



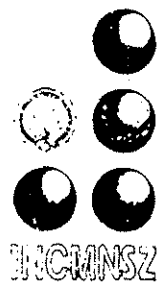
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MEDICAS Y NUTRICION "SALVADOR ZUBIRAN"

CARACTERISTICAS CLINICAS Y FACTORES PRONOSTICOS DE MORTALIDAD EN UNA COHORTE RETROSPECTIVA DE PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO Y HEMORRAGIA PULMONAR

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
MEDICO INTERNISTA
P R E S E N T A :
LUIS EDUARDO MORALES BUENROSTRO

TUTOR DE TESIS: DR. ALDO TORRE DELGADILLO



MEXICO, D. F.

TESIS CON FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

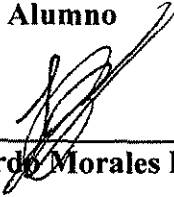
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

FIRMAS

Alumno



Dr. Luis Eduardo Morales Buenrostro

Asesor de Tesis



Dr. Alto Torre Delgadillo
Departamento de Gastroenterología

Dirección de Enseñanza

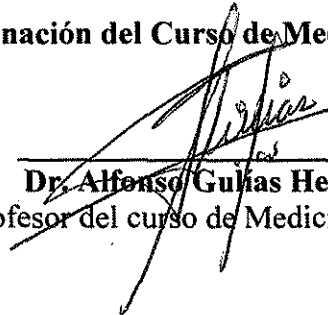


Dr. Luis P. Uscanga Domínguez
Director de Enseñanza



INCMNSZ
INSTITUTO NACIONAL
DE CIENCIAS MEDICAS Y NUTRICION
"DR. SALVADOR ZUBIRAN"
DIRECCION DE ENSEÑANZA
México, D.F.

Coordinación del Curso de Medicina Interna



Dr. Alfonso Guías Herrero
Profesor del curso de Medicina Interna

AGRADECIMIENTOS

A mis Padres:

Por haberme dado el mejor regalo: "la vida". Además de guiarme por el camino del bien, enseñarme los valores que ahora guían todas mis acciones y me impulsan a alcanzar todas mis metas.

A mi futura esposa: Alejandra

Por tenerme paciencia y apoyarme en todo momento, aunque eso signifique sacrificar su propio tiempo.

A mis hermanos, familiares y amigos:

Por respaldarme de manera incondicional en todos los proyectos que he emprendido y siempre estar dispuestos a escucharme y orientarme en momentos difíciles de mi camino.

A mis compañeros:

Con los que he compartido experiencias buenas y malas, que siempre me han brindado su amistad incondicionalmente.

A todos los médicos del Instituto:

Porque de ellos aprendí los conocimientos, los métodos para obtenerlos, así como la mística que distingue a nuestro Instituto.

Al Instituto:

Fuente interminable del conocimiento, tierra fértil para el desarrollo de grandes médicos, científicos y líderes.

INDICE

	Página
Resumen.....	1
I Introducción.....	2
II Justificación.....	4
III Planteamiento del problema.....	5
IV Hipótesis.....	6
V Objetivos.....	7
VI Metodología.....	8
a) Diseño	8
b) Población.....	8
c) Lugar de realización.....	8
d) Periodo de estudio.....	8
e) Criterios de inclusión.....	8
f) Criterios de exclusión.....	8
g) Variables.....	8
h) Procedimientos.....	9
i) Análisis de los datos.....	10
VII Resultados.....	11
VIII Discusión.....	20
IX Conclusiones.....	22
X Bibliografía.....	23
XI Anexos.....	27

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: La hemorragia pulmonar (HP) es un síndrome caracterizado por la presencia de hemorragia difusa de la microvasculatura pulmonar, cuyas manifestaciones clínicas cardinales son disnea, hemoptisis, infiltrado alveolar bilateral y difuso en la radiografía de tórax (Rx), disminución súbita de la hemoglobina (Hb). La broncoscopia demuestra sangrado activo y en el lavado broncoalveolar es característico la presencia de macrófagos cargados con hemosiderina. La HP se considera una complicación rara (alrededor del 2%) del lupus eritematoso generalizado (LEG) y en la literatura existen pocas series de casos, la letalidad varia del 50 al 90%

OBJETIVO: Evaluar las características clínicas, la evolución y los factores pronósticos asociados a mortalidad por HP en pacientes con LEG en una cohorte retrospectiva.

MATERIAL Y MÉTODOS: Estudio observacional, analítico, retrolectivo de una cohorte. Se revisaron los expedientes de pacientes con LEG y HP entre enero/87 y enero/2001.

RESULTADOS: 37 pacientes (35 mujeres) tuvieron HP con edad promedio de 29 años. Al momento de la HP la dosis media de prednisona era de 40 mg/día y 65% de los casos tomaban además 1 inmunosupresor. El puntaje del SLEDAI fue en promedio 17. Se cultivó bacterias del esputo en 24% de los casos. El 81% recibió bolos de metilprednisolona y 11 ciclofosfamida IV. Se complicaron con neumonía el 30%, SIRPA 19% y sepsis el 22%. Murieron 19 para una letalidad del 51%. La HP masiva fue la causa de muerte en 4 pacientes (21%) y la sepsis en 8 casos (42%). Los factores asociados a mortalidad fueron ventilación mecánica (RM=15), SIRPA (RM=10), sepsis (RM=12.5) y cultivos positivos para bacterias u hongos (RM=7).

CONCLUSIONES: La mortalidad en nuestro estudio es similar a otras series. La mortalidad fue independiente de la intensidad del tratamiento antes o durante la HP, y se relacionó principalmente a infecciones y complicaciones relacionadas a la ventilación mecánica. Basado en esto, se sugiere que en este tipo de pacientes se haga una búsqueda dirigida y constante de focos infecciosos durante su estancia hospitalaria aún antes de que aparezcan los síntomas sugerentes de infección o usar antibióticos profilácticos en base a la flora de cada hospital.

I INTRODUCCIÓN

La hemorragia pulmonar (HP) es un síndrome caracterizado por la presencia de hemorragia difusa de la microvasculatura pulmonar, cuyas manifestaciones clínicas cardinales son disnea, hemoptisis, infiltrado alveolar bilateral y difuso en la radiografía de tórax (Rx), disminución súbita de la hemoglobina (Hb) que puede ser mínima o importante (más de 3 gr./dl)¹. La broncoscopia demuestra sangrado activo y en el lavado broncoalveolar es característico la presencia de macrófagos cargados con hemosiderina². El estudio histopatológico de la biopsia pulmonar puede mostrar hemorragia pulmonar difusa y/o capilaritis, esta última se considera estrictamente un diagnóstico histopatológico y usualmente sugiere la existencia de una vasculitis sistémica¹.

La HP suele presentarse como complicación de enfermedades que ocasionan lesión vascular por mecanismos inmunológicos como lupus eritematoso generalizado (LEG), síndrome antifosfolípido primario (SAP) y secundario³, granulomatosis de Wegener (GW), síndrome de Goodpasture, síndrome pneumo-renal idiopático⁴, síndrome de Behcet, poliarteritis microscópica, etc^{1,5}. También se ha reportado en algunos padecimientos cuya fisiopatogenia no incluye mecanismos autoinmunes como trastornos oncológicos y hematológicos asociados con trombocitopenia grave^{6,7}, infecciones pulmonares que condicionan daño directo a la microvasculatura pulmonar^{8,9}, defectos primarios de la colágena (Sx. Ehlers-Danlos), amiloidosis, en transplantes de médula ósea¹⁰, trastornos de la coagulación¹¹, hemosiderosis pulmonar, hemangiomas capilar pulmonar, angiosarcoma pulmonar o metastásico a pulmón¹², toxicidad por quimioterapia¹³, durante embolización con dextran 70¹⁴, posterior a terapia trombolítica¹⁵, entre otras.

Su detección suele ser difícil en pacientes inmunosuprimidos, ya que por las manifestaciones clínicas y radiológicas, debemos hacer diagnóstico diferencial con edema pulmonar, neumonitis por fármacos, daño por radiación, reacción tóxica, reacción de hipersensibilidad, síndrome de dificultad respiratoria progresiva del adulto y neumonía que puede ser causada por una gran lista de bacterias, virus, hongos, protozoarios y helmintos¹⁶.

Indudablemente que, de las causas de HP antes mencionadas, la principal en orden de

frecuencia es el LEG, sobre todo en centros de referencia como el nuestro. Al inicio de esta enfermedad y durante su evolución, la afección pleural se reporta en el 17% y 36% de los casos respectivamente, con involucro pulmonar en solo 3% y 7% respectivamente^{17,18}. Sin embargo, de las manifestaciones pulmonares en LEG, la HP se considera una complicación rara (alrededor del 2%) y en la literatura existen pocas series de casos, la letalidad varía del 50 al 90%^{19,20,21}.

En los pacientes con LEG y HP se han demostrado depósitos de complejos inmunes en la pared de los capilares pulmonares²². Esto ha hecho pensar que el desarrollo de HP pueda estar en relación con el daño directo mediado por estos complejos inmunes y consecuentemente esto justifica el tratamiento a base de altas dosis de esteroides y/o drogas citotóxicas y/o plasmaféresis²⁰. Sin embargo, estos hallazgos histopatológicos no han sido demostrados en todos los casos^{23,24,25}.

A pesar del desarrollo de nuevos esquemas inmunosupresores para el tratamiento de esta entidad, en los últimos 30 años, la mayoría de series recientes aún informan una letalidad superior al 50%^{26,27}.

Otros estudios han postulado que pueden intervenir otros factores etiológicos adicionales como el uso de altas dosis de esteroides y las infecciones pueden ser los principales factores desencadenantes de la HP, contribuyendo a la alta letalidad de esta entidad²³⁻²⁷.

Después de 100 años de la primera descripción de HP en un paciente con LEG, los factores de riesgo que llevan a una alta mortalidad por esta enfermedad aún permanecen desconocidos²⁸.

El propósito de este estudio fue el evaluar las características clínicas, la evolución y los factores pronósticos asociados a mortalidad por HP en pacientes con LEG en una cohorte retrospectiva.

II JUSTIFICACIÓN

A pesar de que la incidencia de HP en pacientes con LEG es tan baja como el 2%, su letalidad sigue siendo alta hoy en día, alcanzando cifras de hasta 90%. Por otro lado, es una complicación tan seria que en gran parte de los pacientes requiere de apoyo ventilatorio, manejo en unidades de cuidados intensivos, con estancias prolongadas y el consecuente riesgo de desarrollar otras complicaciones como las infecciosas, síndrome de insuficiencia respiratoria progresiva del adulto (SIRPA), insuficiencia renal (IR), entre otras.

Lo anterior lleva consigo una carga económica tanto para el paciente, su familia y las instituciones de salud, por lo que el identificar aquellos factores de riesgo que implican una mayor tasa de complicaciones y muerte, es de vital importancia con la posibilidad de disminuir su letalidad en un mediano plazo.

Por otra parte, nuestro Instituto se caracteriza por ser un centro de referencia nacional, por lo que la cohorte de pacientes con LEG incluye un total de 1600 pacientes, siendo una de las más grandes del mundo. Por esto, es esperable que se pueda obtener información muy valiosa de esta cohorte de pacientes.

III PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Problema general.

¿Cuál es la frecuencia, las características clínicas, la evolución y el desenlace de la HP, así como los factores de riesgo asociados a una mayor letalidad en la cohorte de pacientes con LEG del Instituto?

Problemas específicos.

¿La frecuencia de presentación de la HP es semejante a lo informado en la literatura?

¿Cuál es la presentación clínica más frecuente de la HP?

¿Qué curso clínico suelen tomar los pacientes con HP y LEG?

¿Cuales son las complicaciones más frecuentes en este grupo de pacientes?

¿Cual es la tasa de letalidad de esta entidad en un hospital de tercer nivel como este?

¿Qué factores de riesgo se asocian a una mayor mortalidad de estos pacientes?

IV HIPÓTESIS

Hipótesis de trabajo:

La frecuencia de la HP y su letalidad es igual a la informada en la literatura.

El grado de actividad del LEG, la intensidad del tratamiento y es desarrollo de complicaciones son los principales factores que modifican la mortalidad en estos pacientes?

Hipótesis nula:

La frecuencia de la HP y su letalidad es menor a la informada en la literatura.

No es posible identificar ningún factor que modifique la mortalidad en estos pacientes.

V OBJETIVOS

Objetivo general:

- a) Conocer cuál es la frecuencia de la HP, sus características clínicas, la evolución y su desenlace, así como los factores de riesgo asociados a una mayor letalidad en la cohorte de pacientes con LEG del Instituto.

Objetivos específicos:

Estimar la frecuencia de presentación de la HP en pacientes con LEG.

Conocer la presentación clínica más frecuente de la HP y LEG.

Identificar el curso clínico que toman los pacientes con HP y LEG.

Conocer cuales son las complicaciones más frecuentes en este grupo de pacientes.

Calcular la tasa de letalidad de esta entidad.

Identificar los factores de riesgo asociados a una mayor mortalidad de estos pacientes.

VI METODOLOGÍA

a) Diseño. Se trata de un estudio observacional, analítico, retrolectivo de una cohorte.

b) Población. Todos los pacientes con diagnóstico de lupus eritematoso generalizado que fueron vistos en el Instituto entre enero de 1987 y enero del 2001

c) Lugar de realización. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

d) Período de estudio. Enero de 1987 a enero del 2001.

e) Criterios de inclusión.

1. Pacientes con diagnóstico de LEG que cumplieran con los criterios del *American College of Rheumatology* de 1982 o posteriores²⁹.
2. Pacientes que durante este periodo de estudio presentaran por lo menos un evento de hemorragia pulmonar definida por la presencia de al menos 3 de los siguientes criterios: i)disminución de la hemoglobina mayor de 2 gr/dl por debajo de la basal, ii)insuficiencia respiratoria aguda, iii)hemoptisis y iv)desarrollo de nuevos infiltrados alveolointersticiales en la radiografía de tórax. Quienes no cumplieran estos criterios era necesario y obligado la confirmación del diagnóstico con broncoscopia o biopsia pulmonar.

f) Criterios de exclusión.

1. Pacientes que tuvieron hemorragia pulmonar en relación con uremia, insuficiencia cardiaca congestiva con edema pulmonar o coagulopatía.
2. Aquellos casos cuyos expedientes no contaban con la información completa.

g) Variables.

Variable dependiente: Muerte.

Variables independientes: variables demográficas, clínicas, de laboratorio, radiológicas, tratamiento utilizado, de evolución y de desenlace.

Demográficas: Edad al diagnóstico, edad de inicio del LEG, edad al momento de la HP, años de evolución del LEG y sexo.

Clínicas: Número de criterios diagnósticos para LEG, historia de tabaquismo, hipertensión arterial (HTA), insuficiencia renal crónica terminal (IRCT), manifestaciones clínicas de LEG previas a la HP, manifestaciones clínicas de LEG al momento de la HP, puntaje de la escala de actividad del LEG (SLEDAI)³⁰, puntaje de la escala de cronicidad del LEG (SLICC-ACR)³¹. Tipo de tratamiento previo a la HP, dosis de esteroides previo a la HP, dosis de ciclofosfamida antes de la HP, dosis de azatioprina antes de la HP, uso de metotrexate antes de la HP, uso de cloroquina antes de la HP. Síntomas de la HP, tiempo de evolución de los síntomas antes de la HP.

De laboratorio: Hipoxemia, leucocitosis, trombocitopenia, anemia, descenso de la Hb en gr/dl, coombs, hipocomplementemia, elevación de Ac anti DNA de doble cadena.

Gabinete: tipo de patrón radiológico en la radiografía de tórax, realización de tomografía de tórax (TAC), patrón radiológico en la TAC. Broncoscopia, biopsia pulmonar, características del estudio de lavado broncoalveolar, cultivo de esputo, tipo de gérmenes aislados en los cultivos de esputo.

Tratamiento: Tipo de tratamiento para la HP, dosis de esteroides, dosis de metilprednisolona, dosis de ciclofosfamida. Uso de antimicrobianos, número de antimicrobianos.

De evolución: Requerimiento de vigilancia en unidad de cuidados intensivos (UCI), uso de ventilación mecánica, intubación orotraqueal, estancia intrahospitalaria en UCI, estancia intrahospitalaria total, desarrollo de complicaciones, tipo de complicaciones, tipo de germen causante de la infección, sitio de infección.

Del desenlace: Muerte del paciente, causas de muerte, tiempo entre la HP y la muerte.

h) Procedimientos.

1. Se revisó la base de datos de la cohorte de pacientes con LEG del departamento de Reumatología y se obtuvo los números de expediente de aquellos pacientes que habían

cursado con hemorragia pulmonar.

2. También se revisó aquellos expedientes que en el archivo clínico y departamento de estadística se hubieran registrado con el diagnóstico de hemorragia pulmonar.
3. Se revisaron todos estos expedientes y se seleccionaron aquellos que cubrieron los criterios de inclusión.
4. La información del expediente se obtuvo en formatos impresos ex profeso.
5. Esta información se capturó en una base de datos (Microsoft Excel v.2000). Posteriormente fue analizada mediante el paquete estadístico SPSS v.10.

i) Análisis de los datos

Se utilizó estadística descriptiva de acuerdo al nivel de medición de las variables, apoyados en medidas de proporción, de tendencia central y de dispersión.

Las variables continuas se expresaron en media \pm desviación estándar (DE). Las comparaciones entre 2 grupos se realizó usando la prueba de t de Student para las variables continuas con distribución normal o la prueba U de Mann-Whitney para aquellas sin distribución normal.

Se utilizó Chi cuadrada o prueba exacta de Fisher para las variables categóricas.

La asociación de variables individuales con muerte como desenlace final fue obtenida inicialmente con análisis bivariado. El grado de riesgo se expresó en razón de momios (RM).

Con el objeto de identificar los factores de riesgo asociados de manera independiente a mortalidad, usamos el modelo de regresión logística no condicional con el método de Wald usando como variables independientes aquellas que resultaron significativas en el análisis bivariado (sepsis y SIRPA).

Se utilizó el índice de penalización de Harrel. Además usamos la prueba de Hosmer y Lemeshow para determinar la bondad del ajuste. La tasa del evento / parámetro fue 10.

Se consideró un resultado significativo cuando el valor de p fue ≤ 0.05 .

VII RESULTADOS

Durante el periodo de estudio, nosotros identificamos 37 pacientes con HP de una cohorte de 1600 pacientes con LEG. Las características demográficas se muestran en la tabla 1.

Tabla 1

Características demográficas de los pacientes con HP y LEG

Variable	Media \pm DE (rango)
Genero: F/M	32 / 5
Edad de inicio del LEG	23.2 \pm 2.7 (12 - 36)
Edad al momento de la HP	29.4 \pm 10.9 (15 - 42)
Años de evolución del LEG	4.8 \pm 5.7 (0 - 19)
N° de criterios de LEG	6.5 \pm 1.6 (4 - 9)

Otros hallazgos en este grupo fueron: historia de tabaquismo en 24 %, hipertensión arterial en 24 % y 18 % de pacientes con insuficiencia renal crónica terminal (IRCT). Las características clínicas del LEG antes de la HP se muestran en la tabla 2.

Tabla 2**Manifestaciones Clínicas del LEG previo a la aparición de HP**

Manifestación clínica	N	Porcentaje
Hematológica	30	81
Úlceras Orales	29	78
Actividad Renal	28	76
Rash malar	28	76
Fotosensibilidad	24	65
Artritis	19	51
Serositis	14	37
Afección neurológica	7	19
Lupus discoide	3	8

Al momento de la HP la mayoría de pacientes tuvieron algunos datos de actividad del LEG, lo cual se reflejó en el valor promedio de la escala del SLEDAI (16.9 ± 10 , rango 2 - 39). Se encontró proteinuria en 49% de los pacientes y de ellos, 2/3 tuvieron evidencia de actividad renal con un sedimento positivo (hematuria o cilindros granulosos). Cincuenta y cinco por ciento de los pacientes tenía artritis, 35 % tuvo manifestaciones mucocutáneas de la enfermedad, que consistió en vasculitis cutánea en 16 % (tabla 3).

Tabla 3**Manifestaciones Clínicas al momento de presentación de la HP**

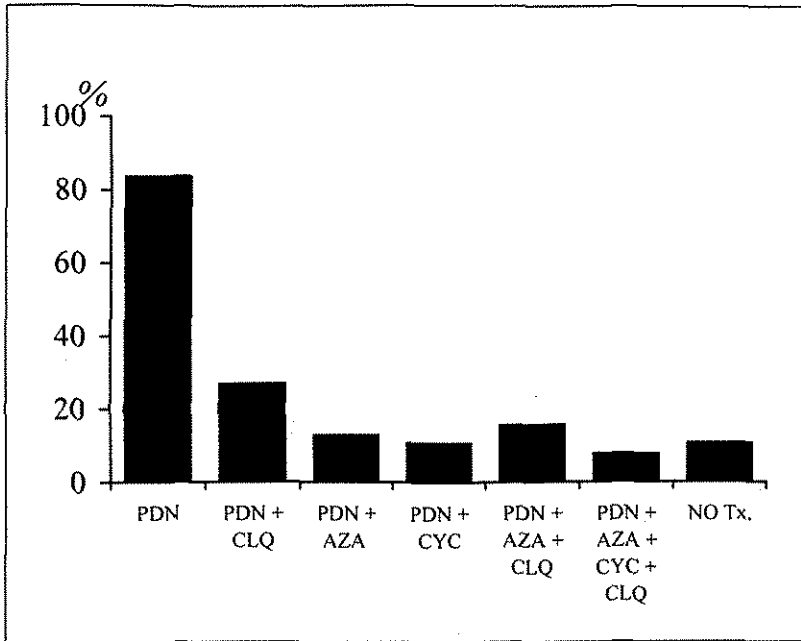
Síntomas	N	Porcentaje
Artritis	19	51
Proteinuria	18	49
Mucocutáneos	13	35
Hematológicos	12	32
Pericarditis	7	19
Derrame pleural	6	17
Vasculitis cutánea	6	16
Neuropsiquiátricos	4	11
Miositis	2	5

* Puntaje del SLEDAI fue 16.9 ± 10 (rango 2 - 39)

* Puntaje del SLICC fue 3.4 ± 3 (rango 0 - 12)

La mayoría de pacientes (84 %) estaban recibiendo esteroides al momento de presentarse la HP, con una dosis media de prednisona de 40.7 ± 27.4 mg/día (rango 5 - 100 mg/día). Veintisiete por ciento de los pacientes estaban recibiendo ciclofosfamida, 46 % azatioprina, 8 % metotrexate y 30 % cloroquina. Cuarenta y ocho por ciento de los pacientes recibían 2 o más de los medicamentos ya referidos (figure 1).

Figura 1. Tratamiento para LEG al momento de la HP



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

PDN: prednisona. AZA: azatioprina. CYC: ciclofosfamida. CLQ: cloroquina. Tx: tratamiento.

* Dosis media de PDN: 40.7 ± 27.4 (5 - 100 mg/día).

Los síntomas más frecuentes fueron disnea en 97 % de los pacientes y tos en el 75 %. Seis de los pacientes con tos tuvieron esputo hialino, 5 con esputo purulento y 16 con esputo sanguinolento. La tos estaba presente desde 3 a 6 días antes en 10 casos. La hemoptisis como manifestación inicial y motivo de la consulta estuvo presente en el 30 % de los pacientes; se presentó después de la hospitalización en el 22 % de los casos. Cuarenta y seis por ciento de los pacientes tuvieron fiebre desde 2 semanas previas a la HP, mientras que solo en 7 pacientes estuvo presente entre 2 y 6 días previos a la HP; en el resto de los casos, la fiebre apareció 24 horas antes de la hospitalización. La mayoría de pacientes tuvieron taquipnea y taquicardia al momento de su ingreso al hospital (92 %).

Se documentó hipoxemia ($\text{PaO}_2 < 60$ mm/Hg) en 89 % de los pacientes y todos tuvieron una disminución de la hemoglobina de al menos 2 gr/dl (media 3.18 ± 0.65 , rango 2-4 gr/dl),

mientras que el 46 % tuvo leucocitosis ($>10\ 000/\mu\text{l}$), 35 % tuvo trombocitopenia menor de $100\ 000/\mu\text{l}$, pero solo un caso con trombocitopenia grave (menor de $20\ 000/\mu\text{l}$). Un caso también presentó Coombs positivo por anemia hemolítica autoinmune. Al momento del diagnóstico de la HP el 63% de los pacientes tuvieron hipocomplementemia y el 59% tuvieron títulos altos de Ac anti DNA de doble cadena.

El patrón en la radiografía de tórax que con más frecuencia observamos fue alveolar en el 46%, intersticial en el 27% y mixto (alveolointersticial) en 19%. En solo 3 casos, se observó un infiltrado focal el cual cambio a un infiltrado difuso, bilateral, típico a las 24 hrs. Se realizó una tomografía computarizada pulmonar en 15 pacientes, encontrando un patrón alveolointersticial en 14.

Se realizó broncoscopia en 37 % de los casos y biopsia pulmonar en 38 %. En todos los casos hubo confirmación de hemorragia pulmonar ya sea microscópicamente (en el caso de broncoscopia) o con el hallazgo de macrófagos cargados con hemosiderina en la biopsia pulmonar o el lavado broncoalveolar.

Se realizó análisis de esputo en 81 % de los casos. El estudio fue negativo para microorganismos en el 66%. En los casos restantes, 9 fueron positivos para bacterias (24 %) y uno para hongos (3 %).

Respecto al tratamiento otorgado, treinta y dos pacientes (87%) requirieron estancia en la unidad de terapia intensiva dado su gravedad, con una estancia promedio en esta unidad de 24.3 ± 25.4 días. Utilizaron ventilación mecánica en 29 casos (78%), permanecieron un promedio de 9.6 ± 11 días con apoyo ventilatorio. Se realizó traqueostomía en 4 pacientes (11 %). Cuatro pacientes no recibieron ningún tipo de terapéutica diferente del apoyo de soporte, debido a que murieron de manera temprana después de su ingreso al hospital.

Recibieron bolos de metilprednisolona 30 pacientes (81%) con una dosis promedio de 2.6 ± 1.6 gr. Se administró ciclofosfamida IV a 10 pacientes (27%), con una dosis promedio de 300 ± 519 mg. Cuatro pacientes recibieron azatioprina oral en dosis entre 50 y 100 mg/día. Un paciente recibió gammaglobulina intravenosa. Con respecto al tratamiento antibiótico, 26 pacientes (68 %) recibieron antimicrobianos, 8 pacientes recibieron antimicóticos (22 %), y recibió terapia antiviral o antituberculosa un paciente para cada uno (3 %) respectivamente.

Hubo una alta frecuencia de complicaciones (ver tabla 4), principalmente infecciosas. Treinta

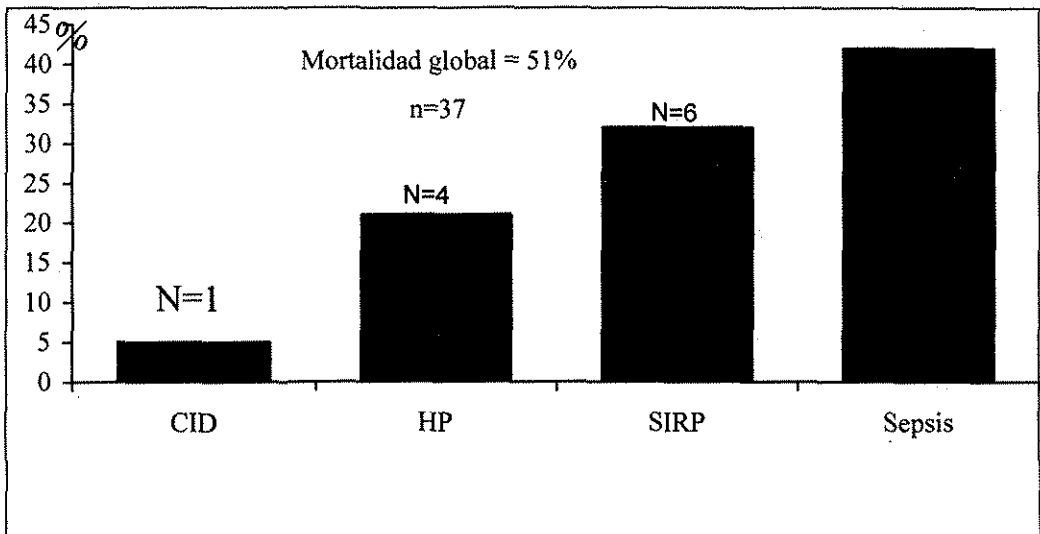
y ocho por ciento de los pacientes desarrollaron una infección durante su hospitalización, los gérmenes que con mayor frecuencia se reportaron fueron: *Pseudomona aeruginosa* (4 casos), *Escherichia coli* (2 casos), *Staphylococcus aureus* (2 casos) y hubo un caso con infección por *Klebsiella pneumoniae*. Los 2 casos con infecciones virales se debieron a *citomegalovirus* (CMV) y a infección por *Herpes zoster* diseminado, respectivamente. Todas las infecciones por hongos fueron debidas a *Cándida albicans*. El sitio principal de infección fue a nivel pulmonar en 11 casos. Otras complicaciones tales como sepsis (acorde a la definición de sepsis)³², SIRPA (definida por *the American European Consensus Conference on ARDS*)³³, sangrado pulmonar recurrente, sangrado gastrointestinal y coagulación intravascular diseminada (CID), son referidas en la tabla 4.

Tabla 4
Complicaciones asociadas a hemorragia pulmonar

Tipo de complicación	N	Porcentaje
Infecciones	14	38
Bacteriana	9	24
Micótica	4	11
Viral	2	5
Neumonía	11	30
Sepsis	8	22
SIRPA	7	19
Sangrado de Tubo Digestivo Alto	5	14
CID	3	8

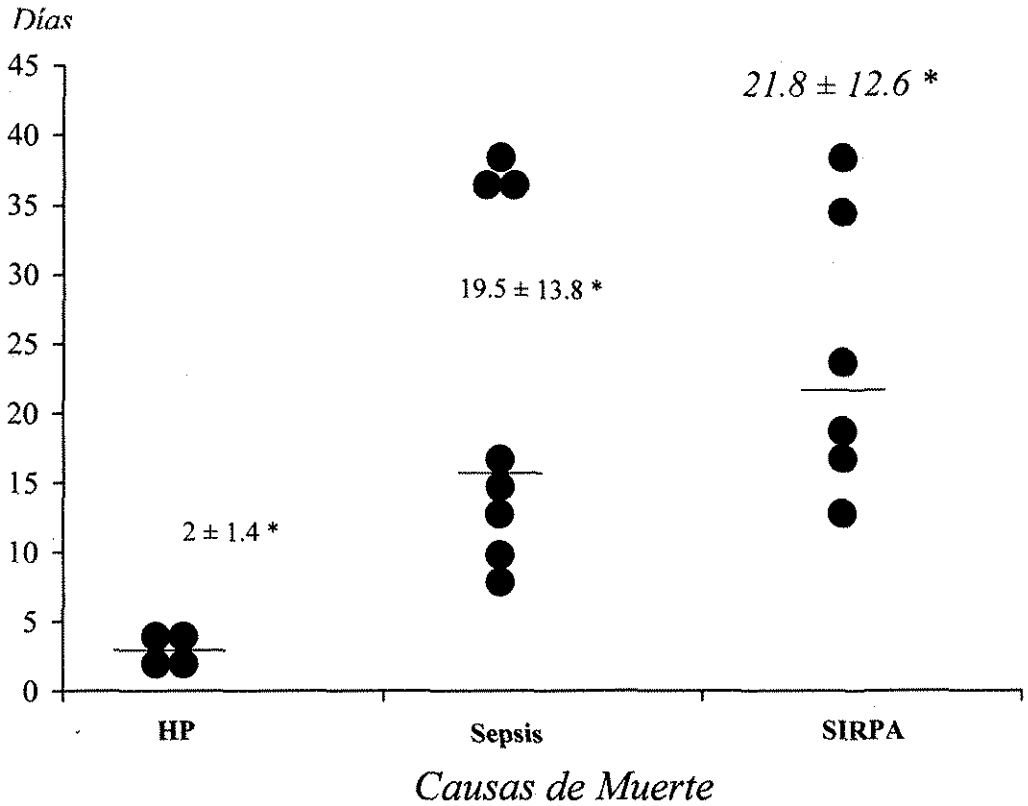
Hubo 19 muertes (51 %). Las principales causas de muerte fueron: HP masiva en 4 casos, sepsis en 8 casos, SIRPA en 6 casos y una muerte debida a CID (figura 2). Se observó una curva bimodal de mortalidad (ver figura 3). El primer pico ocurrió a los 2 ± 1.4 días después que los síntomas iniciaron y se debieron a 4 muertes relacionadas a HP masiva. El segundo pico se debió a complicaciones como sepsis y SIRPA. En el segundo pico las muertes ocurrieron 19.5 ± 13.85 días después del ingreso para los casos de sepsis y 21.83 ± 12.63 días para los pacientes que murieron de SIRPA.

Figura 2. Causas de Muerte



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Figura 3 Tiempo y Causas de Muerte



* Media \pm DE.

De un total de 387 variables estudiadas, nosotros encontramos que aquellas altamente asociadas a muerte en este grupo fueron: intubación orotraqueal y necesidad de ventilación mecánica con muerte de 10 de 19 pacientes intubados vs 0 de 8 que no utilizaron ventilación mecánica de soporte (RM 15.2, IC 95% 2-201, $p = 0.001$). Aquellos que desarrollaron SIRPA murieron 6 de 8 pacientes vs 12 de 29 de aquellos que no lo presentaron (RM 9.9, IC 95% 1.8-91, $p=0.009$) y finalmente el desarrollo de sepsis, 8 de 12 pacientes murieron vs 12 de 30 pacientes que no lo desarrollaron (RM 12.5, IC 95% 6.2-102, $p = 0.008$). El hallazgo de cultivo positivo de esputo se asoció con muerte de 8 de 10 pacientes vs 7 de 20 con cultivo

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

negativo (RM 7.4, IC 95% 1.3-45, p=0.05).

Los factores protectores fueron: la presencia de insuficiencia renal crónica terminal (IRCT) de quienes murió 1 de 7 pacientes vs 18 de 30 sin falla renal (RM 0.111, IC 95% 0.12-0.82, p=0.05). La recurrencia de HP de quienes murieron 1 de 7 pacientes vs 12 de 18 pacientes sin recurrencia (RM 0.111, IC 95% 0.12-1.0). Ver tabla 5.

Finalmente, la intensidad del tratamiento y el grado de actividad medido por la escala de SLEDAI no tuvieron asociación con mortalidad.

Tabla 5
Factores de Riesgo Asociados a Mortalidad

	Vivos * n = 18 (%)	Muertos * n = 19 (%)	RM	IC 95%	p
Ventilación Mecánica	10 (55)	19 (100)	15.2	2 - 201	0.001
Sepsis	0 (0)	8 (42)	12.5	6.2 - 102	0.008
SIRPA	1 (5)	6 (32)	9.9	1.8 - 91	0.042
Cultivo de esputo positivo	2 (11)	8 (42)	7.4	1.3 - 45	0.050
IRCT	6 (33)	0 (0)	0.11	0.11 - 0.12	0.050

Se corroboró que la presencia de fiebre denotaba infección, ya que aquellos que la presentaron desarrollaron una infección demostrable en 11 de 15 casos vs 4 de 20 sin fiebre (RM de 7.3, IC 95% 1.1-50, p = 0.025).

Mediante análisis de regresión logística no condicional con sepsis y SIRPA (variables con una fuerte asociación con mortalidad), observamos que esas variables conservaron su asociación después de este análisis (RM 23.39, IC 95% 18-60, p=0.0073 para sepsis y RM 13.4, IC 95% 4-75, p=0.03). La significancia de este modelo fue < 0.001, con una $r^2 = 0.520$ y una bondad del ajuste de H & L de 0.99.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

VIII DISCUSIÓN

La HP es una manifestación poco frecuente de LEG, con mortalidad mayor del 50%. Basados en la presencia de complejos inmunes en la pared capilar pulmonar, se ha postulado que el tratamiento de elección debe ser altas dosis de esteroides²⁰. A pesar de la evidencia histológica, la medida terapéutica propuesta no ha modificado la mortalidad de los pacientes con LEG y HP^{20,21,26,27}.

En este estudio retrospectivo nosotros observamos dos características en los pacientes con LEG y HP. Primero: los sujetos que presentaron HP tienen un índice de actividad del LEG alto (mediante la escala del SLEDAI de 17 puntos). Segundo: su esquema de tratamiento suele incluir altas dosis de esteroides e inmunosupresores, a pesar de lo cual se presenta la HP. Ambas características denotan un alto riesgo para el desarrollo de complicaciones, especialmente infecciosas, asociadas a una prolongada estancia intrahospitalaria. Por otro lado, a pesar de que estos pacientes reciben una terapia inmunosupresora agresiva por el grado elevado de actividad del LEG, incluso con bolos de metilprednisolona y/o ciclofosfamida, esto no ha logrado disminuir su letalidad. Si bien, los principales factores asociados a mortalidad no es precisamente el grado de actividad de LEG sino las complicaciones como sepsis y SIRPA.

Como pudo observarse en la gráfica, la mortalidad tuvo un comportamiento bimodal, con el primer pico muy cercano a la fecha de ingreso y esto debido a que la HP suele ser muy masiva (con choque hipovolémico, falla respiratoria aguda irreversible) en algunos pacientes y/o hay un gran retraso en acudir a un centro hospitalario lo que hace casi imposible poder instalar una adecuada terapéutica. Además, poco se puede hacer para disminuir la mortalidad en este subgrupo de pacientes, ya que no depende de la atención hospitalaria. Sin embargo, el segundo grupo cuya mortalidad es tardía y por complicaciones infecciosas o por SIRPA, pudiera disminuirse su mortalidad si establecemos medidas de detección temprana de estas complicaciones o incluso iniciar antibióticos profilácticos aún sin datos claros de infección, en pacientes seleccionados. Además de no retrasar el uso de antibióticos es aquellos con presencia de fiebre que se demostró, correlaciona con la presencia de infección.

Es bien conocido que los pacientes con LEG está en riesgo de desarrollar infecciones, en parte debido a defectos en la fagocitosis, la actividad de LEG *per se* y por supuesto, debido al uso de inmunosupresores³⁴.

Los pacientes con LEG y HP desarrollan una insuficiencia respiratoria que frecuentemente amerita manejo invasivo con intubación orotraqueal y ventilación mecánica, que son los factores de riesgo principales para desarrollo de infecciones y como se demostró en este estudio, son factores ligados a una mayor mortalidad. Esto ha sido demostrado ya en otros estudios²¹. Cabe señalar que nosotros no encontramos una relación directa entre el uso de inmunosupresión intensa y el desarrollo de infecciones, que va en contra de que estos pacientes son más susceptibles al desarrollo de infecciones.

En estudios previos de LEG y HP, el rol de las infecciones ha sido infraestimado, debido en parte al hecho de que la presencia de infecciones ha sido considerado tradicionalmente un criterio de exclusión al definir HP asociada a LEG^{26,35}. A pesar de esto, en la mayoría de reportes previos, las infecciones juegan un rol importante en la morbilidad y mortalidad de estos pacientes. Mintz *et al*³⁶, describió 7 pacientes con HP, de quienes 4 tenían evidencia de infección (bacteriana, micótica y micobacteriana). Como ellos, nosotros observamos que nuestros pacientes tenían actividad de la enfermedad (LEG) y recibían altas dosis de esteroides e inmunosupresores, aunque no se demostró asociación clara entre la intensidad de la inmunosupresión y desarrollo de infecciones. Matthay³⁵ y Eagen³⁷ encontraron un caso en el cual la muerte se asoció con infección. En el estudio de Schwab *et al*², los pacientes con infecciones se excluyeron y uno de los 8 pacientes que describieron murió de sepsis. Carette *et al*³⁸ fueron los primeros en señalar la importancia de las infecciones en pacientes con síntomas pulmonares graves; ellos describieron 6 casos, 4 de ellos con infecciones (uno murió por candidemia y otro debido a infección diseminada por CMV. Esos autores concluyen que la búsqueda dirigida de focos infecciosos ocultos es de vital importancia en el manejo de estos pacientes. Zamora *et al*²¹, recientemente describió 19 casos en quienes la prevalencia de infecciones fue alta; al igual que nosotros, él señala 2 periodos críticos durante la evolución de la enfermedad, uno inicial donde también encontró sobreinfección lo que llevó a la conclusión de que la infección favorecía la aparición de la HP y un Segundo periodo donde las infecciones

fueron complicaciones debidas a germen intrahospitalarios como *E. coli*, *staphylococcus* meticilino resistente y un caso de reactivación de una infección pulmonar por *Aspergillus*. Sus resultados son semejantes a los nuestros en el sentido de señalar como factores de riesgo para mortalidad el uso de ventilación mecánica y el desarrollo de infecciones.

Es necesario enfatizar que la intensidad de la inmunosupresión por si sola, no tiene ningún impacto en la sobrevida de nuestros pacientes. En este sentido Ming Fei Liu²⁶ encontraron resultados semejantes en una cohorte de pacientes en Taiwán. En este grupo, todos los pacientes con HP estaban recibiendo prednisona a dosis mayores de 60 mg/día, 6 casos estaban recibiendo bolos de metilprednisolona como tratamiento para nefropatía lúpica.

En nuestro grupo de pacientes encontramos que 7 tenían IRCT cuya presencia se ha postulado como un factor asociado a remisión del LEG³⁹, lo cual no sucedió en este grupo. Cabe señalar que ninguno de estos pacientes tenían síndrome urémico, sobrecarga hídrica o insuficiencia cardiaca congestiva.

IX CONCLUSIONES

Una de las principales contribuciones de este estudio es la clara observación de que la principal causa de muerte en pacientes con LEG y HP es la presencia de infecciones. En este contexto y acorde a las curvas de mortalidad observadas, las intervenciones terapéuticas encaminadas a evitar las complicaciones tardías como sepsis y SIRPA parecen ser una de las vías viables para atenuar la mortalidad en estos pacientes. Esta intervención debiera ser a través de una intensa búsqueda de infecciones durante su estancia intrahospitalaria mediante cultivos y estudios serológicos aún sin la presencia de fiebre u otros síntomas que sugieran la presencia de infección. Pensamos que al momento actual, el uso de antibióticos profilácticos, si bien aún no está justificado en estos pacientes, debería instituirse como en otras múltiples circunstancias donde se hace de manera rutinaria (ejemplo el uso en cirugía, en pancreatitis grave, etc.)⁴⁰, claro está, que la selección de antibióticos deberá basarse en los gérmenes de mayor Prevalencia en cada hospital. Este punto requiere ser reforzado por estudios prospectivos.

fueron complicaciones debidas a germen intrahospitalarios como *E. coli*, *staphylococcus* meticilino resistente y un caso de reactivación de una infección pulmonar por *Aspergillus*. Sus resultados son semejantes a los nuestros en el sentido de señalar como factores de riesgo para mortalidad el uso de ventilación mecánica y el desarrollo de infecciones.

Es necesario enfatizar que la intensidad de la inmunosupresión por si sola, no tiene ningún impacto en la sobrevida de nuestros pacientes. En este sentido Ming Fei Liu²⁶ encontraron resultados semejantes en una cohorte de pacientes en Taiwán. En este grupo, todos los pacientes con HP estaban recibiendo prednisona a dosis mayores de 60 mg/día, 6 casos estaban recibiendo bolos de metilprednisolona como tratamiento para nefropatía lúpica.

En nuestro grupo de pacientes encontramos que 7 tenían IRCT cuya presencia se ha postulado como un factor asociado a remisión del LEG³⁹, lo cual no sucedió en este grupo. Cabe señalar que ninguno de estos pacientes tenían síndrome urémico, sobrecarga hídrica o insuficiencia cardiaca congestiva.

IX CONCLUSIONES

Una de las principales contribuciones de este estudio es la clara observación de que la principal causa de muerte en pacientes con LEG y HP es la presencia de infecciones. En este contexto y acorde a las curvas de mortalidad observadas, las intervenciones terapéuticas encaminadas a evitar las complicaciones tardías como sepsis y SIRPA parecen ser una de las vías viables para atenuar la mortalidad en estos pacientes. Esta intervención debiera ser a través de una intensa búsqueda de infecciones durante su estancia intrahospitalaria mediante cultivos y estudios serológicos aún sin la presencia de fiebre u otros síntomas que sugieran la presencia de infección. Pensamos que al momento actual, el uso de antibióticos profilácticos, si bien aún no está justificado en estos pacientes, debería instituirse como en otras múltiples circunstancias donde se hace de manera rutinaria (ejemplo el uso en cirugía, en pancreatitis grave, etc.)⁴⁰, claro está, que la selección de antibióticos deberá basarse en los gérmenes de mayor Prevalencia en cada hospital. Este punto requiere ser reforzado por estudios prospectivos.

X BIBLIOGRAFÍA

-
- ¹Green R, Ruoss S, Kraft S, Berry G, Raffin T. Pulmonary capillaritis and alveolar hemorrhage. Update on diagnosis and management. *Chest* 1996; 110: 1305-16.
- ²Schwab EP, Schumacher HR, Freundiich B, Callegari PE. Pulmonary alveolar hemorrhage in systemic lupus erythematosus. *Semin-Arthritis-Rheum* 1993; 23: 8-15.
- ³Crausman RS, Achenbach GA, Pluss WT, O'Brien RF, Jennings CA. Pulmonary capillaritis and alveolar hemorrhage associated with the antiphospholipid antibody syndrome. *J-Rheumatol* 1995; 22: 554-6.
- ⁴Parfrey PS, Hutchinson TA, Jothy S, Cramer BC, Martin J, Hanley JA et al. The spectrum of diseases associated with necrotizing glomerulonephritis and its prognosis. *Am J Kidney Dis* 1985; 6: 387-96.
- ⁵James LW, Davies SF, Hoidal JR. Alveolar Hemorrhage syndromes: Diffuse microvascular lung hemorrhage in immune and idiopathic disorders. *Medicine* 1984; 63: 343-59.
- ⁶Trenkwalder P, Eisenlohr H, Prectel K, Lydtin H. Three cases of malignant neoplasm, pneumonitis, and pancytopenia during treatment with low-dose methotrexate. *Clin Investig* 1992; 70: 951-5.
- ⁷Dombret H, Sutton L, Duarte M, Daniel MT, Leblond V, Castaigne S et al. Combined therapy with all-trans-retinoic acid and high-dose chemotherapy in patients with hyperleukocytic acute promyelocytic leukemia and severe visceral hemorrhage. *Leukemia* 1992; 6: 1237-42.
- ⁸Setoyama M, Fukumaru S, Takasaki T, Yoshida H, Kanzaki T. SLE with death from acute massive pulmonary hemorrhage caused by disseminated strongyloidiasis. *Scand J Rheumatol* 1997; 26: 389-91.
- ⁹Elsner HA, Duhrsen U, Hollwitz B, Kaulfers PM, Hossfeld DK. Fatal pulmonary hemorrhage in patients with acute leukemia and fulminant pneumonia caused by *Stenotrophomonas maltophilia*. *Ann Hematol* 1997; 74: 155-61.
- ¹⁰Nevo S, Swan V, Enger C, Wojno KJ, Bitton R, Shabooti M et al. Acute bleeding after bone marrow transplantation (BMT)- incidence and effect on survival. A quantitative analysis in 1,402 patients. *Blood* 1998; 91: 1469-77.

-
- ¹¹Saka H, Ito T, Ito M, Watanabe A, Shimokata K. Diffuse pulmonary alveolar hemorrhage in acute promyelocytic leukemia. *Intern Med* 1992; 31: 457-8.
- ¹²Ebi N, Yamamoto H, Sakai J, Sugahara K, Arimura H, Nakanishi K. Angiosarcoma of the heart presenting as fatal pulmonary hemorrhage. *Intern med* 1997; 36: 191-3.
- ¹³ Seiden MV, Elias A, Ayash L, Hunt M, Eder JP, Schnipper LE et al. Pulmonary toxicity associated with high dose chemotherapy in the treatment of solid tumors with autologous marrow transplant: an analysis of four chemotherapy regimens. *Bone Marrow Transplant* 1992; 10: 57-63.
- ¹⁴Brandt RR, Dunn WF, Ory SJ. Dextran 70 embolization. Another cause of pulmonary hemorrhage, coagulopathy, and rhabdomyolysis. *Chest* 1993; 104: 631-3.
- ¹⁵Gopalakrishnan D, Tioran T, Emanuel C, Clark VL. Diffuse pulmonary hemorrhage complicating thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *Clin cardiol* 1997; 20: 298-300.
- ¹⁶Shelhamer JH, Toews GB, Masur H, Suffredini AF, Pizzo PA, Walsh TJ et al. NIH conference. Respiratory disease in the immunosuppressed patient. *Ann Int Med* 1992; 117:415-31.
- ¹⁷Orens JB, Martinez F, Lynch JP. Pleuropulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am* 1994; 20: 159-89.
- ¹⁸Pines A, Kaplinsky N, Olchovsky D, Rozenman J, Frankl O. Pleuro-pulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus: clinical features of its subgroups. Prognosis and therapeutic implications. *Chest* 1985; 88: 129-35.
- ¹⁹Abud-Mendoza C, Díaz-Jouanen E, Alarcón-Segovia D. Fatal pulmonary hemorrhage in systemic lupus erythematosus. Occurrence without hemoptysis. *J Rheumatol* 1985;12:558-61.
- ²⁰Barile LA, Jara LJ, Medina F, Garcia JL, Miranda JM. Pulmonary hemorrhage in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 1997; 6: 445-8.
- ²¹Zamora R, Laird M, Tuder R, Schawarz M. Diffuse alveolar hemorrhage and systemic lupus erythematosus. Clinical presentation, histology, survival and outcome. *Medicine* 1997;73:192-202.
- ²²Churg A, Franklin W, Kwok L, Chan KL, Kopp E, Carrington B. Pulmonary hemorrhage

and immune-complex deposition in the lung. Complications in a patient with systemic lupus erythematosus. *Arch Pathol Lab Med* 1980; 104: 388-91.

²³Eagen JW, Roberts JL, Schwartz MM, Lewis J. The composition of pulmonary immune deposits in systemic lupus erythematosus. *Clin Immunol Immunopathol* 1979; 12: 204-19.

²⁴Desnoyers MR, Bernstein S, Cooper AG, Kopelman RI. Pulmonary hemorrhage in lupus erythematosus without evidence of an immunologic cause. *Arch Intern Med* 1984; 144: 1398-400.

²⁵Castañeda S, Herrero-Beaumont G, Aguado JM. Pulmonary hemorrhage in lupus erythematosus without evidence of an immunologic cause. *Arch Intern Med* 1985; 145:2128-9.

²⁶Ming-Fei L, Jiann-Hsiung L, Tien-Hsinng W, Yu-Yun L. Clinical experience of 13 cases with severe pulmonary hemorrhage in systemic lupus erythematosus with active nephritis. *Scand J Rheumatol* 1998; 27: 291-5.

²⁷Koh WH, Thumboo J, Boey ML. Pulmonary haemorrhage in Oriental patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 1997; 6: 713-6.

²⁸Osler W. On the visceral manifestations of the erythema group of skin disease. *Am J Med Sci* 1904; 127: 1-8.

²⁹Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, McShane DJ, Rothfield NF et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982; 25: 1271-7.

³⁰Bombardier C, Gladman D, Urowitz M, Caron D, Chang C. Derivation of the SLEDAI. A disease activity index for lupus patients. *Arthritis Rheum* 1992;35:630-640.

³¹Gladman D, Ginzler E, Goldsmith, Fortin P, Liang M, Urowitz M, et al. The development and initial validation of the systemic lupus international collaborating clinics /American College of Rheumatology Damage Index for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheum* 1996;39:363-369.

³²Bernard GR. Sepsis trials. Intersection of investigation, regulation, funding and practice. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:4-10.

³³Bernard GR, Artigas A, Brigham KL. The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am J*

Respir Crit Care Med 1994;149:818-24.

³⁴ Petri M. Infection in systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am* 1998; 24:423-56.

³⁵ Matthay RA, Schwarz MI, Petty TL, Stanford R, Gupta R, Sahn S, et al. pulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus: review of twelve cases of acute lupus pneumonitis. *Medicine* 1975;54:397-409.

³⁶ Mintz G, Galindo LF, Fernández-Diez J, Jimenez J, Robles-Saavedra E, Enriquez-Casillas R. Acute massive pulmonary hemorrhage in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1978;5:39-50.

³⁷ Eagen JW, Memoli VA, Roberts JL, Matthew G, Schwartz M, Lewis E. pulmonary hemorrhage in systemic lupus erythematosus. *Medicine* 1978;57:545-60.

³⁸ Carette S, Macher AM, Nussbaum A, Plotz P. Severe, acute pulmonary disease in patients with systemic lupus erythematosus: ten years of experience at the National Institutes of Health. *Semin Arthritis Rheum* 1984;14:52-9.

³⁹ Stone JH. End-stage renal disease in lupus: disease activity, dialysis, and the outcome. *Lupus* 1998;7:654-9.

⁴⁰ Runzi M, Laver P. Nonsurgical management of acute pancreatitis. Use of antibiotics. *Surg Clin North Am* 1999;79:759-65.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ANEXOS

FORMATO DE CAPTURA DE INFORMACIÓN

**INSTITUTO NACIONAL DE LA NUTRICION SALVADOR ZUBIRAN
DEPARTAMENTO DE INMUNOLOGIA Y REUMATOLOGIA
HEMORRAGIA PULMONAR EN PACIENTES CON LEG**

FICHA DE IDENTIFICACION

Nombre

apellido paterno	apellido materno	nombres)
------------------	------------------	----------

Domicilio

calle	Nº ext	Nº int	Col	Deleg o Mpio
Ciudad o Pueblo	Código postal		Teléfono	

Nº registro

Clave	Sexo	1.-Femenino	2.-Masculino
-------	------	-------------	--------------

Peso (Kg)

Talla (cm)

Fecha de nacimiento

dia	mes	año
-----	-----	-----

Edad

años

Fecha de ingreso al INNSZ

dia	mes	año
-----	-----	-----

Edad

años

Fecha 1er síntoma LEG

dia	mes	año
-----	-----	-----

Edad

años

Fecha del Diagnóstico LEG

Día	mes	año
-----	-----	-----

Edad

años

Fecha de última consulta

Día	mes	año
-----	-----	-----

Edad

años

Estado actual

1.- vivo	2.- muerto	3.- perdió su seguimiento
----------	------------	---------------------------

Estado civil

1.- soltero	2.-casado	3.- divorciado	4.- unión libre	5.- viudo
-------------	-----------	----------------	-----------------	-----------

Religión.

1.- ateo	2.- católico	3.- protestante	4.- cristiano	5.- Judío	6.- Testigo Jehova	7.- Otra
----------	--------------	-----------------	---------------	-----------	--------------------	----------

Escolaridad

Número de años.

Ocupación

--

PERSONALES NO PATOLOGICOS

Historia de Exposición a neumatóxicos

0.- ninguna	1.- solventes orgánico	2.- silicón	3.- carbón	4.- asbesto	5.- humo de leña	6.- otros
-------------	------------------------	-------------	------------	-------------	------------------	-----------

Historia de tabaquismo

0.- no	1.- activo	2.- pasivo
--------	------------	------------

Tabaquismo activo actual

0.- no	1.- sí
--------	--------

Número de cajetillas/año

Número de cigarrillos/día % 20	Tiempo total (meses)
--------------------------------	----------------------

PERSONALES PATOLOGICOS

1.- DIABETES MELITUS

0.- no	1.- sí	Tiempo de evolución (meses)
--------	--------	-----------------------------

2.- HIPERTENSION ARTERIAL.

0.- no	1.- sí	Tiempo de evolución (meses)
--------	--------	-----------------------------

3.- INSUFICIENCIA RENAL CRONICA.

0.- no	1.- sí	Tiempo de evolución (meses)
--------	--------	-----------------------------

4.- INSUFICIENCIA CARDIACA

0.- no	1.- sí	Tiempo de evolución (meses)
--------	--------	-----------------------------

5.- INSUFICIENCIA HEPATICA.

0.- no	1.- sí	Tiempo de evolución (meses)
--------	--------	-----------------------------

6.- NEUMOPATIA CRONICA.

0.- no	1.- sí	Tiempo de evolución (meses)
--------	--------	-----------------------------

7.- DISTIROIDISMO.

0.- no	1.- sí	Tiempo de evolución (meses)
--------	--------	-----------------------------

8.- OTROS

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

CRITERIOS DE CLASIFICACION DE LEG-ACR

Al momento de la Hemorragia pulmonar.

1. - Eritema malar 1=si 0=no
Eritema plano o elevado, sobre las eminencias malares, respetando el surco nasogeniano
2. - Lupus discoide 1=si 0=no
Parches eritematosos elevados con hiperqueratosis y cicatriz atrófica.
3. - Fotosensibilidad 1=si 0=no
Eritema cutáneo, como resultado de exposición solar. Por historia o al examen físico.
4. - Ulceras orales 1=si 0=no
Ulcera oral o nasofaríngea, habitualmente no dolorosa, observada por el médico
5. - Artritis 1=si 0=no
Artritis no erosiva de 2 o mas articulaciones periféricas. Dolor, edema o derrame.
6. - Serositis 1=si 0=no
Pleuritis: Dolor tipo pleurítico, frote o derrame pleural o Pericarditis: Evidencia clínica, EKG o ECO
7. - Renal 1=si 0=no
proteinuria > 0.5gr/día (3+ EGO) o cilindros (eritrocitos, granulares, tubulares o mixtos)
8. - Neurológico 1=si 0=no
Convulsiones o Psicosis (en ausencia alteraciones metabólicas, uremia, drogas, etc)
9. - Hematológico 1=si 0=no
Anemia hemolítica, leucopenia (<4000), linfopenia (<1500) o plaquetopenia (<100.00)
10. - Inmunológico 1=si 0=no
Células LE +, antiDNA nativo, antiSm o VDRL falso positivo.
11. - Antinucleares 1=si 0=no
Títulos anormales (1.80 o >) por inmunofluorescencia, en ausencia de ingestas de drogas inductoras de lupus.

No de criterios

TRATAMIENTO

Al momento de la hemorragia

PREDNISONA	<input type="checkbox"/> 1=si <input type="checkbox"/> 0=no	Indicación _____
Dosis actual	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> (mg/día)	
Esquema	<input type="checkbox"/> 0.-monodosis 1.- dividida 2.- días alternos	
Dosis acumulada	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> (mg)	
Tiempo total	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> meses	
DEFLAZACORT	<input type="checkbox"/> 1=si <input type="checkbox"/> 0=no	Indicación _____
Dosis actual	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> (mg/día)	
Esquema	<input type="checkbox"/> 0.-monodosis 1.- dividida 2.- días alternos	
Dosis acumulada	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> (mg)	
Tiempo total	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> meses	
METILPREDNISOLONA	<input type="checkbox"/> 1=si <input type="checkbox"/> 0=no	Indicación _____
Dosis actual	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> (mg/día)	
Dosis acumulada	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> (mg)	
CICLOFOSFAMIDA	<input type="checkbox"/> 1=si <input type="checkbox"/> 0=no	Indicación _____
Dosis actual	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> (mg/día)	
Vía administración	<input type="checkbox"/> 0.- oral <input type="checkbox"/> 1.- IV	
Dosis acumulada	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> (mg)	
Regimen	<input type="checkbox"/> 0.- oral 1.- IV 2.- ambos	
Tiempo total	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> meses	
AZATIOPRINA	<input type="checkbox"/> 1=si <input type="checkbox"/> 0=no	Indicación _____
Dosis actual	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> (mg/día)	
Esquema	<input type="checkbox"/> 0.-monodosis 1.- dividida	
Dosis acumulada	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> (mg)	
Tiempo total	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> meses	

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

METOTREXATE

Dosis actual (mg/semana)
Esquema 0.-monodosis 1.-dividida
Dosis acumulada (mg)
Tiempo total meses

Indicación | _____ |

CICLOSPORINA

Dosis actual (mg/día)
Esquema 0.-monodosis 1.-dividida
Dosis acumulada (mg)
Tiempo total meses

Indicación | _____ |

CLOROQUINA

Dosis actual (mg/día)
Esquema 0.-monodosis 1.-dividida
Dosis acumulada (mg)
Tiempo total meses

Indicación | _____ |

HIDROXICLOROQUINA

Dosis actual (mg/día)
Esquema 0.-monodosis 1.-dividida
Dosis acumulada (mg)
Tiempo total meses

Indicación | _____ |

ASPIRINA

Dosis actual (mg/día)
Esquema 0.-monodosis 1.-dividida
Dosis acumulada (mg)
Tiempo total meses

Indicación | _____ |

ACENOCUMARINA

Dosis actual (mg/día)
Esquema 0.-monodosis 1.-dividida
Dosis acumulada (mg)
Tiempo total meses

Indicación | _____ |

OTROS

Dosis actual (mg/día)
Esquema 0.-monodosis 1.-dividida
Especificar | _____ | Dosis acumulada (mg)

Indicación | _____ |

HEMORRAGIA PULMONAR

Fecha del primer síntoma
Día mes año
Fecha del diagnóstico
Día mes año
Fecha del inicio de tratamiento.
Día mes año
Fecha Ingreso
Día mes año
Fecha de de Egreso
Día mes año
Tiempo total de estancia hospitalaria días

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

SINTOMAS

- 1.- Fiebre 0.- No 1.- entre 38-39C / 2.- 39-40C / 3.- > 40 C.
- 2.- Cronología de la fiebre 0.- No 1.- > 2 sem. antes 2.- 1-2 sem. antes 3.- 1 sem antes 4.- 6-3 días antes. 5.- 48 hrs antes 6.- 24 hrs antes. 7.- simultáneamente. 8.- Durante su hospitalización.
- 3.- Disnea 0.- no 1.- Grandes esfuerzos 2.- medianos esfuerzos. 3.- Reposo 4.- Ortopnea.
- 4.- Cronología de la disnea 0.- No 1.- > 2 sem. antes 2.- 1-2 sem. antes 3.- 1 sem antes 4.- 6-3 días antes. 5.- 48 hrs antes 6.- 24 hrs antes. 7.- simultáneamente. 8.- Durante su hospitalización.
- 5.- Tos productiva. 0.- no 1.- hialina 2.- purulenta 3.- hemopteico.
- 6.- Cronología de la Tos 0.- No 1.- > 2 sem. antes 2.- 1-2 sem. antes 3.- 1 sem antes 4.- 6-3 días antes. 5.- 48 hrs antes 6.- 24 hrs antes. 7.- simultáneamente. 8.- Durante su hospitalización.
- 7.- Hemoptisis. 0.- no 1.- si
- 8.- Cronología de la hemopt 0.- No 1.- > 2 sem. antes 2.- 1-2 sem. antes 3.- 1 sem antes 4.- 6-3 días antes. 5.- 48 hrs antes 6.- 24 hrs antes. 7.- simultáneamente. 8.- Durante su hospitalización.
- 9.- Sitio de inicio 1.- Domicilio. 2.- Hospital

SIGNOS CLINICOS Y DE LABORATORIO

- 1.- Estertores. 0.- no 1.- alveolares 2.- bronquiales 3.- transmitidos 4.- mixtos.
- 2.- Taquicardia. 0.- no 1.- 100-110x' 2.- 111-120 x' 3.- 121-130 x' 4.- 131-140 x' 5.- > 140 x' FC
- 3.- Taquipnea 0.- no 1.- 20-30 2.- 30-40 3.- > 40 FR
- 4.- Hipoxemia 0.- no 1.- sat 80-90% 2.- 70-79% 3.- 60-69% 4.- < 60%. PaO2 satO2
- 5.- Disminución de la Hb. 0.- no 1.- dism. < 1gr 2.- 1-2 gr 3.- 2-3 gr 4.- > 3gr. Hb inicial Hb hemorragia
- 6.- Leucocitosis. 0.- no 1.- 10-15 000. 2.- 15-20 000 3.- > 20 000. Leucos al ingreso
- 7.- Plaquetopenia 0.- no 1.- 150-100 000 2.- 50-99 000 3.- < 20 000. Plaquetas al ingreso
- 8.- Prolongación TP 0.- no 1.- 3-6 seg 2.- > 7-10 seg 3.- > 10 seg. /
- 9.- Prolongación del TTP 0.- no 1.- 10-15 seg 2.- 16-20 seg 3.- > 20 seg /
- 10.- Anemia hemolítica 0.- no 1.- si
- 11.- STDA 1=si 0=no
- 12.- Metrorragia. 1=si 0=no
- 13.- Otra causa de ↓ Hb 1=si 0=no Especificar _____

ESTUDIOS DE GABINETE. Especificar la indicación del estudio.

- 1.- Rx Tórax. 0.- intersticial 1.- alveolar 2.- ambos 3.- neumonía de focos múltiples 4.- focal _____
- 2.- TAC Tórax 0.- intersticial 1.- alveolar 2.- ambos 3.- neumonía de focos múltiples _____
- 3.- Broncoscopia. 0.- no 1.- si _____
- 4.- Biopsia pulmonar. 0.- no 1.- si _____
- 5.- Análisis de esputo. 0.- negativo 1.- bacterias 2.- hongos 3.- protozoarios 4.- BAAR 5.- Otros _____

EVOLUCION

- 1.- Intubación orotraqueal. 0.- no 1.- si Número de días
- 2.- Ventilación mecánica 0.- no 1.- si Número de días
- 3.- Traqueostomía. 0.- no 1.- si Número de días
- 4.- Estancia en UCI. 0.- no 1.- si Número de días
- 5.- Infección. 0.- no 1.- bacterias 2.- hongos 3.- virus 4.- micobacterias.
- 6.- Resangrado 0.- no 1.- si Número de episodios.
- 7.- Remisión. 0.- no 1.- si
- 8.- SIRPA 0.- no 1.- si
- 9.- Neumonía. 0.- no 1.- si
- 10.- Sepsis. 0.- no 1.- si
- 11.- STDA. 0.- no 1.- si
- 12.- CID 0.- no 1.- si
- 13.- Otras 0.- no 1.- si Especificar _____
- 14.- Muerte. 0.- no 1.- si Fecha de defunción
- 15.- Causa de la Muerte 1.- Hemorragia masiva 2.- FOM 3.- SIRPA 4.- Sepsis 5.- Otras Especificar _____

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

MANEJO. Considerar el Tx utilizado 6 semanas después del episodio

0.- Sin tratamiento

0.- no 1.- si Especificar el motivo _____

1.- Esteroide.

0.- no 1.- si Dosis Total (mg) | | | | | | | Dosis equivalente en hidrocortisona (1)

Prednisona (4) Mepilprednisolona (5) Dexametasona (25)

2.- Bolos de MP.

0.- no 1.- si Dosis Total (mg) | | | | | | |

3.- CFM oral.

0.- no 1.- si Dosis Total (mg) | | | | | | |

4.- Bolos de CFM.

0.- no 1.- si Dosis Total (mg) | | | | | | |

5.- Azatioprina.

0.- no 1.- si Dosis Total (mg) | | | | | | |

6.- Inmunoglobulinas.

0.- no 1.- si Dosis Total (mg) | | | | | | |

7.- Plasmaferesis

0.- no 1 si Número de sesiones | | | |

7.- Antibiótico.

0.- no 1.- si Número | | | Días de tratamiento | | | | |

8.- Antimicóticos

0.- no 1.- si Número | | | Días de tratamiento | | | | |

9.- Antifímicos

0.- no 1.- si Número | | | Días de tratamiento | | | | |

10.- Antivirales

0.- no 1.- si Número | | | Días de tratamiento | | | | |

HALLAZGOS DE LA AUTOPSIA

OBSERVACIONES

**TESIS CON
 FALLA DE ORIGEN**

CALIFICACION DEL INDICE DE DAÑO: SLICC/ACR

Evaluar en su última consulta.

Daño: cambio no reversible, no asociado a inflamación activa, ocurriendo desde el inicio de LEG, confirmado por examen clínico y presente por al menos 6 meses (a menos que se señale lo contrario)

Ocular (en cada ojo por examen clínico)

presencia de catarata sí no p=1

daño en retina o atrofia óptica sí no p=1

Neuropsiquiátrico

alteración cognitiva sí no p=1

CC con Tx >6 meses sí no p=1

EVC (calif 2 si > 1) sí no p=1

neuropatía craneal o periférica (excluye óptica) sí no p=1

mielitis transversa sí no p=1

Renal

filtración glomerular <50% sí no p=1

proteinuria 3.5 g/24 h sí no p=1

IRC terminal (independiente de diálisis) sí no p=3

Pulmonar

HTApulmonar (crecím ventric d'er o soplo P2) sí no p=1

fibrosis pulmonar (físico y radiológico) sí no p=1

frote pulmonar (Rx) sí no p=1

fibrosis pleural (Rx) sí no p=1

infarto pulmonar (Rx) sí no p=1

Cardiovascular

angina o bypass coronario sí no p=1

IAM (calif 2 si > 1) sí no p=1

cardiomiopatía (disfunción ventricular) sí no p=1

enf valvular (soplo sistólico o diastólico >3/6) sí no p=1

pericarditis por >6 meses o pericardiectomía sí no p=1

Vascular periférico

claudicación >6 meses sí no p=1

pérdida de tejido menor (pulpejos) sí no p=1

pérdida de tejido (amputación)(calif 2 si > 1) sí no p=1

TVP, ulceración o estasis sí no p=1

Gastrointestinal

Infarto o Qx intest, bazo, hígado o vesícula (2 si > 1) sí no p=1

infarto mesentérico sí no p=1

peritonitis crónica sí no p=1

cualquier Qx Tdigestivo.A. sí no p=1

Músculo-esquelético

atrofia o debilidad muscular sí no p=1

artritis deformante o erosiva (excluye necrosis avascular) sí no p=1

osteoporosis con fx o colapso vertebral (excl necr avase) sí no p=1

necrosis avascular (calif 2 si > 1) sí no p=1

osteomielitis sí no p=1

Piel

alopecia crónica sí no p=1

ulceración extensa-panículo (excl piel cabelluda y pulpejos) sí no p=1

ulceración de piel (excl trombosis) por >6 mese sí no p=1

Insuficiencia gonadal prematura

Diabetes (independiente de tratamiento) sí no p=1

Malignidad (excl displasias) (calif 2 si > 1) sí no p=1

TOTAL

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

ESCALA DE MEDICION DE ACTIVIDAD DE LA ENFERMEDAD LEG(SLEDAI)

Evaluar al momento de la hemorragia pulmonar. Anotar los títulos de anti-DNA y complemento sérico

Valor	Puntaje SLEDAI	Variable	Definición
8		Convulsiones	De reciente inicio, se excluyen causas metabólicas, infecciosas o secundarias a fármacos.
8		Psicosis	Habilidad alterada para la función normal debido a alteraciones graves en la percepción de la realidad. Incluye ilusiones, alucinaciones, incoherencia, falla en asociación, falta de estructura en el contenido del pensamiento, pensamiento ilógico marcado, comportamiento bizarro, desorganizado o catatónico. Exclúyanse uremia y aquellas causadas por fármacos.
8		Síndrome orgánico cerebral	Función mental alterada con orientación, memoria u otra función intelectual afectada, con inicio rápido y características clínicas fluctuantes. Incluya obnubilación de la conciencia con capacidad reducida para enfocar el pensamiento, e incapacidad para sostener la atención en el medio, más al menos dos de las siguientes: trastorno en percepción, lenguaje incoherente, insomnio o letargo por la mañana, actividad psicomotriz aumentada o decaída. Excluya causas metabólicas, infecciosas o secundarias a fármacos.
8		Trastorno visual	Cambios en retina por LEG. Incluye cuerpos citoides, hemorragia retiniana, exudados serosos o hemorragias en la coroides o neuritis óptica. Excluya hipertensión, infección o cambios secundarios a fármacos.
8		Alteración en pares craneales	Neuropatía sensorial o motora de reciente inicio que afecta pares craneales.
8		Cefalea por LEG	Cefalea intensa, persistente; puede ser migrañosa, pero debe ser refractaria a analgésicos narcóticos.
8		EVC	De reciente inicio, descartar aterosclerosis.
8		Vasculitis	Ulceración, gangrena, nódulos dolorosos en dedos, infartos periungueales, hemorragias en astilla o demostración histopatológica o por arteriografía de vasculitis.
4		Artritis	Más de 2 articulaciones con dolor y signos de inflamación (hipersensibilidad, inflamación o derrame).
4		Miositis	Debilidad o dolor muscular proximal, asociado con CPK o aldolasa alta o cambios electromiográficos o histológicos de miositis.
4		Cilindruria	Cilindros granulosos o eritrocitarios.
4		Hematuria	> 5 eritrocitos en campo de alta resolución. Excluya infección o litiasis.
4		Proteinuria	> 0.5 gr/24 hrs. Inicio reciente o incremento de la ya conocida en > 0.5 gr/24 hrs.
4		Piuria	> 5 leucocitos en campo de alta resolución. Excluya infección
2		Nuevo rash	Nuevo inicio o recurrencia de un rash de tipo inflamatorio
2		Alopecia	Nuevo inicio o recurrencia de pérdida de cabello anormal, en parches o difusa
2		Úlceras en mucosas	Nuevo inicio o recurrencia de úlceras nasales u orales
2		Pleuresía	Dolor torácico pleurítico con frote o derrame pleural, o engrosamiento pleural.
2		Pericarditis	Dolor pericárdico con al menos uno de los siguientes: frote, derrame, o confirmación electro o ecocardiográfica.
2		Complemento bajo	Decremento en CH50, C3 o C4 por debajo del límite normal en el laboratorio de la institución.
2		DNA elevado	>25% de captación por Farr o por encima del valor normal de la prueba usada en el laboratorio de la institución.
1		Trombocitopenia	< 100,000 plaquetas
1		Leucopenia	< 3,000 leucocitos por mm ³ . Excluir efecto de fármacos
1		Fiebre	> 38°. Excluir infección
Puntaje total			

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

ESTUDIOS INMUNOLOGICOS Anotar los limites de normalidad.

ANA homogéneo.

<input type="checkbox"/> 1-Pos	<input type="checkbox"/> 0-Neg	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
		Título	día	mes	año	

ANA moteado.

<input type="checkbox"/> 1-Pos	<input type="checkbox"/> 0-Neg	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
		Título	día	mes	año	

ANA periférico

<input type="checkbox"/> 1-Pos	<input type="checkbox"/> 0-Neg	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
		Título	día	mes	año	

antiDNA (ELISA).

<input type="checkbox"/> 1-Pos	<input type="checkbox"/> 0-Neg	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
		Título	día	mes	año	

antiDNA (FARR)

<input type="checkbox"/> 1-Pos	<input type="checkbox"/> 0-Neg	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
		Título	día	mes	año	

antiDNA(Crithidia)

<input type="checkbox"/> 1-Pos	<input type="checkbox"/> 0-Neg	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
		Título	día	mes	año	

antiSm.

<input type="checkbox"/> 1-Pos	<input type="checkbox"/> 0-Neg	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
		Título	día	mes	año	

antiRo.

<input type="checkbox"/> 1-Pos	<input type="checkbox"/> 0-Neg	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
		Título	día	mes	año	

antiLa.

<input type="checkbox"/> 1-Pos	<input type="checkbox"/> 0-Neg	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
		Título	día	mes	año	

ACL IgG

<input type="checkbox"/> 1-Pos	<input type="checkbox"/> 0-Neg	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
		Título	día	mes	año	

ACL IgM

<input type="checkbox"/> 1-Pos	<input type="checkbox"/> 0-Neg	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
		Título	día	mes	año	

antiB2G1.

<input type="checkbox"/> 1-Pos	<input type="checkbox"/> 0-Neg	0.	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
			Título	día	mes	año	

antiRNP.

<input type="checkbox"/> 1-Pos	<input type="checkbox"/> 0-Neg	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
		Título	día	mes	año	

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN