfermedad hepática, antecedente de infarto al miocardio, accidente cerebrovascular o trombofilia. (8)

-SOPORTE DE OXIGENACIÓN POR MEMBRANA EXTRACORPÓREA: Oxigenación de la sangre fuera del cuerpo, beneficiaría aquellos pacientes que tengan acúmulo de glóbulos rojos a nivel alveolar con hipoxemia refractaria e hipertensión pulmonar en riesgo de desarrollar choque cardiogénico por insuficiencia ventricular derecha aguda. El riesgo es formación de trombos secundario al uso de heparina intravenosa por coagulación del oxigenador, aumentando el riesgo de sangrado a nivel alveolar. Se ha usado con éxito en algunos casos de hemorragia alveolar, pero en otros no ha aumentado la tasa de supervivencia (8)

-TRASPLANTE DE CÉLULAS MADRE: Son células derivadas del cordón umbilical ya que son bajas en inmunogenicidad y pueden reducir la respuesta inmune, se infunde en bolo único (1-2 x 10⁶ células /kg) junto con 40 mg de metilprednisolona, con buena respuesta. Mejorando la saturación y resolución de los infiltrados pulmonares después de 2 a 3 semanas. Aun así los niveles de hemoglobina se normalizaron hasta varios meses después de las infusiones. El mecanismo exacto se desconoce en la hemorragia alveolar, se dice que aumentan las células T y B reguladoras, y la capacidad de diferenciar nuevas células epiteliales alveolares. Aún está en etapa experimental (8)

-OTRAS: DNA asa a nivel bronquial para eliminar las NETs e inmunocomplejos. El FcgRIIA Ab es un efector nulo humanizado y son estrategias novedosas que se están considerando (8)

JUSTIFICACIÓN

La hemorragia alveolar es una manifestación grave de pacientes con Lupus eritematoso sistémico, con una alta mortalidad y refractariedad al tratamiento, existen pocos reportes en la literatura sobre el comportamiento y tratamiento de esta presentación en pacientes pediátricos, de ahí la importancia de este estudio para hacer un diagnóstico temprano, describir el comportamiento y la respuesta al tratamiento para evitar complicaciones y disminuir la mortalidad en la población pediátrica.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Cuál es la presentación clínica, laboratorios, gabinete y tratamiento en los pacientes con hemorragia alveolar difusa secundaria a lupus eritematoso sistémico juvenil en el servicio de reumatología pediátrica de Centro Médico Nacional la Raza, Dr. Gaudencio González Garza, de enero del 2016 a enero del 2021?

OBJETIVOS

OBJETIVOS GENERALES

- Descripción general del comportamiento de la hemorragia alveolar difusa secundaria a lupus eritematoso sistémico en pacientes pediátricos en el Hospital General Dr. Gaudencio González Garza de enero 2016 hasta marzo 2021

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Describir las características demográficas
- Describir las características clínicas, laboratorio y gabinete
- Describir el manejo terapéutico empleado
- Describir pronóstico y evolución de los pacientes que cursaron con hemorragia alveolar difusa secundaria a lupus eritematoso sistémico en un año

MATERIAL Y MÉTODOS

TIPO DE ESTUDIO, DISEÑO Y CARACTERÍSTICAS

Es un estudio descriptivo analítico, observacional, retrospectivo y transversal

LUGAR

Unidad Médica de Alta Especialidad. Centro Médico Nacional la Raza. Hospital General Gaudencio González Garza.

TIEMPO

Se realizó este trabajo (revisión bibliográfica, elaboración del protocolo, revisión y aprobación del comité, recolección de datos, análisis estadístico, conclusiones y entrega de tesis finalizada) en el periodo de febrero 2021 a abril 2022.

POBLACIÓN DE ESTUDIO/UNIVERSO DE TRABAJO

Expedientes clínicos de pacientes que tengan diagnóstico de Lupus eritematoso sistémico y hemorragia alveolar difusa secundaria en el servicio de reumatología pediátrica de Centro Médico Nacional La Raza del periodo comprendido de enero 2016 a enero 2021

CRITERIOS DE SELECCIÓN

A) CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Expedientes clínicos de pacientes que tengan diagnóstico de Lupus eritematoso sistémico y hemorragia alveolar difusa secundaria en el servicio de reumatología

pediátrica de Centro Médico Nacional La Raza del periodo comprendido de enero 2016 a enero 2021

- Expediente clínico completo
- Menores de 18 años
- Ambos sexos

B) CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Expedientes clínicos de pacientes que tengan diagnóstico de Lupus eritematoso sistémico sin hemorragia alveolar difusa secundaria en el servicio de reumatología pediátrica de Centro Médico Nacional La Raza del periodo comprendido de enero 2016 a enero 2021

- Pacientes mayores de 18 años
- Expediente clínicos de pacientes que hayan sido enviados de otra unidad hospitalaria con diagnóstico de LES y hemorragia alveolar difusa secundaria no corroborada en esta unidad.

C) CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

- Expediente clínico incompleto

TAMAÑO DE MUESTRA

No probabilístico y por conveniencia.

VARIABLES DE ESTUDIO

Se incluirán manifestaciones demográficas, clínicas, laboratorio, gabinete, tratamiento y pronóstico en pacientes con hemorragia alveolar difusa secundaria a Lupus eritematoso sistémico con del Hospital General La Raza

DESCRIPCIÓN DE VARIABLES

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	INDICADOR	NIVEL DE MEDICIÓN
Demográficas	<p>Sexo: Género aplicado a la especie humana de acuerdo a sus características fenotípicas</p> <p>Edad: Origen en el latín aetas, es un vocablo que permite hacer mención al tiempo que ha transcurrido desde el nacimiento de un ser vivo</p>	<p>Sexo: Lo referido en el expediente clínico</p> <p>Edad: Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el diagnóstico de la enfermedad</p>	<p>1.Masculino 2.Femenino</p> <p>Edad en años</p>	<p>Cualitativa Nominal dicotómica</p> <p>Cuantitativa Continua numérica</p>
Manifestaciones clínicas	<p>Conjunto de signos y síntomas que se presentan en un paciente a causa de una patología específica</p>	<p>Neurológicas: Espectro de manifestaciones neurológicas y psiquiátricas que puede atribuirse a una manifestación primaria del Lupus eritematoso sistémico.</p> <p>Cardíacas: Compromiso en diferentes estructuras cardíacas secundario a LES</p>	<p>1.No 2.Si</p> <p>1.Sin alteraciones 2.Crisis convulsivas 3.Neuropatía bilateral tibial 4.Vasculitis SNC</p> <p>1.No 2.Si</p> <p>1.Sin alteraciones 2.-Bradicardia 3.-Miocardiopatía hipertrófica</p>	<p>Cualitativa Nominal Dicotómica</p> <p>Cualitativa Nominal Politómica</p> <p>Cualitativa Nominal Dicotómica</p> <p>Cualitativa Nominal Politómica</p>

		<p>Pulmonares: Compromiso en diferentes sitios pulmonares secundario a LES</p>	<p>1.No 2.Si</p>	<p>Cualitativa Nominal Dicotómica</p>
			<p>1.-Sin alteraciones 2.Síndrome de pulmón encogido 3.Enfermedad pulmonar intersticial 4.Enfermedad intersticial idiopática y síndrome de pulmón encogido</p>	<p>Cualitativa Nominal Politémica</p>
		<p>Gastrointestinal: Compromiso en diferentes sitios a nivel gastrointestinal secundario a LES</p>	<p>1.No 2.Si</p>	<p>Cualitativa Nominal Dicotómica</p>
		<p>Pancreatitis: Inflamación del páncreas secundaria a LES</p>	<p>1.No 2.Si</p>	<p>Cualitativa Nominal Dicotómica</p>
		<p>Sangrado de tubo digestivo: hemorragia a cualquier nivel del tubo digestivo secundaria a LES</p>	<p>1.No 2.Si</p>	<p>Cualitativa Nominal Dicotómica</p>
		<p>Renal: Manifestaciones renales secundaria a LES</p>	<p>1.No 2.Si</p>	<p>Cualitativa Nominal Dicotómica</p>
			<p>1.Sin alteraciones 2.Hematuria 3.Hematuria y proteinuria 4.Síndrome Nefrótico 5.Glomerulopatía rápidamente progresiva 6.Proteinuria 7.Síndrome nefrótico Hematuria</p>	<p>Cualitativa Nominal Politémica</p>
		<p>Falla renal aguda: Aumento de la creatinina sérica en 3 veces o disminución de la tasa de filtrado glomerular 75% o creatinina sérica >4 mg/dl, o menos de 3 ml/kh/hra en 24 horas o anuria en 12 horas</p>	<p>1.No 2.Si</p>	<p>Cualitativa Nominal Dicotómica</p>
		<p>Hematológico: Compromiso de las células hemáticas secundario a LES</p>	<p>1.No 2. Si</p>	<p>Cualitativa Nominal Dicotómica</p>
			<p>1.Sin alteraciones 2.Anemia hemolítica autoinmune por anticuerpos fríos 3.Tromboembolia pulmonar y trombosis venosa profunda inferior derecha 4.Anemia hemolítica autoinmune mixta,</p>	<p>Cualitativa Nominal politémica</p>

			<p>Síndrome de activación macrofágica y Púrpura trombocitopénica trombótica</p> <p>5. Anemia hemolítica autoinmune por anticuerpos fríos, Síndrome de activación macrofágica y Púrpura trombocitopénica trombótica</p> <p>6. Síndrome de anticuerpos Antifosfolípidos</p> <p>7. Síndrome de anticuerpos Antifosfolípidos, Anemia hemolítica autoinmune por anticuerpos fríos, trombocitopenia</p> <p>8. Tromboembolia pulmonar</p> <p>9. Hipotrombinemia hemofilia adquirida</p> <p>10. Anemia hemolítica autoinmune por anticuerpos fríos</p> <p>11. Síndrome de activación macrofágica. Factor de Von Willebrand, hemofilia adquirida</p>	
		<p>Trombocitopenia: De acuerdo a ACR/EULAR plaquetas por debajo de 100 mil en pacientes con LES</p>	<p>1.No 2.Si</p>	<p>Cualitativa Nominal Dicotómica</p>
		<p>Síndrome de anticuerpos antifosfolípido secundario a LES: positividad de anticuerpos antifosfolípidos >12 semanas más una manifestación hematológica o no hematológica</p>	<p>1.No 2. Si</p>	<p>Cualitativa Nominal Dicotómica</p>
		<p>Púrpura trombocitopénica trombótica: deficiencia adquirida de ADAMTS13 por anticuerpos secundario a LES con formación de trombos plaquetarios microvasculares y subsecuentemente anemia hemolítica microangiopática e isquemia orgánica</p>	<p>1.No 2.Si</p>	<p>Cualitativa Nominal Dicotómica</p>
		<p>Deficiencia de factores de la coagulación: Deficiencia adquirida de factores de la coagulación secundario a LES</p>	<p>1. No 2. Si</p>	<p>Cualitativa Nominal Dicotómica</p>
		<p>Serositis: Presencia de derrame pleural y pericárdico secundario a LES</p>	<p>1.No 2.Si</p>	<p>Cualitativa Nominal Dicotómica</p>
			<p>1..Sin alteraciones 2. Pericarditis 3.Derrame pleural</p>	<p>Cualitativa nominal politómica</p>

		<p>Cutáneas: Lesiones dermatológicas agudas, subaguda, crónicas y vasculares secundaria a LES</p> <p>Artritis: inflamación articular secundaria a LES.</p> <p>Constitucional: Se refiere a los síntomas generales como fatiga, malestar general, fiebre, anorexia, pérdida de peso asociado a LES</p>	<p>4.Derrame pleural y pericardico 5.Tamponade cardiaco</p> <p>1.No 2.Si</p> <p>1.Sin alteraciones 2.Purpura vascular 3.Eritema Malar y Alopecia 4.Vasculitis Hipocomplementémica 5.Eritema malar y ulceras orales 6.Eritema malar purpura va 7.Urticaria 8.Eritema malar</p> <p>1.No 2.Si</p> <p>1.No 2.Si</p>	<p>Cualitativa Nominal Dicotómica</p> <p>Cualitativa Nominal politómica</p> <p>Cualitativa nominal Dicotómica</p> <p>Cualitativa Nominal Dicotómica</p>
<p>Manifestaciones clínicas y de imagen secundaria a hemorragia alveolar difusa</p>	<p>Conjunto de signos y síntomas presente en pacientes con hemorragia alveolar difusa secundario a LES</p>	<p>Fiebre: Temperatura axilar mayor de 38 ° C atribuible a HAD secundaria a LES</p> <p>Disnea: ahogo o dificultad en la respiración atribuible a HAD secundaria a LES</p> <p>Tos: Expulsión brusca, violenta y ruidosa del aire contenido en los pulmones producida por la irritación de las vías respiratorias atribuible a HAD secundaria a LES</p> <p>Hemoptisis: Expectoración de sangre proveniente de las vías respiratorias atribuible a HAD secundaria a LES</p> <p>Dolor torácico: Sensación álgida localizada en la zona situada entre el diafragma y la fosa supraclavicular atribuible a HAD secundaria a LES</p> <p>Hipoxemia: Se define como la oxigenación por oximetría de pulso por debajo de 95% atribuible a HAD secundaria a LES</p> <p>SLEDAI: Puntaje que evalúa la actividad de LES</p>	<p>1.No 2.Si</p> <p>1.No 2.Si</p> <p>1.No 2.Si</p> <p>1.No 2.Si</p> <p>1.No 2.Si</p> <p>1.No 2.Si</p> <p>1.No 2.Si</p> <p>1.-Leve-Moderado (SLEDAI <12) 3.Severo (>12)</p>	<p>Cualitativa Nominal dicotómica</p>

	Estudios de imágenes que facilitan el diagnóstico de HAD secundario a LES	<p>Radiografía: Estudio de imagen en donde encontramos infiltrado intersticial alveolar bilateral secundario a HAD en paciente con LES</p> <p>Tomografía: estudio de imagen en donde se encuentra consolidación bilateral, opacidades en vidrio despulido y engrosamiento del tabique interlobulillar, predominantemente en zonas centrales del pulmón medio e inferior, con relativa preservación de la periferia secundario a HAD por LES</p>	<p>1.Compatible no 2.Compatible si</p> <p>1.Compatible no 2.Compatible si</p>	<p>Cualitativa Nominal dicotómica</p> <p>Cualitativa Nominal Dicotómica</p>
Laboratorio	Procedimiento médico para el que se analiza una muestra de sangre, orina u otra sustancia del cuerpo. Las pruebas de laboratorio ayudan a determinar un diagnóstico, planificar y controlar si el tratamiento es eficaz, o vigilar la enfermedad a lo largo del tiempo.	<p>Caída de la hemoglobina: Descenso de la hemoglobina más de 1.5 gr/Dl en HAD secundaria LES</p> <p>Hemoglobina pre y pos: Pigmento rojo contenido en los hematíes de la sangre de los vertebrados, cuya función consiste en captar el oxígeno de los alveolos pulmonares y comunicarlo a los tejidos, y en el tomar el dióxido de carbono de estos y trasportarlo de nuevo a los pulmones para expulsarlo antes de la HAD y después de la HAD en pacientes con LES</p> <p>Leucocitos: Recuento de glóbulos blancos que forman parte del sistema inmunitario del cuerpo. Leucopenia de acuerdo a los criterios de ACR/EULAR para LES es menos de 4000 en dos o más ocasiones</p> <p>Linfocitos: Se dividen en células T y células B. Las células B producen anticuerpos, gamaglobulinas que reconocen antígenos para su destrucción. Los linfocitos T están programados para reconocer, responder y recordar antígenos. Linfopenia de acuerdo a los criterios de ACR EULAR para LES es menos de 1500 en dos o más ocasiones</p> <p>Neutrófilos: Medición de glóbulos blancos encargado para combatir infecciones</p> <p>Plaquetas: Conteo de fragmentos de los megacariocitos que ayudan a formar coágulos sanguíneos.</p>	<p>1.No 2.Si</p> <p>Hb pre: antes de la hemorragia alveolar</p> <p>Hb pos: posterior a la hemorragia alveolar</p> <p>1.Normal (4000-13500 k/mL) 2.Elevado (>13500 k/mL) 3.Bajo (<4000 k/MI)</p> <p>1.Normal (600-3400 k/mL) 2.Bajo (<1500 k/mL)</p> <p>1.Normal (2000-6900 k/mL) 2.Elevado (>6900 k/mL) 3.Bajo (<2000 k/mL)</p> <p>1.Normal (150-450 mil k/mL) 2.Bajo (<100 mil k/mL)</p>	<p>Cualitativa Nominal dicotómica</p> <p>Cuantitativa continua</p> <p>Cuantitativa continua</p> <p>Cualitativa Nominal politómica</p> <p>Cualitativa Nominal dicotómica</p> <p>Cualitativa Nominal politómica</p> <p>Cualitativa Nominal Dicotómica</p>

		<p>Urea: Producto final del metabolismo proteínico en los seres humanos</p>	<p>1.Normal (10-50 mg/dL) 2.Elevado (>50 mg/dL)</p>	<p>Cualitativa Nominal dicotómica</p>
		<p>Creatinina: Compuesto orgánico que se produce a partir de la degradación de la creatina</p>	<p>1.Normal (0.5-0.9 mg/dL) 2.Elevado (>0.9 mg/dL)</p>	<p>Cualitativa Nominal dicotómica</p>
		<p>Aspartato aminotransferasa: Es una enzima aminotransferasa que se encuentra principalmente en el corazón, el hígado y el tejido muscular</p>	<p>1.Normal (10-35 U/L) 2.Elevado (>35 U/L)</p>	<p>Cualitativa Nominal dicotómica</p>
		<p>Alanino aminotransferasa: También llamada transaminasa glutámico pirúvica es una enzima que pertenece al grupo de las transaminasas</p>	<p>1.Normal (7-35 U/L) 2.Elevado (>35 U/L)</p>	<p>Cualitativa Nominal dicotómica</p>
		<p>Lactato deshidrogenasa: Enzima que facilita el proceso de transformación de glucosa en energía para que las células puedan utilizar esa energía. Se encuentra en el hígado, corazón, páncreas, riñones, músculos esqueléticos, cerebro y células sanguíneas.</p>	<p>1.Normal (0-250 U/L) 2.Elevado (>250 U/L)</p>	<p>Cualitativa Nominal dicotómica</p>
		<p>Tiempo de protombina. Es un ensayo de coagulación global. Evalúa la integridad de la vía extrínseca y de la vía común final.</p>	<p>1.Normal (Testigo 11.6+- 3 seg) 2.Prolongado (Testigo 11.6 +4 seg)</p>	<p>Cualitativa Nominal dicotómica</p>
		<p>Tiempo de tromboplastina parcial activado: Es un ensayo de coagulación global. Evalúa la vía intrínseca y la vía común de la coagulación.</p>	<p>1.Normal (Testigo 31.6 +-5 seg) 2.Prolongado (Testigo +6 seg) 3.Corto (Testigo -4 seg)</p>	<p>Cualitativa Nominal dicotómica</p>
		<p>Fibrinógeno: Factor I de la coagulación. Es una glicoproteína fibrosa y adhesiva que está en el plasma en una cantidad aproximada de 200 a 400 mg/dl. Es una proteína de fase aguda.</p>	<p>1.Normal (200-400 mg/dL) 2.Elevado (>400 mg/dL) 3.Bajo (<200 mg/dL)</p>	<p>Cuantitativa Nominal politómica</p>
		<p>Proteína C reactiva: Es una proteína inespecífica de fase aguda y el nombre deriva de su capacidad para precipitar al polisacárido somático C del Streptococcus pneumoniae,</p>	<p>1.Normal (0-5 mg/dL) 2.Elevado (>5 mg/dL) 3.No determinado</p>	<p>Cualitativa Nominal dicotómica</p>
		<p>Velocidad de sedimentación globular: velocidad con la que sedimentan los glóbulos rojos en un periodo .Es un reactante de fase aguda</p>	<p>1.Normal (5-10 mm/Hr) 2.Elevado (>10 mm/Hr) 3.No determinado</p>	<p>Cualitativa Nominal dicotómica</p>

		<p>IGG: Es la inmunoglobulina más abundante en el suero (75 a 80%) y se producen durante la respuesta secundaria contra un antígeno.</p> <p>IGA: Es la primera línea de defensa frente a la infección, mediante la inhibición de la adhesión bacteriana y viral a las células epiteliales y la neutralización de las toxinas bacterianas y víricas tanto intra como extracelulares.</p> <p>IGM: Constituye un 6% de la población presente en sangre. Se denomina también macroglobulinemia debido a su tamaño, es la inmunoglobulina más grande. Se une a complemento y tiene el poder de opsonizar antígenos provocando lisis de bacterias, virus y patógenos.</p> <p>C3: Componente de mayor concentración de todo el sistema del complemento del plasma, activa a éste a través de la vía clásica y alternativa.. Su concentración aumenta como consecuencia de una respuesta de fase aguda, obstrucción biliar y glomeruloesclerosis focal</p> <p>C4: Es el componente reactivo de la vía clásica de activación del complemento. Es una proteína sintetizada por el hígado, aunque también puede ser sintetizado por los monocitos u otros tejidos. Aumenta como consecuencia de una respuesta de fase aguda</p> <p>ANA: autoanticuerpos que reconocen macromoléculas integradas en la estructura del núcleo celular y algunos componentes citoplasmáticos</p> <p>ANA CLIA: Determinación de los ANAS por quimioluminiscencia</p> <p>ANA IFI: Identifica diferentes patrones convencionales que guiará la interpretación clínica de la prueba y la conducta a seguir</p>	<p>1.Normal (770-1510 mg/dL) 2.Elevado (>1510 mg/dL) 3.Bajo (<1510 mg/dL) 4. No Determinado</p> <p>1.Normal (134-297 mg/dL) 2.Elevado (>297 mg/dL) 3.Bajo (<134 mg/dL) 4. No Determinado</p> <p>1.Normal (67-208 mg/dL) 2.Elevado (>208 mg/dL) 3.Bajo (<67 mg/dL) 4. No Determinado</p> <p>1.Normal (90-177 mg/dL) 2.Bajo (<90 mg/dL) 3.No determinado</p> <p>1.Normal (15-45 mg/dL) 2.Bajo (<45 mg/dL) 3.No determinado</p> <p>1.Positivo 2.Negativo</p> <p>1.Positivo (>1.5) 2.Negativo (<1.5) 3.No realizado</p> <p>1.No realizado 2.Moteado Grueso 1:1280 3.Moteado fino 1:640 4.Homogeneo 1:640 5.Homogeneo 1:160</p>	<p>Cuantitativa Nominal politómica</p> <p>Cuantitativa Nominal politómica</p> <p>Cuantitativa Nominal politómica</p> <p>Cualitativa Nominal dicotómica</p> <p>Cualitativa Nominal dicotómica</p> <p>Cualitativa Nominal dicotómica</p> <p>Cualitativo Nominal Politómica</p> <p>Cualitativa Nominal Politómica</p>
--	--	--	--	--

			<p>6.Moterado grueso 1:640</p> <p>7.Moteado fino 1:160</p> <p>8.Homogeneo 1:1280</p> <p>9.Moteado fino 1:1280</p>	
		<p>ANTI DNA DE DOBLE CADENA: inmunoglobulinas dirigidas contra el ADN puro o en complejo con proteínas como lo son las histonas, tienen mayor especificidad en el diagnóstico de LES</p>	<p>1.No realizado</p> <p>2.Positivo (>20)</p> <p>3.Negativo (<20)</p>	<p>Cualitativa Nominal dicotómica</p>
		<p>SM: inmunoglobulina dirigida contra ribonucleoproteínas nucleares pequeñas (snRNP) que forman parte del espliceosoma (complejo multiproteico encargado del empalme del ARN) . Es el anticuerpo más específico para LES con una especificidad cercana al 97%.</p>	<p>1.No realizado</p> <p>2.Positivo (>20)</p> <p>3.Negativo (<20)</p>	<p>Cualitativa Nominal politómica</p>
		<p>SSA: O anti Ro (anti Sjogren Syndrome related antigen A). inmunoglobulinas contra proteínas de 52 kD y 60 kD asociadas a ARN.</p>	<p>1.No realizado</p> <p>2.Positivo (>20)</p> <p>3.Negativo (<20)</p>	<p>Cualitativa Nominal Politómica</p>
		<p>SSB: o anticuerpo anti-La es una inmunoglobulina contra la proteína La de 45 kD que hace parte del complejo antigénico Ro/La que se constituye por 52KD Ro, 60 kD Ro y 45 kD La</p>	<p>1.No realizado</p> <p>2.Positivo (>20)</p> <p>3.Negativo (<20)</p>	<p>Cualitativa Nominal dicotómica</p>
		<p>ACL IGG: Autoanticuerpo de tipo IgG que reconoce y atacan cardiolipina un tipo de fosfolípido cargado negativamente que se encuentra en la membrana interna de las mitocondrias, asociado a síndrome de anticuerpos antifosfolipidos</p>	<p>1.No realizado</p> <p>2.Positivo (>40 GPL U/mL)</p> <p>3.Negativo (<40 GPL U/mL)</p>	<p>Cualitativa Nominal dicotómica</p>
		<p>ACL IGM :Autoanticuerpo de tipo IgM que reconoce y atacan cardiolipina un tipo de fosfolípido cargado negativamente que se encuentra en la membrana interna de las mitocondrias, asociado a síndrome de anticuerpos antifosfolipidos</p>	<p>1.No realizado</p> <p>2.Positivo (>15 U/mL)</p> <p>3.Negativo(<13 U/mL)</p>	<p>Cualitativa Nominal dicotómica</p>
		<p>ANTICOAGULANTE LÚPICO: Autoanticuerpo de clase IgG, IgA o IgM se comporta como un inhibidor adquirido de la</p>	<p>1.No realizado</p> <p>2.Positivo (>1.2)</p> <p>3.Negativo (<1.2)</p>	<p>Cualitativa Nominal dicotómica</p>

		coagulación, prolonga la coagulación dependiente de fosfolípidos in vitro y confiere mayor riesgo de trombosis in vivo		
TRATAMIENTO	Medicamentos: Sustancia o combinación de sustancia que se presente como poseedora de propiedades para el tratamiento o prevención de enfermedades en seres humanos	Tratamiento que recibió el paciente con diagnóstico de HAD secundario a LES	1.Pulsos de metilprednisolona 1.- No 2.- Si 2.-Ciclofosfamida 1.- No 2.- Si 3.- Micofenolato 1.- No 2.- Si 4.-Plasmaféresis 1.-No 2.-Si 5.- Rituximab 1.- No 2.- Si 6.- Factor VII 1.- No 2.- Si 7.- Inmunoglobulina 1. No 2. Si 8.Anibiótico 1.- No 2.-Si	Cualitativa Nominal Dicotómico
	Ventilación mecánica: procedimiento de respiración artificial para mejorar la oxigenación	Ventilación mecánica: Pacientes que requirieron ventilación mecánica por la HAD	1.- No 2.-Si	Cualitativa Nominal dicotómico

<p>Pronóstico</p>	<p>Juicio que hace el médico sobre el curso, la duración y la curación de una enfermedad</p>	<p>Recaída LES antes de 1 año: incremento de la actividad de la enfermedad antes del primer año o nuevos datos de la actividad de la enfermedad después de haber estado en remisión</p> <p>Tiempo de recaída: Tiempo transcurrido desde el evento previo de HAD hasta nuevos datos de recaída</p> <p>Manifestación de recaída: cuadro clínico que se presenta por la actividad de LES</p> <p>Segunda hemorragia alveolar difusa: nuevo evento de HAD en un paciente con LES</p> <p>Rituximab en recaída antes del primer año: uso de rituximab en paciente que cursaron con HAD secundario a LES que presenta recaída en el primer año posterior al evento</p> <p>Fallecimiento: muerte de un paciente que cursó con HAD secundario a LES</p> <p>Causa de fallecimiento: Motivo por el cual una persona que cursa con HAD secundario a LES fallece</p>	<p>1.No 2.Si</p> <p>Tiempo en meses</p> <p>1.Sin recaída 2.Perforación de tabique nasal 3.Neuritis óptica 4.Sin seguimiento 5.Fallecimiento antes 1 año 6.Artritis y citopenias 7. SAAF, AHA fríos; Tromboc 8. Libman sacks 9.HAD, pancitopenia, proteinuria 10.AHA y HAD 11.HAD</p> <p>1.No 2.Si</p> <p>1.No 2.Si</p> <p>1.No 2.Si</p> <p>1.No falleció 2.Sin seguimiento 3.Choque séptico 4. SAM 5.Fallecio por 2da HAD 6.Choque séptico y hemorragia alveolar</p>	<p>Cualitativa Nominal dicotómica</p> <p>Cuantitativa Numérica continua</p> <p>Cualitativa Nominal Politómica</p> <p>Cualitativa Nominal Dicotómica</p> <p>Cualitativa Nominal dicotómica</p> <p>Cualitativa Nominal Politómica</p>
-------------------	--	--	--	---

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se usará el programa Microsoft Excel 2010 para la captura de datos de cada paciente, con el programa SPSS versión 26 para el análisis de los resultados. Utilizaremos estadística descriptiva con cálculo de media, mediana, percentiles, varianza, desviación estándar y tabla de contingencia de las características clínicas, laboratorio, gabinete, tratamiento y pronóstico

DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO

Del registro de la consulta externa y hospitalización del servicio de reumatología pediátrica de Centro Médico Nacional La Raza Dr. Gaudencio González Garza se identificarán expedientes clínicos de los pacientes con Lupus eritematoso sistémico y hemorragia alveolar difusa secundaria que cumplan los criterios de inclusión y se procederá a realizar una revisión exhaustiva de estos expedientes clínicos, anotando los datos requeridos en la hoja de recolección de datos.

De la hoja de recolección de datos se obtendrá la información de las características demográficas, manifestaciones clínicas, de laboratorio, gabinete y tratamiento de los pacientes con Lupus eritematoso sistémico y hemorragia alveolar difusa secundaria en el servicio de Reumatología pediátrica de Centro Médico Nacional La Raza Dr. Gaudencio González Garza

Para la valoración del pronóstico se obtendrán los datos de seguimiento durante al menos un año de los pacientes con Lupus eritematoso sistémico y hemorragia alveolar difusa secundaria en el servicio de Reumatología pediátrica de Centro Médico Nacional La Raza Dr. Gaudencio González Garza, anotados en la hoja de recolección de datos

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Este protocolo de investigación cumple con las consideraciones emitidas en el código de Núremberg, la Declaración de Helsinki, promulgada en 1964 y sus diversas modificaciones incluyendo la actualización de Fortaleza, Brasil 2013, así como las pautas internacionales para la investigación médica con seres humanos, adoptadas por la OMS y el consejo de Organizaciones Internacionales para Investigación con Seres Humanos; en México, cumple con lo establecido por la Ley General de Salud y el IFAI, en materia de investigación para la salud y protección de datos personales.

-Reglamento de la ley general de salud en materia de investigación para la salud:

ARTÍCULO 17.- Capítulo I, título segundo: de los aspectos éticos de la investigación en seres humanos:

“Se considera como riesgo de la investigación a la probabilidad de que el sujeto de investigación sufra algún daño como consecuencia inmediata o tardía del estudio. Para efectos de este Reglamento, las investigaciones se clasifican en las siguientes categorías:

I. Investigación sin riesgo: Son estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquéllos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: cuestionarios, entrevistas, revisión de expedientes clínicos y otros, en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta;...”
(19)

En el caso de este protocolo se considera de bajo riesgo, ya que sólo se realizará revisión de expedientes, pero si requiere del Dictamen favorable del Comité de Ética en Investigación

ARTÍCULO 21.- para que el consentimiento informado se considere existente, el sujeto de investigación o, en su caso, su representante legal deberá recibir una explicación clara y completa, de tal forma que pueda comprenderla...(19)

En el caso de este protocolo al ser de bajo riesgo, y que sólo se realizará revisión de expedientes, no requiere de consentimiento informado, pero si del Dictamen favorable del Comité de Ética en Investigación

Este protocolo se apega con el reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación, para la salud, Títulos del primero al sexto y noveno 1987. Norma Técnica No. 313 (21) para la presentación de proyectos e informes técnicos de investigación en las instituciones de Atención a la Salud.

-El código de Reglamentos Federales

Título 45, sección 46, inciso D Protección adicional del DHHS para niños incluidos como sujetos de investigación.

46.404 Investigaciones que no incluyen riesgos mayores que el mínimo

El estudio se someterá a evaluación por el comité de Investigación de la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza” Centro Médico Nacional La Raza.

La propuesta y el plan de su ejecución se apegan a la Ley General de Salud de los Estados Unidos Mexicanos en materia de investigación para la Salud y Normas del Instituto Mexicano del Seguro Social. No viola ningún principio básico para la investigación en seres humanos establecidos para la declaración de la Asamblea Mundial del Tratado de Hensinki, Finlandia ni sus revisiones en Tokio, Hong Kong y Venecia.

-Riesgos y beneficios

Riesgo de la Investigación: De acuerdo al Reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud y conforme a la investigación en seres humanos, el estudio se considera SIN RIESGO, ya que se trata de un estudio retrospectivo en que se revisarán los expedientes clínicos y se recolectará la información a partir de ellos. Aunque requiere la autorización por el Comité de Ética e Investigación para su realización.

Beneficios: Los beneficios en este trabajo son tener mayor conocimiento de la hemorragia alveolar difusa secundaria a Lupus eritematoso sistémico en pacientes pediátricos, ya que son una población vulnerable porque la mayoría de los estudios reportados para el manejo de esta complicación se han realizado en población adulta y existen escasos reportes de su manejo en la población pediátrica, por lo que este estudio ayudaría a identificar las mejores pautas para el tratamiento de esta patología en niños y disminuir así la morbilidad en esta población.

Beneficiará a los participantes de este estudio en caso de nuevo evento de hemorragia alveolar para un tratamiento oportuno, mejorar su pronóstico y calidad de vida.

-Justicia, posibles inconvenientes y balance riesgo-beneficio:

-Justicia: todos los sujetos tienen la misma oportunidad de ser seleccionados para el estudio, independientemente de su sexo, raza, religión, nivel educativo o económico. Al obtener los resultados, los beneficios se distribuirán equitativamente

-Posibles Inconvenientes: No existirán inconvenientes para los pacientes, por tratarse de un estudio retrospectivo, con recolección de información de los registros clínicos de los mismos.

-Balance Riesgo-Beneficio: Se considera favorable, puesto que es un estudio sin riesgo para los pacientes, con la generación de mayor conocimiento de la hemorragia alveolar difusa secundaria al Lupus eritematoso sistémico en pacientes pediátricos, para un diagnóstico y tratamiento temprano

-Confidencialidad:

-Confidencialidad: Todos los datos obtenidos de los registros clínicos de los pacientes se mantendrán como confidenciales y serán resguardados por el investigador principal. Para mantener la confidencialidad de los datos de los pacientes sólo se identificarán a los expedientes clínicos a través de números progresivos iniciando con el número 1 el expediente con el evento de hemorragia alveolar difusa secundaria a Lupus eritematoso sistémico pediátrico con mayor antigüedad y así sucesivamente hasta el expediente con el evento más reciente.

CONFLICTO DE INTERÉS.

El investigador y colaborador declaran no tener ningún conflicto de interés en la investigación

Fueron contempladas también para la elaboración de este estudio las siguientes normas:

- NOM 004-SSA-I del expediente clínico.
- Las normas del consejo de Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas (CIOMS) en colaboración con la Organización Mundial de la Salud (OMS), en 1993, Ginebra, Suiza.

El protocolo se registrará para su aprobación por el Comité Local de Investigación en Salud de la UMAE Hospital General CMNR IMSS.

RECURSOS. FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD DEL ESTUDIO

-RECURSOS HUMANOS:

Investigador principal:

Nombre: Dra. Alejandra Velázquez Cruz. UMAE CMN la Raza. Médico especialista en Reumatología Pediátrica

Matrícula: 97363466

Lugar de trabajo; Instituto Mexicano del Seguro Social. UMAE CMN la Raza.

Teléfono: 554 031 1295

Correo electrónico: alecita3025@hotmail.com

Colaborador:

Nombre: Dra. Lydia Lourdes Novales Martínez Residente de reumatología pediátrica

Matrícula: 97380783

Lugar de trabajo: Instituto Mexicano del Seguro Social. UMAE CMN L a Raza

Teléfono: 222 23 54 9909

Correo electrónico: lydianovales@hotmail.com

-RECURSOS MATERIALES:

La hoja de recolección de datos

-RECURSOS FINANCIEROS:

No se requirió financiamiento adicional.

-FACTIBILIDAD:

En el servicio de Reumatología Pediátrica de la UMAE Hospital General Dr. Gaudencio González Garza del Centro Médico Nacional La Raza, IMSS se atienden pacientes con edades entre 0 y 18 años con enfermedades reumatológicas como Lupus eritematoso sistémico con hemorragia alveolar difusa secundaria por lo que se cuenta con los expedientes completos para su revisión y análisis.

-EXPERIENCIA DEL GRUPO:

El servicio de Reumatología pediátrica tiene más de 20 años de experiencia, con reconocimiento universitario, con experiencia en manejo y tratamiento de pacientes con Lupus eritematoso sistémico y hemorragia alveolar difusa.

ANÁLISIS DE RESULTADOS

• DEMOGRÁFICO

Se revisaron 21 expedientes de pacientes pediátricos con lupus eritematoso sistémico y hemorragia alveolar difusa de los cuales el 76.2% (n=16) corresponden al sexo femenino y 23.8% (n=5) al sexo masculino. La edad promedio de presentación fue de 13.3 años (mínimo de 8 y máximo de 17 años) (TABLA 1)

TABLA 1. DATOS DEMOGRÁFICOS	
VARIABLES	Total de pacientes N=21(%)
Género	
• Masculino	5 (23.8)
• Femenino	16 (76.2)
Edad (años)	13.3(8-17)

• CUADRO CLÍNICO DEL EVENTO DE HEMORRAGIA ALVEOLAR DIFUSA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO

○ Manifestaciones clínicas:

Las principales manifestaciones clínicas durante el evento de hemorragia alveolar difusa fueron: disnea en el 100% (21/21), desaturación en el 100 % (21/21) y fiebre 95.2% (20/21), el resto de las manifestaciones se encuentra en la siguiente tabla (TABLA 2)

TABLA 2. MANIFESTACIONES CLÍNICAS DEL EVENTO DE HEMORRAGIA ALVEOLAR DIFUSA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO	
VARIABLES	Total de pacientes N=21(%)
Clínicos	
• Desaturación	21 (100)
• Disnea	21 (100)
• Fiebre	20 (95.2)
• Tos	14 (66.7)
• Dolor torácico	13 (61.9)
• Hemoptisis	5 (23.8)

○ Alteraciones en la hemoglobina y estudios de gabinete:

De los 21 expedientes revisados solamente el 90.5% (19/21) tuvieron caída de la hemoglobina, con un promedio de 3 gr/ dL (mínimo de 1.6 gr/dl y un máximo de 5.2 g/dL).

El 100% se apoyó al diagnóstico con un estudio de imagen (21/21), de los cuales 57.1% (12/21) tuvieron una radiografía de tórax compatible con hemorragia alveolar difusa y en el 85.7% (18/21) una tomografía de tórax compatible con

hemorragia alveolar difusa presentando un patrón en vidrio deslustrado (**TABLA 3**)

TABLA 3. CAIDA DE HEMOGLOBINA Y GABINETE DURANTE EL EVENTO DE HEMORRAGIA ALVEOLAR DIFUSA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO	
Promedio de caída de la hemoglobina (g/dL)	3(1.6-5.2)
<ul style="list-style-type: none"> • Hemoglobina pre • Hemoglobina post 	<p>10.5 (6-17.3)</p> <p>8.17 (4.4-13.1)</p>
Estudios de imagen compatible (%)	
<ul style="list-style-type: none"> • Radiografía • Tomografía axial computarizada de tórax 	<p>21 (100)</p> <p>12 (57.1)</p> <p>18(85.7)</p>

• OTRAS MANIFESTACIONES CLINICAS Y DE LABORATORIO ASOCIADOS EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO QUE CURSARON CON HEMORRAGIA ALVEOLAR DIFUSA

De los 21 expedientes revisados se encontró que durante el evento de hemorragia alveolar difusa se presentaron las siguientes afecciones: renal 81% (17/21), siendo la manifestación más frecuente hematuria 28.6% (6/21); artritis con un 71.4% (15/21); hematológico 66.7% (14/21), la anemia hemolítica autoinmune fue la más frecuente 42.8% (9/21); serositis 51.7% (12/21) presentando pericarditis y derrame pleural en 19% (4/19) respectivamente y manifestaciones mucocutáneas en el 38.1% (8/21), siendo el eritema malar la más frecuente en el 33.3% (7/21). El resto de los sistemas afectados se representan en la siguiente tabla (**TABLA 4**)

TABLA 4. OTRAS MANIFESTACIONES CLINICAS ASOCIADAS EN PACIENTES PEDIATRICOS CON LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO QUE CURSARON CON HEMORRAGIA ALVEOLAR DIFUSA

Manifestaciones clínicas	Total de pacientes N=21(%)
Renal <ul style="list-style-type: none"> • Hematuria • Síndrome nefrótico • Glomerulopatía rápidamente progresiva • Hematuria con proteinuria • Síndrome nefrótico con nefrítico • Falla renal 	17 (81) 6 (28.6) 3 (14.3) 3 (14.3) 2 (9.5) 1 (4.5) 2 (9.5)
Musculoesquelético <ul style="list-style-type: none"> • Artritis 	15 (71.4)
Hematológico <ul style="list-style-type: none"> • Anemia hemolítica <ul style="list-style-type: none"> ▪ Fríos ▪ Mixtos • Síndrome de anticuerpos antifosfolipidos secundario • Trombocitopenia • Deficiencia de los factores de la coagulación • Púrpura trombocitopénica trombótica • Deficiencia del factor de Von Willebrand • Tromboembolia pulmonar • Trombosis venosa profunda • Pancitopenia 	14 (66.7) 9 (42.8) 8 (38) 1 (4.76) 7 (33.3) 6 (28.6) 3 (14.3) 2 (9.5) 1 (4.8) 1 (4.8) 1 (4.8) 1 (4.8)
Serositis <ul style="list-style-type: none"> • Pericarditis • Derrame pleural • Derrame pleura con derrame pericárdico • Tamponade cardiaco 	12 (51.7) 4 (19) 4 (19) 3 (14.2) 1 (4.8)
Mucocutáneo <ul style="list-style-type: none"> • Eritema malar • Púrpura vascular • Úlceras orales • Vasculitis urticarial hipocomplementémica • Alopecia 	8 (38.1) 7 (33.3) 2 (9.5) 2 (9.5) 1 (4.7) 1 (4.7)
Gastrointestinal <ul style="list-style-type: none"> • Pancreatitis • Sangrado de tubo digestivo 	6 (28.6) 5 (23.8) 1 (4.8)
Neurológico <ul style="list-style-type: none"> • Crisis convulsivas • Neuropatía periférica • Vasculitis del SNC 	4 (19) 2 (9.5) 1 (4.8) 1 (4.8)
Respiratorio <ul style="list-style-type: none"> • Síndrome de pulmón encogido • Enfermedad pulmonar intersticial con síndrome de pulmón encogido 	5 (23.8) 4 (19) 1 (4.8)
Cardíaco <ul style="list-style-type: none"> • Bradicardia • Miocardiopatía hipertrófica 	2(9.5) 1(4.8) 1(4.8)

De los 21 expedientes que revisamos se midió la actividad de la enfermedad por SLEDAI al momento de la hemorragia alveolar difusa, de los cuales el 76.1% (16/21) tuvieron una actividad severa con un promedio de 21.9 puntos y el 23.8% (5/21) una actividad de leve a moderada con un promedio de 8 puntos. Se resume los resultados en la siguiente tabla **(TABLA 5)**

TABLA 5. MEDICIÓN DE LA ACTIVIDAD DE LA ENFERMEDAD POR SLEDAI EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO QUE CURSARON CON HEMORRAGIA ALVEOLAR DIFUSA	
VARIABLES	PROMEDIO (%) (PUNTAJE)
SLEDAI	
• Leve-Moderado	5 (23.8) (12-35)
• Severo	16 (76.1) (5-10)

Al revisar las biometrías hemáticas de nuestros pacientes, la alteración más frecuente fue linfopenia en el 81% (17/21) con un promedio de 1024, una mínima de 190 y máxima 3050 K/mL, el resto de la biometría hemática se enlista en la siguiente tabla. **(TABLA 6)**

TABLA 6. BIOMETRÍA HEMÁTICA EN LOS PACIENTES PEDIÁTRICOS CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO Y HEMORRAGIA ALVEOLAR DIFUSA			
VARIABLE	TOTAL DE PACIENTES N=21 (%)	PROMEDIO	(MÍNIMO- MÁXIMO)
Leucocitos (K/mL)		9503	(2100-35580)
• Normal (4000-13500)	12 (57.1)		
• Leucocitosis (>13500)	5 (23.8)		
• Leucopenia (<4000)	4 (19)		
Neutrófilos (K/mL)		7 532	(870-33 700)
• Normal (4 000-13 500)	10 (47.6)		
• Neutrofilia (>13 500)	6 (28.6)		
• Neutropenia (<4000)	5 (23.8)		
Linfocitos (K/mL)		1024	(190-3050)
• Normal (600-3400)	4 (19)		
• Linfopenia (>1500)	17 (81)		
Plaquetas (K/mL)		186 238	(39 000- 415 000)
• Normal (150 000-450 000)	14 (66.6)		
• Plaquetopenia (<150 000)	7 (29.1)		

Las alteraciones más frecuentes en la química sanguínea en orden de frecuencia fueron: elevación de deshidrogenasa láctica en el 85.7% (18/21) con un promedio de 815.64 U/L, elevación de la urea en el 57.1% (12/21) con un promedio de 62.9 mg/dL, elevación de la AST en el 47.6% (10/21) con un promedio de 123.7 U/L, elevación de la ALT en el 33.3% (7/21), con un promedio de 47.02 U/L y el resto se resume en la siguiente tabla **(TABLA 7)**

TABLA 7. QUÍMICA SANGUÍNEA EN LOS PACIENTES PEDIÁTRICOS CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO Y HEMORRAGIA ALVEOLAR DIFUSA			
VARIABLE	TOTAL DE PACIENTES N=21 (%)	PROMEDIO	(MÍNIMO- MÁXIMO)
Urea (mg/dL)		62.9	(20-151)
• Normal (10-50)	9 (42.9)		
• Elevado (>50)	12 (57.1)		
Creatinina (mg/dL)		0.92	(0.21-3.67)
• Normal (0.5-0.9)	11 (52.4)		
• Elevada (>0.9)	6 (28.6)		

Aspartato aminotransferasa (U/L)		123.7	(15.5-627)
<ul style="list-style-type: none"> • Normal (10-35) • Elevada (>35) 	11 (52.4) 10 (47.6)		
Alanina aminotransferasa (U/L)		47.02	(7.1-145.2)
<ul style="list-style-type: none"> • Normal (7-35) • Elevada (>35) 	14 (66.7) 7 (33.3)		
Deshidrogenasa láctica (U/L)		815.64	(175-4900)
<ul style="list-style-type: none"> • Normal (hasta 250) • Elevada (>250) 	3 (14.3) 18 (85.7)		

En cuanto a los tiempos de coagulación se encontró que la alteración más frecuente es la prolongación del tiempo parcial de tromboplastina activada en el 28.6% (6/21) con un promedio de 32.9 segundos (mínima de 17.8 y máxima de 61.5 segundos) (**TABLA 8**).

TABLA 8. TIEMPOS DE COAGULACIÓN EN LOS PACIENTES PEDIÁTRICOS CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO Y HEMORRAGIA ALVEOLAR DIFUSA			
Variable	Total de pacientes N=21(%)	Promedio	(Mínimo- Máximo)
Tiempo de protrombina (segundos)		14.9	(9.3-25.6)
<ul style="list-style-type: none"> • Normal (Testigo 11.3+-3) • Prolongado (Testigo 11.6+4) 	17 (81) 4 (19)		
Tiempo de tromboplastina parcial activada		32.9	(17.8-61.5)
<ul style="list-style-type: none"> • Normal (Testigo 31.6-+5) • Elevado (Testigo+6) • Acortado (Testigo -4) 	12 (57.1) 6 (28.6) 3 (14.2)		

Dentro de los reactantes de fase aguda se encontró las siguientes alteraciones como las más frecuentes: elevación de la velocidad de sedimentación globular en el 76.2% (17/21) con un promedio de 21.3 mm/Hr y elevación del fibrinógeno en el 47.6% (10/21) con un promedio de 413.24 mg/dL , y, el resto se hace mención en la tabla siguiente (**TABLA 9**)

TABLA 9. REACTANTES DE FASE AGUDA EN LOS PACIENTES PEDIÁTRICOS CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO Y HEMORRAGIA ALVEOLAR DIFUSA			
Variable	Total de pacientes N=21(%)	Promedio	(Mínimo- Máximo)
Fibrinógeno (mg/dL)		413.24	(79-829)
<ul style="list-style-type: none"> • Normal (200-400) • Elevado (>400) • Bajo (<200) 	7 (33.3) 10 (47.6) 4 (19)		
Proteína C reactiva (mg/dL)		13.54	(0.03-104.59)
<ul style="list-style-type: none"> • Normal (0-5) • Elevada (>5) • No realizado 	11 (52.4) 8 (38.1) 2 (9.5)		

Velocidad de sedimentación globular (mm/Hr)		21.3	(11-56)
• Normal (0-15)	2 (9.5)		
• Elevada (>15)	16 (76.2)		
• No realizado	3 (14.3)		

Los anticuerpos antinucleares resultaron positivos en el 90.5% (19/21). El método CLIA (Quimioluminiscencia) se realizó en el 71.4% (15/21), con punto de corte de 20 y promedio de 9.91. La inmunofluorescencia se realizó en el 71.4% de los pacientes (15/21), los patrones más frecuentes fueron los siguientes:

- Patrón homogéneo 1:1280 en el 14.2% (3/21)
- Patrón moteado fino 1:1280 en el 9.5% (2/21)
- Moteado grueso 1:640 en el 9.5% (2/21)
- Moteado fino 1:320 en el 9.5% (2/21)
- Patrón homogéneo 1:160 en el 9.5% (2/21)
- Moteado grueso 1:1280 en el 4.7%(1/21)
- Patrón periférico 1:320 en el 4.7% (1/21)
- Moteado fino 1:160 en el 4.7%(1/21)

Dentro de los estudios inmunológicos las alteraciones más frecuentes fueron: el anti DNA en el 95.2 % (20/21) e hipocomplementemia en el 90.5% (19/21) para ambas fracciones del complemento, con un promedio para C3 de 51.4 mg/dL y un promedio para C4 de 7.16 mg/dL y. El resto de los laboratorios inmunológicos se resumen en la siguiente tabla (**TABLA 10**)

TABLA 10. LABORATORIOS INMUNOLÓGICOS EN LOS PACIENTES PEDIÁTRICOS CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO Y HEMORRAGIA ALVEOLAR DIFUSA			
Variable	Total de pacientes N=21(%)	Promedio	(Mínimo- Máximo)
IgG (mg/dL)		1661.9	(502-4267)
• Normal (770-1510)	9 (42.9)		
• Elevada (>1510)	7 (33.3)		
• Baja (<770)	1 (4.8)		
• No realizada	4 (19)		
IgA (mg/dL)		253.4	(41-662)
• Normal (134-297)	8 (38.1)		
• Elevada (>297)	4 (19)		
• Baja (<134)	3 (14.3)		
• No realizada	6 (28.6)		
IgM (mg/dL)		126.15	(27.1-349)
• Normal (67-208)	7 (33.3)		
• Elevada (>208)	3 (14.3)		
• Baja (<67)	5 (53.8)		
• No realizada	6 (28.6)		

C3 (mg/ dL) • Normal (90-177) • Bajo (<90)	2 (9.5) 19 (90.5)	51.4	(3.1-281)
C4 (mg/ dL) • Normal (15-45) • Bajo (<15)	2 (9.5) 19 (90.5)	7.16	(0.7-59.5)
Anticuerpo antinucleares • Positivo • Negativo	19 (90.5) 1 (4.8)	NA	NA
Anticuerpos antinucleares por CLIA	15(71.4)	9.91	(0.5-12)
Anti DNA • Positivo (>20) • Negativo (<20)	20 (95.2) 1 (4.8)	148.48	(8-240)
Anti SM • Positivo (>20) • Negativo (<20) • No realizado	11 (52.4) 3 (14.3) 7 (33.3)	66.75	(0.5-158.9)
Anti SS-A • Positivo (>20) • Negativo (<20) • No realizado	6 (28.6) 8 (38.1) 7 (33.3)	31.33	(0.22-100.5)
Anti SS-B • Positivo (>20) • Negativo (<20) • No realizadp	3 (14.3) 11 (52.4) 7 (33.3)	11.63	(0.39-45.9)
Anticardiolipina IgG (U/mL) • Positivo (>40) • Negativo (<40) • No realizado	5 (23.8) 9 (42.9) 7 (33.3)	53.42	(2-280)
Anticardiolipina IgM (U/mL) • Positivo (>15) • Negativo (<13) • No realizado	3 (14.3) 11 (52.4) 7 (33.3)	36.56	(2-255)
Anticoagulante lúpico • Positivo • Negativo • No realizado	7 (33.3) 4 (19) 10 (47.6)	1.69	(0.78-3.41)

• **EL TRATAMIENTO EMPLEADO EN LOS PACIENTES PEDIATRICOS CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO Y HEMORRAGIA ALVEOLAR DIFUSA**

Recibieron pulsos de metilprednisolona el 100% (21/21), antibiótico el 100% (21/21), ciclofosfamida el 81% (17/21), rituximab el 76.2% (16/21), el resto de los tratamientos se observa en la siguiente tabla (**TABLA 11**)

TABLA 11. TRATAMIENTO EMPLEADO EN LOS PACIENTES PEDIATRICOS CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO CON HEMORRAGIA ALVEOLAR DIFUSA	
Variables	Total de pacientes N=21(%)
Pulsos de metilprednisolona	21(100)
Antibiótico	21(100)
Ciclofosfamida	17 (81)
Rituximab	16(76.2)
Ventilación mecánica	9 (42.2)

Inmunoglobulina intravenosa	6 (28.6)
Micofenolato	2 (9.5)
Plasmaféresis	2 (9.5)
Factor VII intratraqueal	2 (9.5)

• PRONÓSTICO

De los 21 expedientes de los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión, se revisó las notas de seguimiento durante un año posterior al evento de hemorragia alveolar difusa y se observó que la recaída se presentó en el 42.9% (9/21). Los meses en promedio de presentación de recaída fue de 3.2 meses con un mínimo de un mes y máximo de 9 meses. De los 9 que recayeron un nuevo evento de hemorragia alveolar difusa se presentó en el 44.4% (4/9). Y el resto de las manifestaciones de recaída se presenta en la siguiente tabla (**TABLA 12**).

Variables	Total de pacientes N=9 (%)
-Hemorragia alveolar difusa	4 (44.4)
-Síndrome de anticuerpos antifosfolipidos	2 (22.2)
-Anemia hemolítica	2(22.2)
-Trombocitopenia	1 (11.1)
-Perforación del tabique nasal	1(11.1)
-Neuritis óptica	1(11.1)
-Endocarditis de Libman Sacks	1(11.1)
-Pancitopenia, proteinuria	1(11.1)

Durante la recaída el 66.6% (6/9) recibieron rituximab y de estos sólo 3 pacientes habían recibido rituximab durante el primer evento de hemorragia alveolar.

El fallecimiento se presentó en el 23.8% (5/21) y las causas de fallecimiento se observa en la siguiente tabla (**TABLA 13**)

Variables	Total de pacientes N=21 (%)
Fallecimiento	5 (23.8)
• Choque séptico	3(14.2)
• Síndrome de activación macrofágica	1(4.7)
• Segunda hemorragia alveolar difusa	1 (4.7)

Los pacientes que fallecieron de hemorragia alveolar difusa tuvieron necesidad de terapia de segunda y tercera línea debido a la severidad del cuadro de la hemorragia alveolar difusa. (**TABLA 14**)

Variables	p
Factor VII intratraqueal	p=0.008
Inmunoglobulina intravenosa	p=0.004

a. RIESGO

De acuerdo a lo encontrado en la tabla de contingencia existe una relación entre las manifestaciones neurológicas y muerte, con una estimación de riesgo de 10.5 con un intervalo de confianza de 95%, límite inferior 1.029 y límite superior 107.166 con una significancia de 0.003 (**TABLA 15, 16, 17 y GRÁFICA 1**). Por lo tanto, la presencia de manifestaciones neurológicas es un factor de riesgo de muerte en los pacientes pediátricos con lupus eritematoso sistémico y hemorragia alveolar difusa.

Recuento		Muerte		Total
		Ausente	Presente	
Manifestaciones neurológicas	Ausente	14	2	16
	Presente	2	3	5
Total		16	5	21

	Valor	Intervalo de confianza al 95%	
		Inferior	Superior
Razón de ventajas para manifestaciones neurológicas (Ausente/ Presente)	10.500	1.029	107.166
Para la cohorte muerte=Negativa	2.188	.736	6.502
Para la cohorte muerte=Positiva	.208	0.47	0.916
N de casos válidos	21		

GRÁFICA 1. MANIFESTACIONES NEUROLÓGICAS /MUERTE

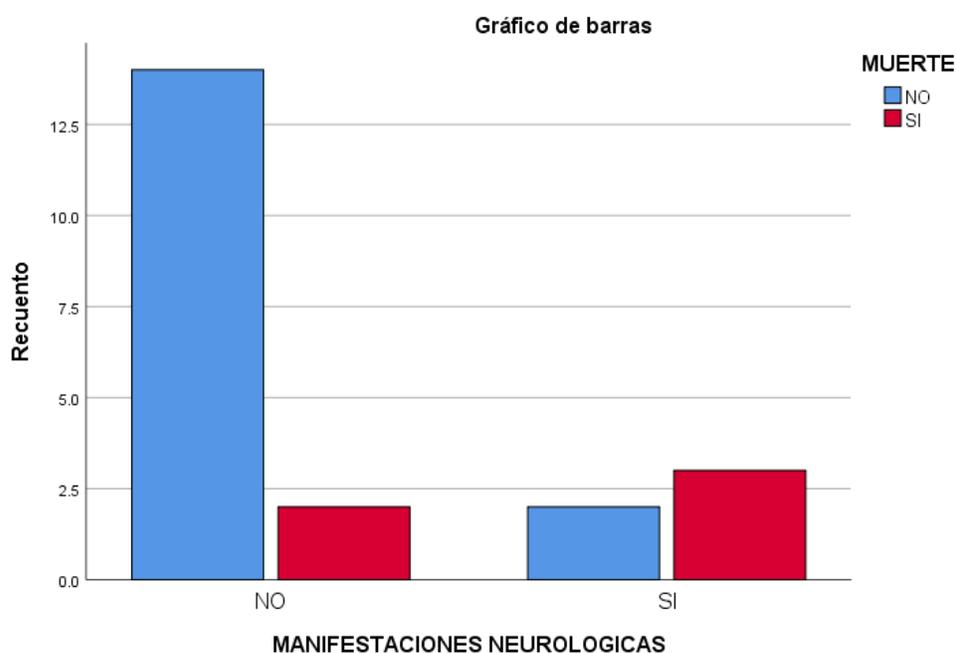


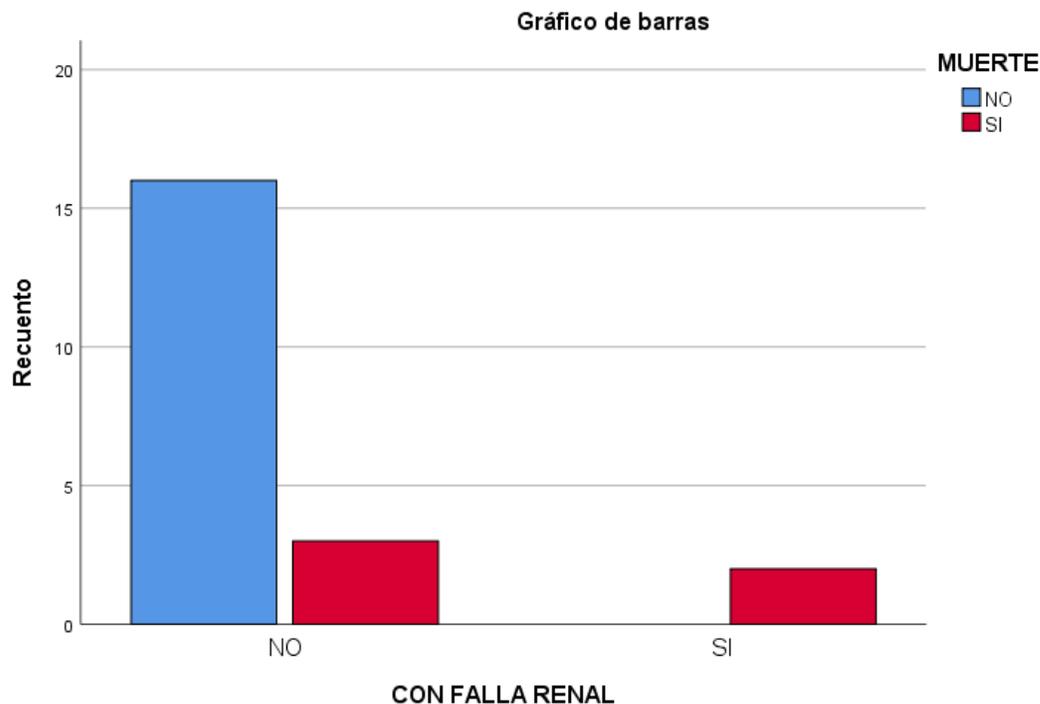
TABLA 17. ESTADISTICO DE CONTRASTE DE MANIFESTACIONES NEUROLOGICAS /MUERTE	
	MUERTE
Significancia asintótica (bilateral)	0.03

En la siguiente tabla de contingencia existe una relación con la falla renal y muerte, con una significancia asintótica (bilateral) de 0.008, por lo que se considera que la falla renal es un factor de riesgo para muerte en la hemorragia alveolar difusa en nuestros pacientes con lupus eritematoso sistémico (**TABLA 18,19 y GRÁFICA 2**).

TABLA 18. TABLA DE CONTINGENCIA FALLA RENAL/MUERTE				
Recuento		Muerte		Total
		Ausente	Presente	
Falla renal	Ausente	16	3	19
	Presente	0	4	2
Total		16	5	21

TABLA 19. ESTADISTICO DE CONTRASTE DE FALLA RENAL/MUERTE	
	MUERTE
Significancia asintótica (bilateral)	0.008

GRÁFICA 2. FALLA RENAL/MUERTE

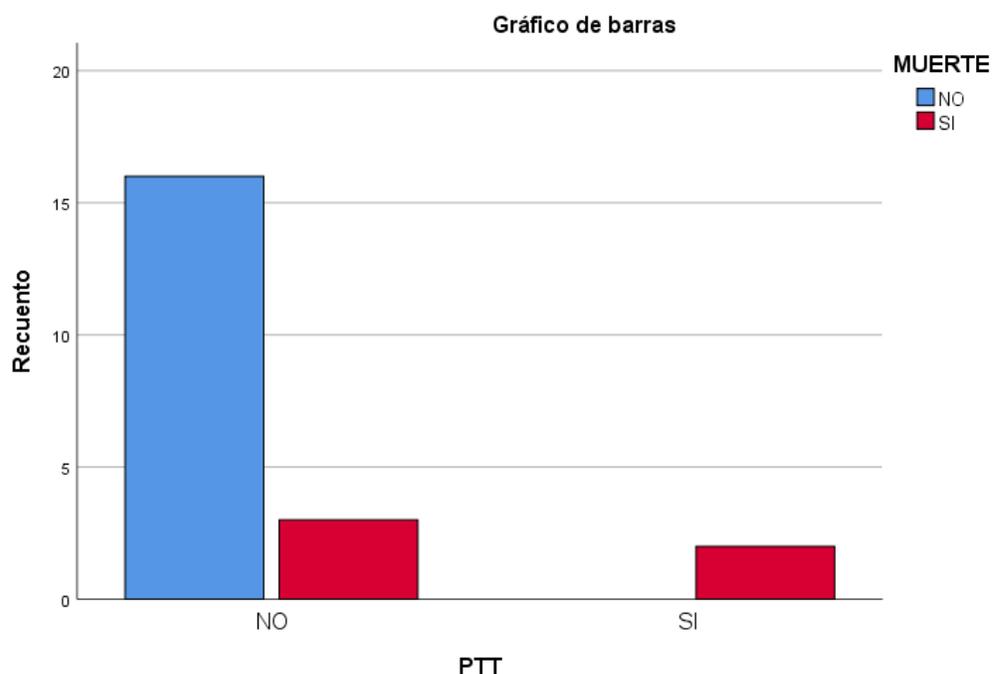


De acuerdo a lo encontrado en la tabla de contingencia existe una relación con púrpura trombocitopénica trombótica y muerte, tienen una significancia asintótica (bilateral) de 0.008, por lo que se considera que la púrpura trombocitopénica trombótica es un factor de riesgo para muerte en nuestros pacientes con lupus eritematoso sistémico y hemorragia alveolar difusa (**TABLA 20,21 y GRÁFICA 3**).

TABLA 20. TABLA DE CONTINGENCIA PÚRPURA TROMBOCITOPÉNICA TROMBÓTICA/MUERTE				
Recuento		Muerte		Total
		Ausente	Presente	
Púrpura trombocitopénica trombótica	Ausente	16	3	19
	Presente	0	4	2
Total		16	5	21

TABLA 21. ESTADÍSTICO DE CONTRASTE DE PÚRPURA TROMBOCITOPÉNICA TROMBÓTICA/MUERTE	
	MUERTE
Significancia asintótica (bilateral)	0.008

GRÁFICA 3. PÚRPURA TROMBOCITOPÉNICA TROMBÓTICA/MUERTE

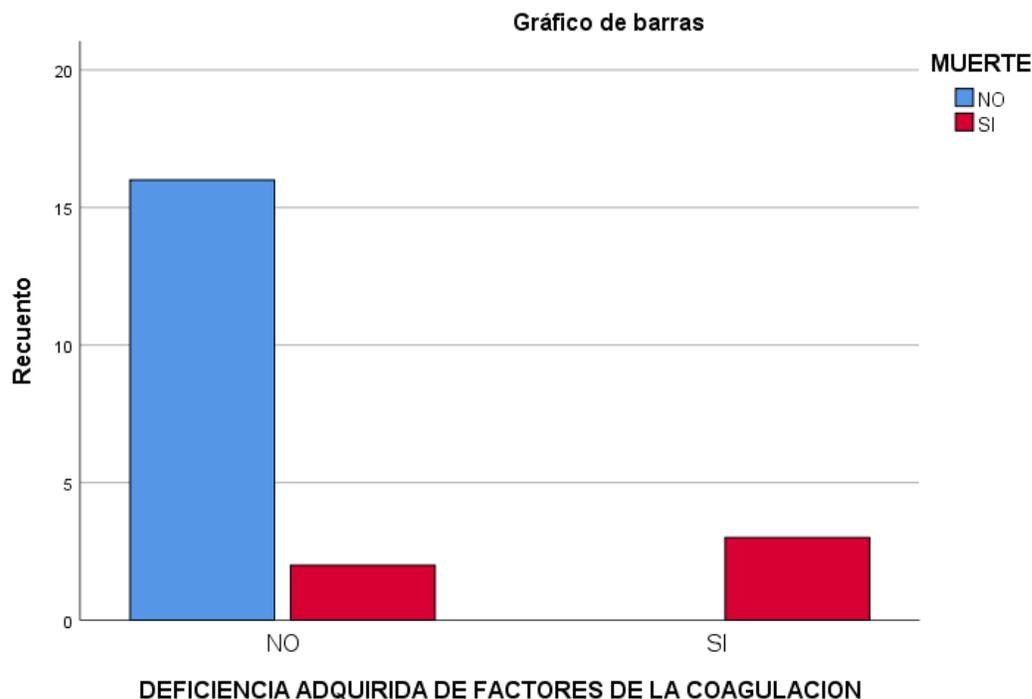


En esta tabla de contingencia existe una relación con la presencia de deficiencia de los factores de la coagulación y muerte, tienen una significancia asintótica (bilateral) de 0.001, por lo que se considera que la deficiencia adquirida de los factores de la coagulación es un factor de riesgo para muerte en la hemorragia alveolar difusa en nuestros pacientes con lupus eritematoso sistémico (TABLA 22,23 y GRÁFICA 4).

TABLA 22. TABLA DE CONTINGENCIA DEFICIENCIA ADQUIRIDA DE LOS FACTORES DE LA COAGULACIÓN/MUERTE				
Recuento		Muerte		Total
		Ausente	Presente	
Deficiencia adquirida de los factores de la coagulación	Ausente	16	2	18
	Presente	0	3	3
Total		16	5	21

TABLA 23. ESTADÍSTICO DE CONTRASTE DE LA DEFICIENCIA ADQUIRIDA DE LOS FACTORES DE LA COAGULACIÓN/MUERTE	
	MUERTE
Significancia asintótica (bilateral)	0.001

GRÁFICA 4. DEFICIENCIA ADQUIRIDA DE LOS FACTORES DE LA COAGULACIÓN/ MUERTE



De acuerdo a lo encontrado en la tabla de contingencia existe una relación entre el tiempo de tromboplastina parcial activado prolongado y muerte, con una estimación de riesgo de 28 con un intervalo de confianza de 95%, límite inferior 1.988 y límite superior 394.405 con una significancia de 0.004 (**TABLA 24,25,26 y GRÁFICA 5**). Por lo tanto la presencia del tiempo de tromboplastina parcial activado prolongado es un factor de riesgo para muerte en los pacientes pediátricos con lupus eritematoso sistémico con hemorragia alveolar difusa.

TABLA 24. TABLA DE CONTINGENCIA DE TIEMPO DE TROMBOPLASTINA PARCIAL ACTIVADO PROLONGADO/MUERTE				
Recuento		Muerte		Total
		Ausente	Presente	
Tiempo de tromboplastina parcial activado prolongado	Normal	14	1	15
	Elevada	2	5	6
Total		16	5	21

TABLA 25. ESTIMACIÓN DE RIESGO DE TIEMPO DE TROMBOPLASTINA PARCIAL ACTIVADO PROLONGADO /MUERTE			
	Valor	Intervalo de confianza al 95%	
		Inferior	Superior

Razón de ventajas para tiempo de tromboplastina parcial activado prolongado (Ausente/ Presente)	28	1.988	394.405
Para la cohorte muerte=Negativa	2.800	.896	8.752
Para la cohorte muerte=Positiva	.100	.014	.722
N de casos válidos	21		

GRÁFICA 5. TIEMPO DE TROMBOPLASTINA PARCIAL ACTIVADO PROLONGADO /MUERTE

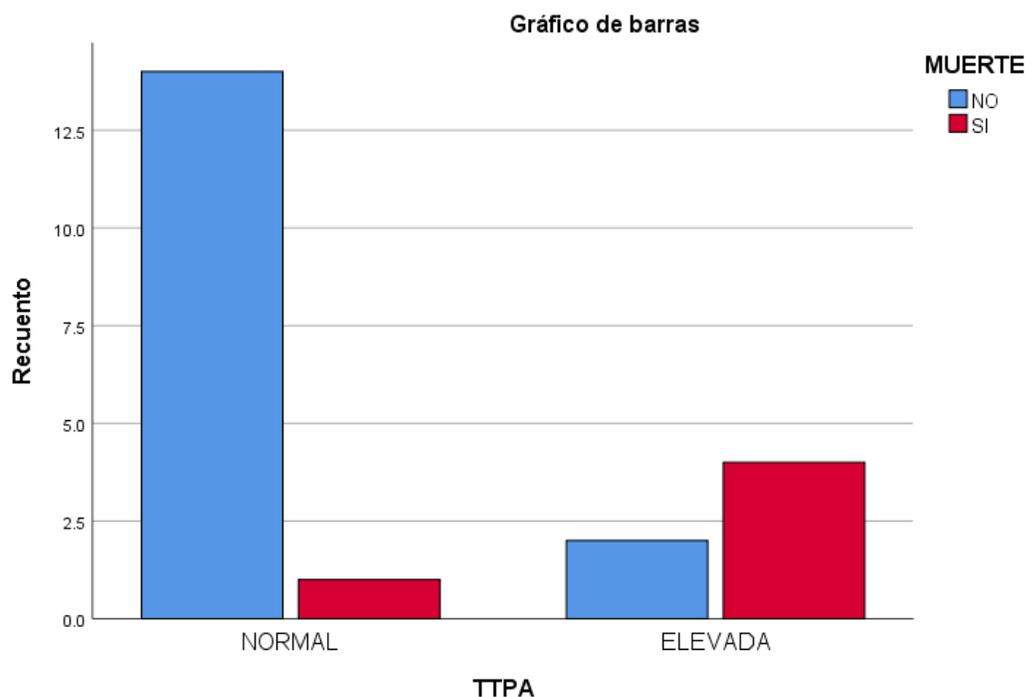


TABLA 26. ESTADÍSTICO DE CONTRASTE DE TIEMPO DE TROMBOPLASTINA PARCIAL ACTIVADO PROLONGADO /MUERTE /MUERTE	
	MUERTE
Significancia asintótica (bilateral)	0.004

Se representa en la tabla de contingencia que existe una relación entre hipofibrinogenemia y la muerte, con una estimación de riesgo de 22.5 con un intervalo de confianza de 95%, límite inferior 1.510 y límite superior 335.338 con una significancia de 0.008 (**TABLA 27,29, 29 y GRÁFICA 6**). Por lo tanto, la presencia de hipofibrinogenemia es un factor de riesgo para muerte en los pacientes pediátricos con lupus eritematoso sistémico con hemorragia alveolar difusa.

TABLA 27. TABLA DE CONTINGENCIA DE HIPOFIBRINOGENEMIA/MUERTE				
Recuento		Muerte		Total
		Ausente	Presente	
Tiempo de tromboplastina parcial activado prolongado	Normal	14	1	15
	Elevada	2	5	6
Total		16	5	21

TABLA 28. ESTIMACIÓN DE RIESGO DE HIPOFIBRINOGENEMIA /MUERTE			
	Valor	Intervalo de confianza al 95%	
		Inferior	Superior
Razón de ventajas para hipofibrinogenemia (Ausente/ Presente)	22.5	1.510	335.338
Para la cohorte muerte=Negativa	3.529	.641	19.441
Para la cohorte muerte=Positiva	.157	.038	.649
N de casos válidos	21		

GRÁFICA 6. HIPOFIBRINOGENEMIA /MUERTE

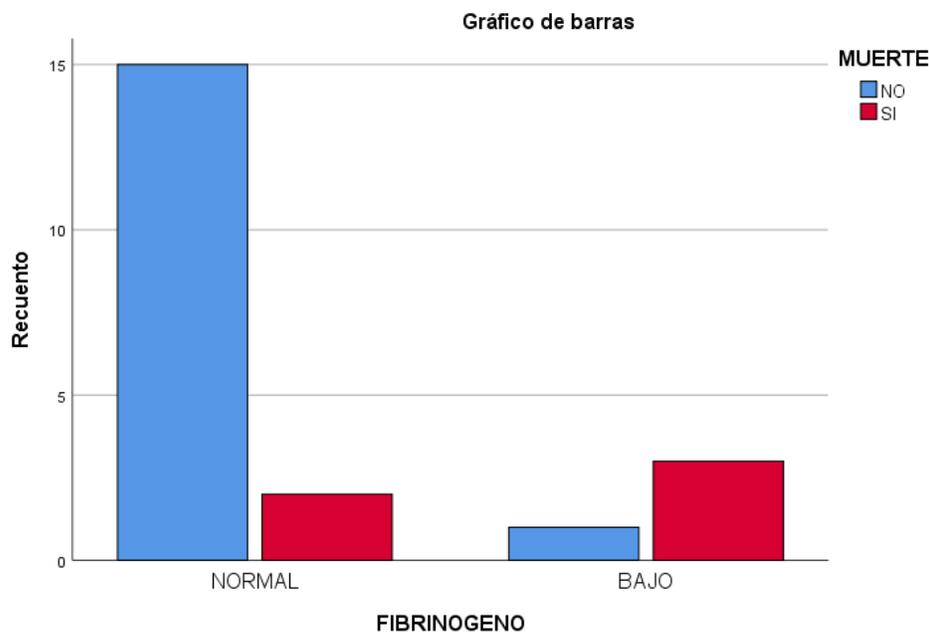


TABLA 29. ESTADÍSTICO DE CONTRASTE DE HIPOFIBRINOGENEMIA /MUERTE	
	MUERTE
Significancia asintótica (bilateral)	0.008

De acuerdo a la tabla de contingencia existe una relación entre nueva hemorragia alveolar difusa con muerte, con una estimación de riesgo de 22.5 con un intervalo de confianza de 95%, límite inferior 1.510 y límite superior 335.338 con una significancia de 0.008 (**TABLA 30,31,32 y GRÁFICA 7**). Por lo tanto la presencia de nuevo evento de hemorragia alveolar difusa es un factor de riesgo para muerte en los pacientes pediátricos con lupus eritematoso sistémico con hemorragia alveolar difusa.

TABLA 30. TABLA DE CONTINGENCIA DE NUEVO EVENTO DE HEMORRAGIA ALVEOLAR DIFUSA/MUERTE				
Recuento		Muerte		Total
		Ausente	Presente	
Nueva hemorragia alveolar difusa	Normal	15	2	17
	Elevada	1	3	4
Total		16	5	21

TABLA 31. ESTIMACIÓN DE RIESGO DE NUEVA HEMORRAGIA ALVEOLAR DIFUSA /MUERTE			
	Valor	Intervalo de confianza al 95%	
		Inferior	Superior
Razón de ventajas para nueva hemorragia alveolar difusa (Ausente/ Presente)	22.5	1.510	335.338
Para la cohorte muerte=Negativa	3.529	.641	19.441
Para la cohorte muerte=Positiva	.157	.038	.649
N de casos válidos	21		

GRÁFICA 7. NUEVA HEMORRAGIA ALVEOLAR DIFUSA/MUERTE

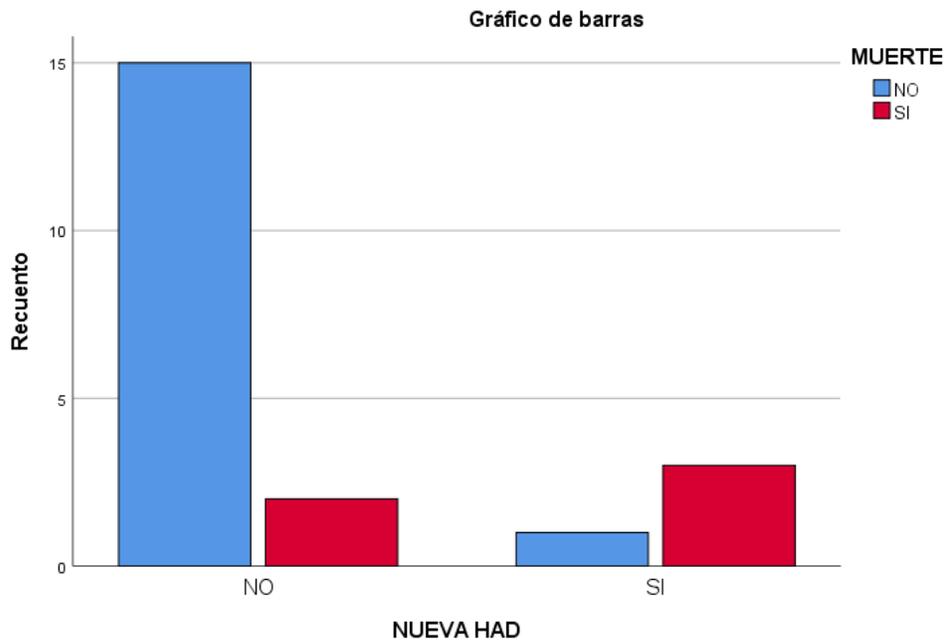


TABLA 32. ESTADÍSTICO DE CONTRASTE DE NUEVA HEMORRAGIA ALVEOLAR DIFUSA /MUERTE	
	MUERTE
Significancia asintótica (bilateral)	0.008

De lo encontrado en la tabla de contingencia existe una relación entre el uso de ventilación mecánica con muerte, con una estimación de riesgo de 2.25 con un intervalo de confianza de 95%, límite inferior 1.084 y límite superior 4.671 con una significancia de 0.003 (**TABLA 33,34 y 35**). Por lo tanto, el uso de ventilación mecánica es un factor de riesgo para muerte en los pacientes pediátricos con lupus eritematoso sistémico con hemorragia alveolar difusa.

TABLA 33. TABLA DE CONTINGENCIA DE VENTILACIÓN MECÁNICA/MUERTE				
Recuento		Muerte		Total
		Ausente	Presente	
Ventilación mecánica	Ausente	12	0	12
	Presente	4	5	9
Total		16	5	21

TABLA 34. ESTIMACIÓN DE RIESGO DE VENTILACIÓN MECÁNICA /MUERTE			
	Valor	Intervalo de confianza al 95%	
		Inferior	Superior
Para la cohorte muerte=Negativa	2.25	1.084	4.671
N de casos válidos	21		

TABLA 35. ESTADÍSTICO DE CONTRASTE DE VENTILACIÓN MECÁNICA /MUERTE	
	MUERTE
Significancia asintótica (bilateral)	0.003

Los factores de riesgo relacionado para muerte que se encontraron en nuestro estudio se resumen en la siguiente tabla (**TABLA 36**)

TABLA 36. FACTORES DE RIESGO PARA MUERTE EN NUESTROS PACIENTES PEDIÁTRICOS CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO Y HEMORRAGIA ALVEOLAR DIFUSA	
Variables asociadas a muerte	P
Manifestaciones neurológicas	P=0.063
Falla renal	P=0.008
Púrpura trombocitopénica trombótica	P=0.008
Deficiencia adquirida de los factores de la coagulación	P=0.001
Tiempo de tromboplastina parcial prolongado	P=0.004
Hipofibrinogenemia	P=0.008
Nueva hemorragia alveolar difusa	P=0.008
Ventilación mecánica	P=0.003

DISCUSIÓN

La hemorragia alveolar difusa como manifestación de lupus eritematoso sistémico es una afección mortal que se estima con una incidencia anual de 0.63-5.4% acorde a lo reportado en la literatura (23), por el momento no hay un estudio que determine la incidencia en pacientes pediátricos.

Nuestro estudio revisó 21 expedientes de pacientes pediátricos, y hasta el momento es el más grande reportado, seguido del estudio de Gabriela Blay y colaboradores en el 2018 con 19 niños (9) y en el 2012 en el estudio de Araujo y colaboradores, donde comparó 13 niños con hemorragia alveolar difusa contra adultos que tenían lupus eritematoso sistémico (12). Sin embargo, la limitación fue el diseño retrospectivo con posibles datos faltantes.

En cuanto a la epidemiología, predomina el género femenino con el 76.2% (16/21) mientras que el género masculino fue de 23.8% (5/21), lo que concuerda con otros estudios tales como el de Blair con 74% (14/19) (9), y el de Araujo con el 77% (10/13) (12), mientras que difiere con el estudio de Singla (11) donde el 76% era del género masculino. El promedio de edad de nuestro estudio fue de 13.3 años (rango 8-17), similar a lo reportado en otros estudios como el de Gabriela Blay (9), Singla (11), Araujo (12) y Martínez-Martínez (13) que reportaron una edad similar al nuestro mayor de 10 años y menos de 15 años.

Las características clínicas más frecuente de nuestros pacientes fueron: desaturación 100% (21/21), disnea 100% (21/21), fiebre 95.2% (20/21), tos 66.7% (14/21) mientras que hemoptisis fue el menos frecuente 23.8% (5/21), coincide con el estudio de Blair (9), Singla (11) y difiere con el de Araujo donde además de los síntomas antes mencionados la hemoptisis se presentó en todos los pacientes (12), y coincide con en el de Martínez-Martínez donde los síntomas principales fue la disnea y la fiebre (13).

Los cambios radiográficos en nuestro estudio semejante al del de Blair (9), Singla (11) y Araujo (12) se presentaron en el 100%.

La caída de la hemoglobina en nuestro estudio tuvo un promedio de 3 gr/dL parecido a los estudios de Araujo con un rango de 2.9+-0.9 (12) y el de Martínez Martínez con un promedio de 3.4 gr/dL (13), no lo mencionan los otros autores (9) (13). Por lo tanto, hacemos mención que la caída de hemoglobina >1.5 gr/dL acompañado de síntomas respiratorios y de nuevos cambios en los estudios de imagen de tórax son datos para diagnóstico de hemorragia alveolar difusa.

Los otros sistemas afectados en nuestro estudio son; renal 81% (17/21), manifestado por hematuria 28.6% (6/21), artritis 71.4% (15/21), hematológico 66.6% (14/21) con anemia hemolítica 42.8% (9/21), seguido de serositis en el 51.7% (12/21) y mucocutánea en el 38.1% (8/21) por eritema malar 33.3% (7/21) que coincide con el estudio de Blair en donde las más frecuentes fueron la afección a renal, serositis y mucocutánea (9), en el estudio de Singla el

compromiso renal fue el más frecuentemente asociado. En el estudio de Araujo en orden de frecuencia se encontró el compromiso hematológico, renal, mucocutáneo, artritis, serositis y neuropsiquiátrico (12). En el estudio de Martínez-Martínez la presencia de nefritis también fue el más frecuente, seguido de artritis, mucocutáneo, neuropsiquiátrico y serositis (pericarditis). El compromiso a nivel renal, artritis, serositis, hematológico y mucocutáneo son las manifestaciones más frecuentes asociadas al evento de hemorragia alveolar difusa en pacientes pediátricos con lupus eritematoso sistémico tanto en nuestro estudio como los otros publicados y difiere con las manifestaciones neuropsiquiátricas (12)(13) que en el nuestro fue menos frecuente.

En nuestro estudio se midió la actividad de la enfermedad por SLEDAI y se observó que el puntaje fue alto en el 80% (17/21), similar a los otros estudios como en el de Blair (9), Araujo (12) y Martínez-Martínez (13) el resto no midieron la actividad, por lo que la hemorragia alveolar difusa, aunque no es una manifestación incluida en la determinación de puntaje de actividad de SLEDAI, se asoció con puntajes de actividad severa.

Las alteraciones de laboratorio más frecuentemente encontrados en nuestro estudio fueron: la positividad de anti DNA 95.2% (20/21) e hipocomplementemia 90.5% (20/21) y del apartado de laboratorios generales fueron deshidrogenasa láctica elevada 85.7% (18/21) y linfopenia 81% (17/21), elevación de reactantes de fase aguda como el fibrinógeno en el 47.6% (10/21) y velocidad de sedimentación globular en el 76.2% (16/21). Coincidimos con el estudio de Gabriela Blay (9), Single (11) y Araujo (12) con el anti DNA que es la alteración de laboratorio inmunológico más frecuente que se presenta en el evento de hemorragia alveolar difusa en pacientes pediátricos con lupus eritematoso sistémico y con el estudio de Araujo (12) con la presencia de linfopenia que es la segunda alteración más frecuente de la biometría hemática (12) y diferimos con la estudios de Blair (9) y Single (11) con la trombocitopenia que fue la más frecuente y en este estudio sólo se presentó en el 29.1%. El resto de los laboratorios no se puede comparar ya que no se han reportado en los otros estudios.

El tratamiento que se le dio a los pacientes con hemorragia alveolar difusa secundario a lupus eritematoso sistémico en orden de frecuencia fueron los pulsos metilprednisolona 100% (21/21), antibiótico 100% (21/21), ciclofosfamida 81% (17/21), rituximab 76.2% (16/21), ventilación mecánica 42.6% (9/21), inmunoglobulina intravenosa 28.6% (6/21), micofenolato 9.5% (2/21), plasmaféresis 9.5% (2/21) y factor VII intratraqueal 9.5% (1/21).

En el estudio de Blair los pulsos de metilprednisolona se administraron en el 95%, los antimaláricos en el 74%, ventilación mecánica en el 66.6%, ciclofosfamida en el 47%, azatioprina en el 10%, micofenolato en el 5%(9). En el estudio de Single los corticosteroides se administraron en el 100%, ciclofosfamida en el 71%, ventilación mecánica en el 71%, rituximab en el 42.8%, inmunoglobulina intravenosa en el 28.5% y la plasmaferesis en el 28.5%(11). En el estudio de Araujo se administró los pulsos de metilprednisolona en el 100%, ventilación mecánica en el 85% , ciclofosfamida en el 69% (9/13), inmunoglobulina

intravenosa en el 39% (5/13) y plasmaferesis en el 15% (2/13)(12). En el estudio de Martínez Martínez se empleó pulsos de metilprednisolona en el 100%, ventilación mecánica en el 72.4%, ciclofosfamida en el 57.6%, rituximab en el 6.8% e inmunoglobulina en el 6.8% (13).

Coincidimos con los estudios de Blair (9), Singla (11), Araujo (12) y Martínez-Martínez (13) con el uso de pulsos de metilprednisolona en todos los pacientes y el inmunosupresor más usado fue ciclofosfamida. Con mayor frecuencia usamos de tratamiento rituximab a comparación de los otros estudios. A diferencia de los demás, en el nuestro se usa terapia de tercera línea como factor VII intratraqueal en aquellos pacientes que no respondieron a las otras terapias. El uso de ventilación mecánica fue en menos del 50% de los pacientes a diferencia de lo reportado en otros estudios que fue más del 50%. No hay estudio que reporte el uso de rituximab en un primer y segundo evento de hemorragia alveolar difusa en pacientes pediátricos con lupus eritematoso sistémico por lo que no se puede comparar.

Nuestra tasa de mortalidad fue del 23.8% (5/21), en el Blair fue de 47.3% (9/19) (9), de Singla fue del 14% (11), Araujo fue del 69% (9/13) (12) y el de Martínez-Martínez fue de 33% (13), siendo el nuestro el segundo con baja mortalidad de acuerdo a los estudios comparados.

Las causas de muerte fueron: el choque séptico en el 14.3% (3/21), síndrome de activación macrofágica en el 4.7% (1/21) y una segunda hemorragia alveolar difusa en el 4.7% (1/21). En el estudio de Blair como causa de muerte se presentó el choque séptico en el 21% (4/19) y síndrome de activación macrofágica en el 5.2% (1/19) (9). En el estudio de Araujo la insuficiencia respiratoria fue la principal causa de muerte en el 69.2% (9/13), seguido del choque séptico en el 15.3% (2/13) y Síndrome de activación macrofágica en el 7.6% (1/13) (13). El choque séptico y síndrome de activación macrofágica pueden contribuir con la muerte en más de la mitad de los pacientes de nuestro estudio, que es similar al de Blair (9). El choque séptico es una de las principales causa de muerte, por lo que es importante agregar antibiótico al momento del diagnóstico de hemorragia alveolar difusa.

La recurrencia de hemorragia alveolar difusa se presentó en 4 de 9 pacientes en nuestro estudio que corresponde el 44.4%. A diferencia en el estudio de Blair (9) y Singla (11) donde ninguno de los pacientes que sobrevivieron tuvieron recurrencia (9) y en el estudio de Martínez-Martínez (13) reportó la recurrencia más alta hasta un 50%.

Nosotros observamos que las alteraciones neurológicas, falla renal, púrpura trombocitopénica trombótica, deficiencia adquirida de los factores de la coagulación, tiempo de tromboplastina parcial prolongado, hipofibrinogenemia, nuevo evento de hemorragia alveolar difusa y uso de ventilación mecánica se asociaron como factores de riesgo para muerte. Coincide con el estudio de Martínez- Martínez (13) por considerar que la falla renal y uso de ventilación mecánica se asociaron con mayor mortalidad y difiere con el de Singla (11) que la insuficiencia respiratoria fue considerada; y el de Martínez-Martínez la

trombocitopenia, y el puntaje de APACHE se asociaron con una mayor mortalidad (13), en nuestro estudio no lo reportamos este último.

La detección temprana de esta severa complicación, el inicio de la terapia inmunosupresora, el manejo antibiótico empírico y uso de otras terapias concomitantes como terapia biológica y de tercera línea, son por lo tanto esencial para mejorar el resultado en los pediátricos con lupus eritematoso sistémico.

CONCLUSIONES

La hemorragia alveolar difusa en pacientes pediátricos con lupus eritematoso sistémico es una complicación rara y con alta mortalidad, por lo que es importante el diagnóstico oportuno.

En nuestro estudio predominó el género femenino y la edad entre los 10 y 15 años; desaturación, disnea, fiebre y tos como los síntomas más frecuentes, caída de hemoglobina de más de 1.5 gr/dL, cambios radiográficos siendo la tomografía de tórax el estudio con mayor positividad para el diagnóstico por lo tanto los pacientes con estas características debemos de sospechar de hemorragia alveolar difusa.

Frecuentemente presentaron compromiso a otros sistemas como el renal con hematuria por lo que se debe realizar examen de orina a todos los pacientes con esta sospecha; articular; hematológico con anemia hemolítica como la primera manifestación frecuente, de ahí la importancia de realizar a los pacientes con anemia un coombs directo como parte del abordaje; serositis y mucocutánea con eritema malar; puntaje de SLEDAI más alto; las alteraciones de laboratorio más frecuente fueron positividad de anti DNA, hipocomplementemia, linfopenia, elevación de deshidrogenasa láctica, elevación de reactantes de fase aguda como velocidad de sedimentación globular y fibrinógeno, por lo que estas manifestaciones asociadas, acompañado de un puntaje de SLEDAI más alto y alteraciones de laboratorio tienen mayor riesgo de presentar hemorragia alveolar difusa.

La terapia que se ocupó en nuestros pacientes es agresiva de primera estancia con pulsos de metilprednisolona, antibiótico de manera profiláctica, inmunosupresores y terapia biológica siendo ciclofosfamida y rituximab los más frecuentemente empleados, se observó que los pacientes requirieron terapia de tercera línea como inmunoglobulina intravenosa, plasmaféresis, el factor VII intratraqueal, este último es terapia nueva que aún no se ha reportado en otros pacientes. Las terapias que usamos reducen la mortalidad.

El pronóstico a un año de seguimiento de los pacientes se observó recaída en menos de la mitad de los pacientes lo cual está asociado a las terapias que nosotros ocupamos, y entre las manifestaciones que presentaron fue nuevo evento de hemorragia alveolar difusa como la más frecuente, seguida de las alteraciones hematológicas con Síndrome de anticuerpos antifosfolípidos, anemia hemolítica y trombocitopenia por lo que en todo paciente pediátrico con hemorragia alveolar difusa es importante un seguimiento estrecho durante la hospitalización como por la consulta externa.

Pacientes con manifestaciones neurológicas, falla renal, púrpura trombocitopénica trombótica, deficiencia adquirida de los factores de la coagulación, tiempo de tromboplastina parcial prolongado, hipofibrinogenemia, nuevo evento de hemorragia alveolar difusa y uso de ventilación mecánica hay que vigilar estrechamente por tener mayor riesgo de fallecer.

BIBLIOGRAFÍA

- (1) Fanouriakis A, Kostopoulou M, Alunno A, *et al* .2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2019; **78**:736-45
- (2) Ahuja J, Arora D, Kanne JP, Henry TS, Godwin JD. Imaging of Pulmonary Manifestations of Connective Tissue Diseases. *Radiol Clin North Am.* 2016; 54(6):1015-31
- (3) Klein Gitelman M, Charles Lane J. Systemic Lupus Erythematosus. En: Petty Ross E, Laxer Ronald M, Lindsley Carol B, *et al*. *Pediatric Rheumatology*. Seventh edition. Philadelphia, PA: Elsevier; 2016. p285-317
- (4) Tsokos, G.C. Autoimmunity and organ damage in systemic lupus erythematosus. *Nat Immunol* 2020; **21**: 605–14
- (5) Amarnani R, Yeoh SA, Denny EK and Wincup C. Lupus and the Lungs: The Assessment and Management of Pulmonary Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus. *Front. Med.* 2021; 7: 1-9
- (6) Dai G, Li L, Wang T, Jiang W, Ma J, Yan Y and Chen Z Pulmonary Involvement in Children With Systemic Lupus Erythematosus. *Front. Pediatr.* 2021; 8: Article 617137.
- (7) Montes Rivera G, Ríos G, M.Vilá L. Case Report in Rheumatology Efficacy of rituximab in a systemic Lupus Erythematosus patient presenting with diffuse alveolar hemorrhage. *Hindawi.* 2017; Article ID 6031053, 7 pages
- (8) Al-Adhoubi NK, Bystrom J. Systemic lupus erythematosus and diffuse alveolar hemorrhage, etiology and novel treatment strategies. *Lupus.* 2020 Apr;29(4):355-63
- (9) Blay, G., Rodríguez, J.C., Ferreira, J.C.O. *et al*. Diffuse alveolar hemorrhage in childhood-onset systemic lupus erythematosus: a severe disease flare with serious outcome. *Adv Rheumatol.* 2018; **58**:39 6 pages
- (10) Aguilera Pickens G, Abud Mendoza C. Manifestaciones pulmonares en lupus eritematoso sistémico: afección pleural, neumonitis aguda, enfermedad intersticial crónica y hemorragia alveolar difusa. *Reumatol Clin.* 2018 ;14(5):294–300
- (11) Singla S, Canter DL, Vece TJ, Muscal E, DeGuzman M. Diffuse Alveolar Hemorrhage as a Manifestation of Childhood-Onset Systemic Lupus Erythematosus. *Hosp Pediatr.* 2016 Aug;6(8):496-500
- (12) Araujo DB, Borba EF, Silva CA, Campos LM, Pereira RM, Bonfa E, Shinjo SK. Alveolar hemorrhage: distinct features of juvenile and adult onset systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2012 Jul;21(8):872-7
- (13) Martínez-Martínez MU, Abud-Mendoza C. Predictors of mortality in diffuse alveolar haemorrhage associated with systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2011 May;20(6):568-74

- (14) Medlin JL, Hansen KE, McCoy SS, Bartels CM. Pulmonary manifestations in late versus early systemic lupus erythematosus: A systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum*. 2018;48(2):198-204.
- (15) Hsu BC, Huang WN, Lai KL. B-cell-depleting therapy for diffuse alveolar hemorrhage in systemic lupus erythematosus. *J Formos Med Assoc*. 2018 Oct;117(10):944-945
- (16) Martínez-Martínez MU, Abud-Mendoza C. Recurrent diffuse alveolar haemorrhage in a patient with systemic lupus erythematosus: long-term benefit of rituximab. *Lupus*. 2012 Sep;21(10):1124-7
- (17) Gonzalez-Echavarri C, Pernas B, Ugarte A, Ruiz-Irastorza G. Severe multiorgan flare of systemic lupus erythematosus successfully treated with rituximab and cyclophosphamide avoiding high doses of prednisone. *Lupus*. 2014 Mar;23(3):323-6
- (18) C Wang CR, Liu MF, Weng CT, Lin WC, Li WT, Tsai HW. Systemic lupus erythematosus-associated diffuse alveolar haemorrhage: a single-centre experience in Han Chinese patients. *Scand J Rheumatol*. 2018 Sep;47(5):392-399
- (19) Cámara de Diputados del H. Congreso de la Unión. Secretaria General de Servicios Parlamentarios/ REGLAMENTO DE LA LEY GENERAL DE SALUD EN MATERIA DE INVESTIGACION PARA LA SALUD/ Diario Oficial de la Federación/ Última actualización 02 de abril 2014/ http://www.diputados.gob.mx/LeyesBiblio/regley/Reg_LGS_MIS.pdf
- (20) Department of Health, Education, and Welfare. Belmont Report. EE. UU.: Department of Health, Education, and Welfare; 1979. Disponible en: https://www.hhs.gov/ohrp/sites/default/files/the-belmontreport-508c_FINAL.pdf
- (21) NORMA técnica número 313, para la presentación de proyectos e informes técnicos de investigación en las instituciones de atención a la salud. Ciudad de México: SEGOB; 1988.
- (22) Petri M, Buyon J, Kim M. Classification and definition of major flares in SLE clinical trials.. *Lupus*. 1999;8(8):685-91
- (23) S Young, Zhou C, Zhao J, Wang Q, Xu D, Zhang S, Shen M, Hou Y, Tian X, Li M, Zeng X. Systemic lupus erythematosus- associated difusse alveolar hemorrhage: a single- center, matched case-control study in China. *Lupus* 2020, Mar; 0(0) 1-9

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

ACTIVIDAD	Febrero -Abril 2021	Mayo- Agosto 2021	Septiembre -Octubre 2021	Noviembre- Diciembre- Enero 2021	Febrero- Marzo 2022	Abril 2022	Mayo 2021	Junio 2021
Revisión bibliográfica	P X							
	R X							
Elaboración del protocolo de investigación		P X	P X					
		R X	R X					
Revisión por el comité y reestructuración				P X	P X			
				R	R			
Recolección de hoja de datos						P X		
						R		
Análisis de datos							P X	
							R	
Entrega de proyecto y finalización de tesis								P X
								R

P: Programado R: Realizado

ANEXOS

A) HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

IDENTIFICACIÓN: CASO No _____

SEXO:	EDAD:
-------	-------

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

NEUROLÓGICAS	1.No	¿Cuál?
	2.SI	
CARDIACAS	1.No	¿Cuál?
	2.SI	
PULMONARES (OTRAS)	1.No	¿Cuál?
	2.SI	
GASTROINTESTINALES	1.No	¿Cuál?
	2.SI	
Pancreatitis	1.No	2.SI
Sangrado de tubo digestivo	1.No	2.SI
RENALES	1.No	¿Cuál?
	2.SI	
Fala renal aguda	1.No	2.SI
HEMATOLÓGICAS	1.No	¿Cuál?
	2.SI	
Trombocitopenia	1.No	2.SI
Síndrome de anticuerpos Antifosfolípidos	1.No	2.SI
Púrpura trombocitopénica trombótica	1.No	2.SI
Deficiencia de factores de la coagulación	1.No	2.SI
SEROSAS	1.No	¿Cuál?
	2.SI	
CUTÁNEO	1.No	¿Cuál?
	2.SI	
ARTICULAR	1.No	¿Cuál?
	2.SI	
CONSTITUCIONAL	1.No	¿Cuál?
	2.SI	

MANIFESTACIONES CLÍNICAS SECUNDARIA A HAD

	1.No	2.SI
Fiebre		
Disnea		
Tos		
Hemoptisis		
Dolor torácico		
Hipoxemia		

SLEDAI

1.Leve (2-4 PUNTOS)	
2.Moderado (4-8 PUNTOS)	
3.Severo (igual o >8 PUNTOS)	

IMAGEN

1.Radiografía compatible	1.No	2.Si
2.TACAR compatible	1.No	2.Si

LABORATORIO

Caída de la hemoglobina		1.No	2.Si
		Hb pre:	Hb pos
Leucocitos	Valor:	1.Normal (4000-13500 k/mL)	
		2.Elevado (>13500 k/mL)	
		3.Bajo (<4000 k/MI)	
Linfocitos	Valor:	1.Normal (600-3400 k/mL)	
		2.Bajo (<1500 k/mL)	
Neutrófilos	Valor:	1.Normal (2000-6900 k/mL)	
		2.Elevado (>6900 k/mL)	
		3.Bajo (<2000 k/mL)	
Plaquetas	Valor:	1.Normal (150-450 mil k/mL)	
		2.Bajo (<100 mil k/mL)	
Urea	Valor:	1.Normal (10-50 mg/dL)	
		2.Elevado (>50 mg/dL)	
Creatinina	Valor:	1.Normal (0.5-0.9 mg/dL)	
		2.Elevado (>0.9 mg/dL)	
		3.Bajo (<0.5 mg/dL)	
AST	Valor:	1.Normal (10-35 U/L)	
		2.Elevado (>35 U/L)	
ALT	Valor:	1.Normal (7-35 U/L)	
		2.Elevado (>35 U/L)	
DHL	Valor:	1.Normal (0-250 U/L)	
		2.Elevado (>250 U/L)	
TP	Valor:	1.Normal (Testigo 11.6+ 3 seg)	
		2.Prolongado (Testigo 11.6 +4 seg)	
TTPA	Valor:	1.Normal (Testigo 31.6 +5 seg)	
		2.Prolongado (Testigo +6 seg)	
		3.Corto (Testigo -4 seg)	
Fibrinógeno	Valor:	1.Normal (200-400 mg/dL)	
		2.Elevado (>400 mg/dL)	
		3.Bajo (<200 mg/dL)	
PCR	Valor:	1.Normal (0-5 mg/dL)	
		2.Elevado (>5 mg/dL)	
VSG	Valor:	1.Normal (5-10 mm/Hr)	
		2.Elevado (>10 mm/Hr)	
IGG	Valor:	1.Normal (770-1510 mg/dL)	
		2.Elevado (>1510 mg/dL)	
		3.Bajo (<1510 mg/dL)	

		4. No Determinado	
IGA	Valor:	1.Normal (134-297 mg/dL)	
		2.Elevado (>297 mg/dL)	
		3.Bajo (<134 mg/dL)	
		4. No Determinado	
IGM	Valor:	1.Normal (67-208 mg/dL)	
		2.Elevado (>208 mg/dL)	
		3.Bajo (<67 mg/dL)	
		4. No Determinado	
C3	Valor:	1.Normal (90-177 mg/dL)	
		2.Bajo (<90 mg/dL)	
C4	Valor:	1.Normal (15-45 mg/dL)	
		2.Bajo (>45 mg/dL)	
SMITH	Valor:	1.No realizado	
		2.Positivo (>20)	
		3.Negativo (<20)	
SSA	Valor:	1.No realizado	
		2.Positivo (>20)	
		3.Negativo (<20)	
SSB	Valor:	1.No realizado	
		2.Positivo	
		3.Negativo	
ACL IGG	Valor:	1.No realizado	
		2.Positivo (>40 GPL U/mL)	
		3.Negativo(<40 GPL U/mL)	
ACL IGM	Valor:	1.No realizado	
		2.Positivo (>15 U/mL)	
		3.Negativo (<13 U/mL)	
ACL	Valor:	1.No realizado	
		2.Positivo (>1.2)	
		3.Negativo (<1.2)	

ANA	CLIA	1.Positivo (>1.5)	
		2.Negativo (<1.5)	
		3.No realizado	
	Patrón por IFI:	1.Positivo	
		2.Negativo	
ANTI DNA	Valor:	1.No realizado	
		2.Positivo (>20)	
		3.Negativo (<20)	

TRATAMIENTO

1.-Pulsos de metilprednisolona	1.No	2.Si
2.- Ciclofosfamida	1.No	2.Si
3.- Micofenolato	1.No	2.Si
4.- Plasmaféresis	1.No	2.Si

5.- Rituximab	1.No	2.Si
6.- Factor VII IT	1.No	2.Si
7.-Inmunoglobulina	1.No	2.Si
8. Antibiótico	1.No	2.Si
9.Ventilación mecánica	1.No	2.Si

PRONÓSTICO

Recaída de LES antes de 1 año	1.No	2.Si
Tiempo de recaída	Meses:	
Nuevo evento de hemorragia alveolar	1.No	
	2.Si	
Manifestación de recaída	1.No	¿Cuál?
	2.Si	
Rituximab recaída antes de 1año	1.No	2.Si
Fallecimiento	1.No	¿Causa?
	2.Si	

B) SLEDAI

INDICE DE ACTIVIDAD DEL LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO. SLEDAI
(Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index, Bombardier et al, 1992)

Fecha: ___/___/___

NOMBRE: _____

Puntuación	SLEDAI	Descriptor	Definición
8		Convulsiones	De comienzo reciente. Excluir causas infecciosas, metabólicas y fármacos.
8		Psicosis	Habilidad alterada para la función diaria debido a alteración grave en la percepción de la realidad. Incluye alucinaciones, incoherencia, asociaciones ilógicas, contenido mental escaso, pensamiento ilógico, raro, desorganizado y comportamiento catatónico. Excluir l. renal y fármacos
8		Sdme orgánico-cerebral	Función mental alterada con falta de orientación, memoria, u otras funciones intelectuales, de comienzo rápido y manifestaciones clínicas fluctuantes. Incluye disminución del nivel de conciencia con capacidad reducida para focalizar, e inhabilidad para mantener la atención en el medio, más, al menos dos de los siguientes: alteración de la percepción, lenguaje incoherente, insomnio o mareo matutino, o actividad psicomotora aumentada o disminuida. Excluir causas infecciosas, metabólicas y fármacos..
8		Alteraciones visuales	Retinopatía lúpica. Incluye cuerpos ciloideas, hemorragias retinianas, exudados serosos y hemorragias en la coroides, o neuritis óptica. Excluir HTA, infección o fármacos.
8		Alt. Pares craneales	De reciente comienzo, motor o sensitivo.
8		Cefalea lúpica	Grave, persistente; puede ser migrañosa pero no responde a analgésicos narcóticos.
8		AVC	De reciente comienzo. Excluir arteriosclerosis.
8		Vasculitis	Ulceración, gangrena, nódulos dolorosos sensibles, infartos periungueales, hemorragias en astilla o biopsia o angiografía que confirme la vasculitis.
4		Miositis	Debilidad proximal/dolor asociado a elevación de las CPK/aldolasa o EMG sugestivo o miositis comprobada por biopsia.
4		Artritis	Más de dos articulaciones dolorosas y con signos inflamatorios.
4		Cilindros urinarios	Cilindros hemáticos o granuloso.
4		Hematuria	>5 hematíes/c. Excluir litiasis, infección u otras causas.
4		Proteinuria	> 5 g/24 h. De reciente comienzo o aumento de la proteinuria ya conocida en más de 0.5 g/24 h.
4		Piuria	> 5 leucocitos/c. Excluir infección.
2		Exantema nuevo	Comienzo reciente o recurrente. Exantema inflamatorio.
2		Alopecia	De comienzo reciente o recurrente. Pérdida difusa o en placas.
2		Úlceras bucales	De comienzo reciente o recurrente. Úlceras bucales o nasales.
2		Pleuritis	Dolor pleurítico con roce o derrame, o engrosamiento pleural.
2		Pericarditis	Dolor pericárdico con al menos uno de los siguientes: roce, derrame, cambios electrocardiográficos o confirmación ecocardiográfica.
2		Complemento	Descenso de CH50, C3, C4 por debajo del límite inferior del laboratorio.
2		Anti DNA	> 25%. Técnica de Farr o por encima del valor habitual del laboratorio.
1		Fiebre	> 38°C. Excluir infección.
1		Trombopenia	< 100.000 plaquetas/mm3.
1		Leucopenia	< 3.000 células/mm3. Excluir fármacos.
PUNTUACION TOTAL		<i>Nota: puntúa en la escala SLEDAI si el descriptor está presente en el día de la visita o 10 días antes.</i>	

C) ABREVIATURAS

LES: Lupus eritematoso sistémico
ARN: Ácido ribonucleico
ADN: Ácido desoxirribonucleico
AMP: adenosín monofosfato cíclico
Micro ARN: micro ácido ribonucleico
DNA dc: Anti desoxorribunucleico de doble cadena
THF: Células coadyuvantes foliculares T
NETs: Trampas extracelulares de neutrófilos
CDp : Células dendríticas plasmacitoides
CD: Células dentríticas
Treg: células T tipo regularas
TNF: Factor de necrosis tumoral
AhR: receptor de hidrocarburos arilo
ICOS: Coestimuladores de células T inducible
HAD: Hemorragia alveolar difusa
ANA: Anticuerpos antinucleares
ANTI DNA: anticuerpos contra el ácido desoxirribonucleico
IL-10: interleucina 10
IFI: Inmunofluorescencia
CLIA: Quimioluminiscencia
Hb: Hemoglobina
Sm: Smith
ACL IgG: Anticardiolipina tipo IgG
ACL IgM: Anticardiolipina tipo IgM
SLEDAI: Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index
RXT: rituximab
MMF: ácido micofenólico

D) IDENTIFICACIÓN DEL NIVEL DE RIESGO DEL PROTOCOLO

Reglamento de la Ley General de Salud en materia de Investigación en Salud: título segundo, Capítulo I, **ARTICULO 17.**- Se considera como riesgo de la investigación a la probabilidad de que el sujeto de investigación sufra algún daño como consecuencia inmediata o tardía del estudio. Para efectos de este reglamento, las investigaciones se clasifican en las siguientes categorías:

I. Investigación sin riesgo: Son estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquéllos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: cuestionarios, entrevistas, revisión de expedientes clínicos y otros, en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta;

II. Investigación con riesgo mínimo: Estudios prospectivos que emplean el riesgo de datos a través de procedimientos comunes en exámenes físicos o psicológicos de diagnósticos o tratamiento rutinarios, entre los que se consideran: pesar al sujeto, pruebas de agudeza auditiva; electrocardiograma, termografía, colección de excretas y secreciones externas, obtención de placenta durante el parto, colección de líquido amniótico al romperse las membranas, obtención de saliva, dientes deciduales y dientes permanentes extraídos por indicación terapéutica, placa dental y cálculos removidos por procedimiento profilácticos no invasores, corte de pelo y uñas sin causar desfiguración, extracción de sangre por punción venosa en adultos en buen estado de salud, con frecuencia máxima de dos veces a la semana y volumen máximo de 450 Ml. en dos meses, excepto durante el embarazo, ejercicio moderado en voluntarios sanos, pruebas psicológicas a individuos o grupos en los que no se manipulará la conducta del sujeto, investigación con medicamentos de uso común, amplio margen terapéutico, autorizados para su venta, empleando las indicaciones, dosis y vías de administración establecidas y que no sean los medicamentos de investigación que se definen en el artículo 65 de este Reglamento, entre otros

III.- Investigación con riesgo mayor que el mínimo: Son aquéllas en que las probabilidades de afectar al sujeto son significativas, entre las que se consideran: estudios radiológicos y con microondas, ensayos con los medicamentos y modalidades que se definen en el artículo 65 de este Reglamento, ensayos con nuevos dispositivos, estudios que incluyan procedimientos quirúrgicos, extracción de sangre mayor al 2% del volumen circulante en neonatos, amniocentesis y otras técnicas invasoras o procedimientos mayores, los que empleen métodos aleatorios de asignación a esquemas terapéuticos y los que tengan control con placebos, entre otros.

E) CONSENTIMIENTO INFORMADO

CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA HOSPITAL GENERAL DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA REUMATOLOGÍA PEDIÁTRICA

“ Al tratarse de un estudio retrospectivo, en el cual se revisarán expedientes, se considera sin riesgo de acuerdo a la ley General de Salud en materia de Investigación para la salud título segundo De los Aspectos Éticos de la Investigación en seres humanos. CAPITULO I Disposiciones comunes, artículo 17. Por lo que no requiere carta de consentimiento informado, pero si del Dictamen favorable del Comité de Ética en Investigación”