



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
SECRETARÍA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA**

**TESIS
PARA OBTENER EL TÍTULO DE SUBESPECIALISTA EN NEUMOLOGÍA
PEDIÁTRICA**

**CARACTERÍSTICAS FUNCIONALES RESPIRATORIAS EN
PACIENTES CON HEMOSIDEROSIS PULMONAR DEL
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA, SERVICIO DE
NEUMOLOGÍA PEDIÁTRICA**

**PRESENTA:
DR. IVÁN GUILLERMO JIMÉNEZ DELGADO**

**TUTOR:
DR. GABRIEL GUTIÉRREZ MORALES
MÉDICO ADSCRITO DE NEUMOLOGÍA PEDIÁTRICA**

CIUDAD DE MÉXICO.2020.





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.

**CARACTERÍSTICAS FUNCIONALES RESPIRATORIAS EN
PACIENTES CON HEMOSIDEROSIS PULMONAR DEL
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA, SERVICIO DE
NEUMOLOGÍA PEDIÁTRICA**



**DR. JOSE W. REYNES MANZUR
DIRECTOR DE ENSEÑANZA**



**DR. MANUEL ENRIQUE FLORES LANDERO.
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO**



**DR. FRANCISCO CUEVAS SCHACHT
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE LA ESPECIALIDAD DE
NEUMOLOGÍA PEDIÁTRICA**



**TUTOR DE TESIS
DR. GABRIEL GUTIÉRREZ MORALES**

INDICE

1. MARCO TEÓRICO Y ANTECEDENTES.....	5
1.1 Epidemiología	6
1.2 Fisiopatología	7
1.2.1. Mecanismos Inmunológicos.....	8
1.2.2. Drogas y toxinas.....	11
1.2.3 Cardiovascular.....	11
1.2.4 Idiopática.....	11
1.3 Abordaje Diagnóstico.....	12
1.4 Manifestaciones Clínicas.....	13
1.5 Diagnóstico.....	14
1.5.1 Pruebas de funcionamiento respiratorio.....	16
1.5.1.1 Espirometría.....	16
1.5.1.2 Difusión pulmonar de monóxido de carbono...17	
1.5.1.3 Pletismografía.....	18
1.5.1.4 Oscilometría.....	18
1.6 Tratamiento.....	21
1.7 Pronóstico.....	23
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	24
2.1 Pregunta de investigación.....	24
3. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO.....	24

4. OBJETIVOS	25
4.1 Objetivo generales.....	25
4.1 Objetivo específico.....	25
5. MATERIAL Y MÉTODOS.....	25
5.1 Criterios de inclusión	26
5.2 Criterios de exclusión	26
5.3 Cuadro de Variables.....	27
5.4 Plan de análisis.....	29
6. RESULTADOS	29
7. DISCUSIÓN.....	40
8. CONCLUSIÓN	46
9. BIBLIOGRAFÍA	47

1. MARCO TEORICO Y ANTECEDENTES

La hemosiderosis pulmonar (HP) es una enfermedad grave, rara y potencialmente mortal que ocurre predominantemente en bebés y niños.¹ Se caracteriza por hemorragia alveolar crónica y un curso clínico heterogéneo, que va desde la remisión con tratamiento de primera línea hasta la progresión a la insuficiencia cardiorrespiratoria. Aunque la hemosiderosis pulmonar a menudo es idiopática en los niños, puede ser causada por un amplio grupo de enfermedades.²

La hemosiderosis pulmonar (HP) es una enfermedad rara, grave y potencialmente mortal que ocurre predominantemente en niños.¹ Se caracteriza por la triada: hemorragia alveolar crónica, anemia y hemoptisis, puede tener un curso clínico heterogéneo, que va desde la remisión con tratamiento hasta la progresión a la insuficiencia cardiorrespiratoria. Aunque la hemosiderosis pulmonar a menudo es idiopática, puede ser causada por un amplio grupo de enfermedades.²

La enfermedad fue descrita por primera vez por Virchow en 1864 en pacientes post mortem denominado como "induración marrón del pulmón". Ceelen, en 1931 publicó los hallazgos de la autopsia en dos niños que se encontraron con grandes cantidades de hemosiderina en los pulmones, realizó una caracterización más profunda de la hemosiderosis pulmonar idiopática (HPI). Waldenstrom estableció el primer diagnóstico pre mortem de esta entidad en 1944.³

Ahora se la ve como un trastorno idiopático o en asociación con trastornos reumáticos y cardiovasculares. El grupo de hemosiderosis secundario está formado por el síndrome de Good-pasture, la HP con hipersensibilidad a la leche de vaca (síndrome de Heiner) y la HP idiopática (HPI).

El diagnóstico está sugerido por la tríada de hemoptisis, anemia e infiltrados pulmonares y se asegura mediante el hallazgo de macrófagos cargados de

hemosiderina (siderófagos) en el líquido del lavado broncoalveolar. 1 La vasculitis sistémica es una de las causas más comunes de hemorragia alveolar y puede definirse patológicamente por la presencia de inflamación celular, destrucción de vasos, necrosis tisular y, eventualmente, disfunción orgánica. El pulmón es el sitio frecuentemente involucrado en la vasculitis sistémica. Las características clínicas de la enfermedad de cada paciente están determinadas por el sitio, el tamaño y el tipo de vaso involucrado.⁴

1.1 Epidemiología

Se considera una enfermedad rara, cuya incidencia a nivel mundial abarca aproximadamente de 0.24 a 1.23 casos por millón anualmente en diferentes poblaciones. La distribución de género parece estar equilibrada en la infancia. Con la aparición del primer episodio antes de los 10 años de vida en la mayoría de los casos.

En Suecia, se ha calculado una incidencia de 0.24 nuevos pacientes por millón por año para el grupo de edad pediátrica con etiología idiopática, excluyendo a los niños con síntomas renales que hacen sospechar una asociación con alguna vasculitis sistémica. En Japón, 1.23 pacientes por millón de niños fueron diagnosticados con HP. Se han registrado epidemias locales en Grecia, en Cleveland, Ohio y en Boston, Massachusetts, donde se ha sugerido sin lograr alguna confirmación entre exposiciones ambientales y la enfermedad, tal es el caso de la identificación del hongo productor de toxinas *Stachybotrys Chartarum* (sinónimos: *S. atra*, *S. alternans*) en el líquido de lavado broncoalveolar obtenido de un niño con HP sugiriendo un papel para este organismo patógeno en la enfermedad. Un grupo de 10 pacientes con HP fueron encontrados en Cleveland donde la concentración de *Stachybotrys* fue significativamente mayor en los hogares de estos pacientes en comparación con una población control. Asimismo, la desaparición de la enfermedad en la mayoría de estos después de mudarse a nuevos hogares sugiere al menos un papel parcial para este patógeno en la patogénesis de la HPI. Hay un reporte de caso de dos hermanos que fueron afectados por HPI lo que sugiere que pueda existir un trastorno de base genética donde una diátesis hemorrágica puede estar asociada. En cuanto a la HPI su

incidencia reportada es de aproximadamente 0.5-1 caso por millón. En la infancia, la HPI ocurre con la misma frecuencia en los dos géneros, mientras que en la edad adulta, la enfermedad parece ser más frecuente en los hombres. ^{1, 5, 6, 7,8, 9}

Antes de la terapia inmunosupresora, los pacientes con vasculitis sistémica tenían una tasa de mortalidad del 75%. La terapia con esteroides sola mejoró la mortalidad a 5 años en 50%. Se produjo un gran avance cuando se agregó ciclofosfamida al tratamiento esteroideo, lo que redujo la mortalidad a 5 años al 12%. Históricamente, los pacientes con HPI tuvieron una supervivencia promedio de 2.5 años después del diagnóstico. Actualmente, el 86% de los pacientes con HPI puede sobrevivir más de 5 años. La edad de presentación es bimodal, con picos de frecuencia en niños menores de cinco años y en adolescentes de 11 años o más.^{1,3,4,10}

1.2 Fisiopatología

La hemorragia alveolar difusa (HAD) se origina a partir de la microcirculación pulmonar, incluidas las capilares alveolares, las arteriolas y las vénulas, la cuál puede ser focal o difusa. Debe distinguirse de otras causas de hemorragia pulmonar causadas por anomalías pulmonares localizadas y la circulación bronquial. ⁴

Cohen ¹¹ definió tres etapas de la HPI, según los hallazgos clínicos y de laboratorio: una fase pre-aguda (5 a 10 días antes del episodio de sangrado), con neutrofilia y eosinofilia; una fase aguda, correspondiente al episodio de HAD, caracterizada por anemia; y una fase crónica caracterizada por cambios fibróticos pulmonares. Con respecto a la fase pre aguda, es cuestionable si esta no es realmente la fase subclínica de un sangrado intrapulmonar, con la reacción eosinofílica bien establecida.

Cuando se produce una hemorragia de los capilares alveolares en el tejido pulmonar, la hemoglobina se transformará en hemosiderina. Esto es ingerido por los macrófagos, que luego producirán moléculas proinflamatorias que

conducirán a inflamación crónica y fibrosis si se produce sangrado repetidamente. Después de un episodio de sangrado, los macrófagos alveolares convierten el hierro de la hemoglobina en hemosiderina dentro de las 36 a 72 h siguientes, de ahí el término hemosiderosis.

Dado que los macrófagos cargados con hemosiderina residen durante hasta 4 a 8 semanas en los pulmones, el término haemosiderosis pulmonar debe reservarse para el sangrado intraalveolar persistente o recurrente.³ Un signo indirecto de sangrado en los espacios alveolares puede ser la hematemesis. La pérdida de sangre y la deposición de hierro en los pulmones conducen a la anemia por deficiencia de hierro. ¹ Los macrófagos alveolares son aparentemente incapaces de metabolizar el hierro de la hemoglobina, ya que la hemorragia alveolar provoca la acumulación de grandes cantidades de hierro y hemosiderina en los macrófagos alveolares, éste hierro queda atrapado y, por lo tanto, no está disponible para la síntesis de nueva hemoglobina. Los episodios recurrentes de hemorragia alveolar difusa y posterior acumulación anormal de hemosiderina en macrófagos pulmonares y hierro en los tejidos, estos macrófagos liberan citocinas proinflamatorias que causan inflamación crónica que conduce a un engrosamiento de la membrana basal alveolar y, finalmente, a fibrosis intersticial.⁹

1.2.1. Mecanismos Inmunológicos

Hay varios mecanismos de estas características que pueden dañar los capilares pulmonares y provocar una hemorragia, los cuales dependerán del diagnóstico de base que se detallará a continuación. Los anticuerpos contra el colágeno tipo IV aparecen en el síndrome de Goodpasture, que es una enfermedad pulmonar-renal que se presenta con una combinación de hemorragia glomerular y alveolar.

¹

La capillaritis pulmonar (CP) es un trastorno mediado por el sistema inmunitario que se dirige a los componentes citoplásmicos de los neutrófilos y desarrolla posteriormente anticuerpos citoplasmáticos antineutrófilos (ANCA). Dos proteínas neutrófilas están involucradas en la respuesta inmune: los gránulos de mieloperoxidasa (MPO) y proteinasa 3 (PR3). Se generan autoanticuerpos

contra los componentes neutrófilos. Los neutrófilos dañados filtran enzimas a medida que migran a través del sistema vascular, que daña el endotelio de los vasos sanguíneos, con la exposición posterior de las estructuras subendoteliales. Las células endoteliales dañadas provocan una respuesta de anticuerpos, que desarrolla anticuerpos de células antiendoteliales. La CP es un proceso inflamatorio que involucra capilares, con inflamación y necrosis posteriores de estos vasos, pudiendo presentarse como único síntoma o parte de manifestaciones sistémicas. Las formas más frecuentemente aisladas de CP son las vasculitis asociadas a ANCA y el lupus eritematoso sistémico. Otras enfermedades asociadas con CP incluyen poliangeítis microscópica (PAM), granulomatosis con poliangeítis (granulomatosis de Wegener), púrpura de Henoch Schönlein, enfermedad de Behçet, vasculitis crioglobulinémica y artritis idiopática juvenil. Aunque existe cierta superposición entre las entidades, la proteinasa 3 (PR-3) está asociada con granulomatosis de Wegener, y la MPO está asociada con la poliangeítis microscópica. ¹⁰

La granulomatosis de Wegener (GW) es una vasculitis sistémica que se distingue por su inflamación granulomatosa necrotizante, que afecta a la vía aérea superior e inferior, los riñones y los vasos de tamaño pequeño y mediano en diversos grados, con anticuerpos dirigidos contra los granulocitos neutrófilos PR-3. Los nódulos pulmonares intraparenquimatosos se unen y forman cavidades, que erosionan los vasos sanguíneos y causan hemorragia alveolar difusa (HAD). Clínicamente, los pacientes se presentan con tos, disnea, hemoptisis e hipoxemia.

La poliangeítis microscópica es una vasculitis de pequeños vasos, poco frecuente, que afecta a la piel, articulaciones, riñones y pulmones. Puede presentarse en la infancia con hemoptisis, anemia, hipoxemia, hemorragia pulmonar o enfermedad respiratoria grave que requiere ventilación. Se distingue de la GW por la presencia de altos títulos de antimieloperoxidasa (MPO)-ANCA, y la ausencia de inflamación granulomatosa.

El síndrome de Good Pasture es una enfermedad autoinmune sistémica y rara que causa HAD y una glomerulonefritis crónica progresiva. Se caracteriza por el daño mediado por anticuerpos antimembrana basal dirigidos contra las

fibras de colágeno tipo IV presentes en la membrana basal de los vasos sanguíneos y glomérulos. ¹⁰

En otros tipos de enfermedades autoinmunes, la deposición de complejos inmunes puede desencadenar una cascada de fijación del complemento, la liberación de los factores quimiotácticos C3a y C5a y el influjo de granulocitos, lo que finalmente conduce al daño de la membrana por enzimas granulocíticas como la elastasa y la colagenasa. Se cree que este mecanismo explica el HP inducido por la leche de vaca (síndrome de Heiner).¹

La alergia a la proteína de la leche de vaca (síndrome de Heiner) es un trastorno poco frecuente en bebés y niños pequeños. Se considera que la enfermedad es una alergia no mediada por IgE a la proteína de la leche de vaca. La manifestación de la enfermedad es variable, resultando en un retraso diagnóstico. Los bebés y niños pequeños presentan antecedentes de infecciones crónicas del tracto respiratorio superior e inferior. El diagnóstico se basa en un alto índice de sospecha. Los hallazgos de laboratorio pueden demostrar niveles elevados de IgE, y pueden estar presentes títulos aumentados de precipitinas de IgG en suero a varias proteínas de la leche. Sin embargo, un diagnóstico definitivo se basa en la restricción de leche de vaca con una mejoría clínica.¹⁰ Puede haber asociación de Hemosiderosis pulmonar con enfermedad celíaca conocida como síndrome de Lane-Hamilton, situación que justifica la búsqueda de anticuerpos dirigidos contra esta enfermedad durante el abordaje, encontrando en algunos pacientes con estos diagnósticos que una dieta de exclusión de gluten induce la remisión de los síntomas pulmonares. ^{8,9}

En raras ocasiones, la HP debida a daños vasculares inmunológicos también puede ocurrir en la granulomatosis de Wegener, poliangeitis microscópica, capilaritis pulmonar pauciinmune aislada y púrpura de Henoch-Schoenlein. ¹

1.2.2 Drogas y toxinas.

La exposición a altas dosis de insecticidas se ha encontrado como factor de riesgo que pudiera predisponer para HP.

1.2.3 Cardiovascular.

La integridad de los capilares pulmonares puede ser destruida por el aumento de la presión venosa pulmonar y por la inflamación que sigue al sangrado.¹ La atresia y estenosis de la vena pulmonar, ² retorno venoso pulmonar total anómalo la insuficiencia cardíaca izquierda y la enfermedad venooclusiva pertenecen a esta categoría. El sangrado en estos casos debe prolongarse o debe ocurrir repetidamente antes de que se desarrolle un grado significativo de enfermedad pulmonar intersticial.¹

1.2.4 Idiopática.

HPI, por definición, es inexplicable. Clásicamente se presenta con una tríada de anemia, hemoptisis e infiltrados pulmonares difusos. Algunos pacientes logran una remisión completa, mientras que otros tienen hemorragia recurrente, daño pulmonar progresivo y muerte prematura. Es más común en niños con presentación habitual antes de los 10 años de vida.^{5,8}

Se caracteriza por una hemorragia capilar alveolar, con una acumulación posterior de hemosiderina en los pulmones. Es un diagnóstico de exclusión, y parece tener un mejor pronóstico que la capilaritis pulmonar. Clínicamente los síntomas son inespecíficos, con malestar, tos y taquipnea, con o sin hemoptisis. El criterio de diagnóstico para la HPI es una anemia por deficiencia de hierro e infiltrados alveolares difusos en estudios de imagen. Los macrófagos cargados con hemosiderina se aíslan de esputo, aspirados gástricos o muestras de lavado bronquioalveolar (LBA). Las biopsias de pulmón muestran una hemorragia alveolar, con grandes cantidades de macrófagos cargados de hemosiderina en los alvéolos con una clara ausencia de inflamación, capilaritis y vasculitis en la histología.¹⁰

En dos brotes reportados en la literatura, se han identificado factores que pueden contribuir a la patogenia y una mejor comprensión de la enfermedad. La

identificación del hongo productor de toxinas *Stachybotrys chartarum* como se ha mencionado previamente en la sección de epidemiología.¹

La enfermedad de Van Willebrand se encontró en dos de cada cuatro niños con HP que también estaban expuestos a mohos. Estos hallazgos sugieren que esta rara enfermedad "idiopática" probablemente ocurra en individuos genéticamente predispuestos, desencadenados por más de un factor. Donde una diátesis hemorrágica puede contribuir a la misma.

1.3 Abordaje diagnóstico.

El diagnóstico se basa en el reconocimiento del médico, combinado con características clínicas, de laboratorio, radiológicas y patológicas específicas. Es necesario una historia clínica detallada y un examen físico completo, ya que esto puede influir en las investigaciones necesarias para confirmar un diagnóstico. Se debe prestar especial atención a la presencia de síntomas como hemoptisis, tos y disnea, y cualquier afección médica preexistente. Se debe tomar un historial detallado de drogas y exposiciones ocupacionales. En pacientes con hemoptisis, deben excluirse las fuentes focales de hemorragia pulmonar y las vías respiratorias superiores y las fuentes de hemorragia gastrointestinal. La insuficiencia cardíaca congestiva, la neumonía y otras presentaciones agudas de la enfermedad pulmonar parenquimatosa difusa también deben considerarse. El diagnóstico tardío de HP se informa en la literatura con un período de retraso de 4 meses a 10 años. La alta tasa de diagnósticos erróneos o retraso en el mismo puede deberse a un inicio insidioso, una presentación clínica variable y una falta de conciencia sobre la enfermedad.¹²

Aunque los hallazgos generalmente son inespecíficos, deben obtenerse pruebas de laboratorio de rutina, como un hemograma completo con diferencial, química sanguínea, pruebas de funcionamiento hepático y renal. En la vasculitis activa se espera una tasa elevada de velocidad de sedimentación globular y de proteína C reactiva, pero carecen de especificidad. El análisis de orina con examen microscópico se debe obtener en todos los pacientes en búsqueda de proteinuria

y la hematuria microscópica que son hallazgos tempranos comunes en GW y PAM.⁴

Otras pruebas importantes para considerar son los marcadores autoinmunes, incluidos los anticuerpos ANCA, anti-membrana basal, etc. Determinadas en base a las características de cada paciente. ¹⁰

1.4 Manifestaciones Clínicas.

La HP típicamente se hace evidente durante la infancia. En el brote de Cleveland de hemorragia pulmonar aguda, la mayoría de los bebés comenzó con hemoptisis y progresó rápidamente a la dificultad respiratoria requiriendo cuidados intensivos. El inicio también puede ser sutil, ya que la hemoptisis ocurre durante la noche y se la confunde con sangrado nasal. Este signo puede subestimarse en niños pequeños, que con frecuencia se tragan el esputo y/o no pueden expectorar. La hemoptisis puede desarrollarse durante unas pocas horas o días, pero hasta un tercio de los pacientes no la presentan. Por este motivo, la ausencia de hemoptisis no excluye el diagnóstico de HP en niños.^{1,4, 8,12}

La afectación pulmonar puede ser tan leve que la anemia es el primer signo de presentación. Ocasionalmente, el paciente puede presentar malestar y fatiga debido a la anemia. Otros síntomas inespecíficos incluyen fiebre, artralgias, pérdida de apetito y pérdida de peso.¹³ Los síntomas respiratorios debidos a la disminución de la complianza pulmonar se caracterizan por taquipnea en lugar de retracciones.¹ Puede desarrollar tos inespecífica, disnea, dolor de pecho y fiebre; confundirse incluso con neumonía o neumonías recurrentes. Los episodios de hemorragia alveolar difusa pueden presentarse en patrones agudos, subagudos o repetitivos con severidad variable. Por lo tanto, debe considerarse en pacientes con infiltrados alveolares inexplicados.⁴ Taytard et al.⁸ informaron que las características clínicas más frecuentes en los pacientes pediátricos en el momento del diagnóstico eran anemia y disnea (64% y 68%, respectivamente). En la auscultación, se escuchan estertores al final de inspiración. La fiebre está ausente excepto con un sangrado muy marcado.¹ En la fase crónica se incluye palidez, emaciación, falta de crecimiento,

hepatoesplenomegalia y, a veces, un examen físico normal. En aquellos con fibrosis, puede haber estertores crepitantes bilaterales y acropaquias. ³

1.5 Diagnóstico.

Las radiografías simples de tórax y las tomografías computarizadas a menudo muestran anomalías incluso en ausencia de síntomas clínicamente significativos.

La radiografía de tórax típica suele describirse como un patrón de " alas de mariposa" o de "murciélago", es decir, infiltrados alveolares simétricos que se inclinan hacia arriba hacia las paredes laterales del tórax. Los infiltrados pueden ser unilaterales o asimétricos que puede mostrar regresión parcial o completa en la fase libre de síntomas.⁹ Los episodios recurrentes de hemorragia pueden conducir a opacidades intersticiales reticulares debido a la fibrosis pulmonar, generalmente con un mínimo de imagen de panal de abejas. El tomograma muestra cambios en el vidrio esmerilado y es más sensible que la radiografía de tórax, con mayor afección en lóbulos inferiores. Durante la remisión, los infiltrados alveolares tienden a reabsorberse y los patrones de opacidades reticulares intersticiales y micronodulares se producen en las mismas áreas afectadas, con un grado variable de fibrosis.¹¹

En la investigación de laboratorio, los marcadores inflamatorios solo aumentan ligeramente. La anemia debida a la pérdida de sangre y, eventualmente, debido a la deficiencia de hierro es lo más sugerente; esta condición puede preceder a otros síntomas y signos por varios meses. Después de un episodio de sangrado agudo, puede haber una gran cantidad de reticulocitos en la sangre además de que la absorción de hemoglobina a nivel pulmonar induce un aumento de la bilirrubina en plasma y en la excreción urinaria de urobilinógeno. La mayoría de los pacientes con enfermedad crónica, debido a las pérdidas de sangre en los pulmones, desarrollarán anemia por deficiencia de hierro, con microcitosis de glóbulos rojos y una saturación de transferrina por debajo del 15%.

La anemia ferropénica, microcítica (VCM <80 fl) es la consecuencia de la HAD, con secuestro pulmonar del hierro unido a la hemosiderina. El nivel de ferritina

en plasma puede ser normal o elevado debido a la síntesis alveolar y la liberación en la circulación y no refleja los depósitos de hierro del cuerpo. La anemia responde al tratamiento con hierro, pero de forma crónica puede ser necesario tratamiento crónico e inclusive transfusiones de sangre; una biopsia de médula ósea típicamente muestra una eritropoyesis hiperplásica y bajos almacenes de hierro intramedular. ^{3,9,12,}

Los anticuerpos contra la proteína de la leche de vaca, el colágeno tipo IV, la gliadina, el endomisio y los estudios de coagulación, incluido el factor de van Willebrand, deben formar parte del estudio de rutina de laboratorio durante el abordaje médico. Si el electrocardiograma o ecocardiograma indican aumento de la presión pulmonar, se debe investigar el síndrome venoclusivo pulmonar, la hemangiomatosis y la insuficiencia cardíaca izquierda.^{1,4}

El diagnóstico se realiza mejor mediante broncoscopia flexible y con las muestras de lavado broncoalveolar (LBA) consecutivas, que se tiñe de sangre con cada lavado de forma progresiva. El LBA de las áreas afectadas tiene un rendimiento diagnóstico más alto que el examen de esputo. Los tipos celulares predominantes son los macrófagos alveolares, llenos de hemosiderina, eritrocitos intactos y, en ocasiones, neutrófilos. En la HPI crónica, el color del líquido de lavado pulmonar es característicamente marrón-amarillo.¹³ De igual forma permite descartar causa infecciosa como origen de la enfermedad. Los siderófagos son patognomónicos, pero los macrófagos tardan de 2 a 3 días en volverse cargados de hierro, por lo que la proporción típica de > 50% de siderófagos se puede omitir en la broncoscopia inmediata a la hemorragia alveolar. Las concentraciones de siderófagos alcanzan su punto máximo a los 14 días y caen a niveles casi normales después de 2 a 4 semanas.¹ Se confirma un diagnóstico de HAD si > 20% de 200 macrófagos son positivos para la hemosiderina.¹⁰ Recientemente, algunos autores destacaron el hecho de que la búsqueda de siderófagos también se puede completar con el análisis del líquido del lavado gástrico, que es una prueba simple y confiable que se puede usar en niños. El examen de esputo, aunque no es muy sensible, puede mostrar sangrado intraalveolar (eritrocitos y macrófagos cargados de hemosiderina), por

hematoxilina-eosina y tinciones de azul de Prusia. Si el paciente no está produciendo esputo de manera espontánea, inducirlo puede ser peligroso. 3,11

1.5.1 Pruebas de funcionamiento Respiratorio.

Dentro de los estudios que se pueden realizar como parte de una valoración funcional respiratoria se encuentran los siguientes:

1. La espirometría es la prueba de función respiratoria más estandarizada y conocida. Evalúa las propiedades mecánicas del sistema respiratorio y es el estándar de oro para identificar obstrucción al flujo aéreo. Mide flujos y volúmenes de aire exhalado desde una inspiración máxima. La ejecución de la maniobra es sencilla, rápida y no invasiva. Los parámetros funcionales más útiles que se obtienen con la espirometría son la capacidad vital forzada (FVC), el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV1) y el cociente FEV1 /FVC. En la maniobra de espirometría forzada se obtienen dos parámetros principales: la FVC y el FEV1. La FVC es el máximo volumen de aire que puede exhalar un individuo de manera forzada a partir de una inspiración máxima. El FEV1 es el máximo volumen de aire exhalado en el primer segundo de la maniobra de FVC. La relación FEV1 /FVC es la fracción (o porcentaje) de la FVC que es espirada en el primer segundo de la maniobra. Las variables más importantes para la interpretación de la espirometría son el FEV1, el FVC y el cociente FEV1 / FVC. Con estas variables es posible definir el patrón funcional que muestra la espirometría: Patrón obstructivo.- Relación FEV1 /FVC < límite inferior normal (LIN), Se gradúa la gravedad de la obstrucción utilizando el FEV1 expresado como por ciento del predicho. — FEV1 %:>70% = Obstrucción leve
— FEV1 %: 60-69% = Obstrucción moderada
— FEV1 %p: 50-59% = Obstrucción moderadamente grave
— FEV1 %p: 35-49% = Obstrucción grave
— FEV1 %p: < 35% = Obstrucción muy grave

Cuando la relación FEV1 /FVC es > LIN (percentila 5), la conclusión es que no existe obstrucción. En tal caso, la FVC será el parámetro que distinga entre un patrón normal (FVC ≥ 80%p) o un patrón sugerente de restricción (FVC < 80%).

2. La difusión pulmonar de monóxido de carbono (DLCO, por sus siglas en inglés), se usa para evaluar la transferencia de oxígeno desde el espacio alveolar hasta la hemoglobina de los eritrocitos contenidos en los capilares pulmonares. Es la principal prueba para la evaluación del intercambio de gases a nivel pulmonar. Existen varias técnicas de medición, pero la más común por su disponibilidad, facilidad y mayor estandarización es la técnica de una sola respiración (DLCOsb). Cuando la DLCO se realiza bajo condiciones estandarizadas y un adecuado control de calidad detecta cambios en la función pulmonar, incluso menores al 10%. Un valor disminuido de DLCO se puede observar en las principales enfermedades pulmonares crónicas. Los valores de DLCO correlacionan directamente con el grado de enfisema y de inflamación o fibrosis, respectivamente. La DLCO también se puede afectar en las enfermedades vasculares pulmonares o por anormalidades de la hemoglobina, anemia o valores elevados de carboxihemoglobina (COHb) como es el caso de nuestra enfermedad.

Para la interpretación deben considerarse los valores ajustados pertinentes para la altitud (PiO_2), el valor de Hb y COHb. Definir el patrón de transferencia de CO:

- a. DLCO normal, entre límites inferior y superior normal (cerca de entre 80 y 120%).
- b. DLCO disminuida, menor al límite inferior normal ($< 80\%$).
- c. DLCO aumentada, superior al límite superior normal ($> 120\%$).

La graduación de la gravedad se determina como: disminución leve: DLCO 60% al límite inferior de la normalidad (LIN), disminución moderada: DLCO 40-59%. y disminución grave: DLCO $< 40\%$.¹⁵

3. La pletismografía corporal (PC) es una prueba de función respiratoria que mide la capacidad funcional residual (FRCpleth) y la resistencia específica de la vía aérea (sRaw). La PC es el estándar de oro para la medición de volúmenes pulmonares. Los resultados son útiles para confirmar la presencia de restricción pulmonar. Además, en las enfermedades obstructivas permite cuantificar la hiperinflación pulmonar y el atrapamiento aéreo. Cuando la TLC se encuentra

por arriba del LSN ($> 120\%p$) se considera compatible con hiperinflación pulmonar. Se considera una pletismografía normal cuando los valores de TLC se encuentran entre el percentil 5 y 95 (aproximadamente 80 a 120% del predicho).

Si el valor de TLC se encuentra por debajo del percentil 5 de la ecuación de referencia ($< 80\%$) se confirma restricción pulmonar.

Se considera leve con valores de TLC entre 70-79% del predicho,

moderada entre 60-69%,

moderadamente grave entre 50-59%,

grave de 35-49%

y muy grave con valores $< 35\%$.

En enfermedades obstructivas, la determinación del RV y el índice RV/TLC permite confirmar y graduar el atrapamiento aéreo. Valores por arriba del percentil 95 pero inferiores a $140\%p$ se consideran como atrapamiento leve; entre $140-170\%p$, grado moderado y $> 170\%$, grave. ¹⁶

4. La oscilometría de impulso (IOS) es una prueba de función respiratoria que permite evaluar la impedancia del sistema respiratorio (Z) a diferentes frecuencias de oscilación. A partir de la Z se derivan la resistencia (R) y la reactancia (X) que son las fuerzas que deben ser vencidas para que el aire pueda ser desplazado dentro y fuera del sistema respiratorio. Mediante los resultados obtenidos de la IOS es posible conocer, de forma indirecta, si el patrón funcional es compatible con obstrucción bronquial o con restricción. La IOS es particularmente útil en aquellos pacientes que presentan síntomas de obstrucción bronquial cuya espirometría en reposo es normal; o bien, para pacientes poco cooperadores en las pruebas dependientes de esfuerzo. Se considera una IOS normal cuando la R 5 Hz, la R 20 Hz y el AX se encuentran por debajo del límite superior de la normalidad (LSN) o en ± 1.64 valores Z del predicho. También se han considerado valores normales a aquellos que no excedan el 150% del valor predictivo; si el valor de R 5 Hz se encuentra por arriba del LSN, o $>$ de 1.64 valores Z del predicho, con R 20 Hz y AX normal, el resultado habla de obstrucción distal; cuando la R 5 Hz y la R 20 Hz se

encuentran por arriba del LSN y el AX es normal, el patrón de obstrucción se considera central o proximal ya que el aumento de R es independiente de la frecuencia de oscilación. Se ha sugerido que cuando las R a 5 Hz y 20 Hz se encuentran normales con un $AX \geq LSN$, sugiere un patrón restrictivo. ¹⁷

Existen pocos estudios que reporten la asociación de pruebas de funcionamiento respiratorio con hem siderosis pulmonar. ¹⁸ En adultos y niños mayores, las pruebas de función pulmonar son útiles para seguir el curso de la enfermedad y demuestran una disminución de la capacidad pulmonar, una reducción de los volúmenes pulmonares y una obstrucción del flujo de aire. En los bebés, las pruebas de función pulmonar son más difíciles de realizar. ¹⁹

En niños mayores, se encuentra una función ventilatoria restrictiva. En un estudio francés se analizó las alteraciones a nivel de funcionamiento respiratorio de acuerdo con espirometrías realizadas a 18 pacientes de una cohorte de 25 (7 descartados por no tener edad adecuada para realizar procedimiento); Los análisis espirométricos fueron normales en 9/18 pacientes (50%), mostraron un patrón restrictivo en 6 pacientes (37,5%) y un patrón obstructivo en 1 paciente (6%). Las medianas de CV (capacidad vital), CVF (capacidad vital forzada) y capacidad vital lenta fueron respectivamente 69, 70 y 65%. Para los pacientes que presentaban un patrón restrictivo, la edad media era de 9 años. La DLCO, medida para 9 pacientes, disminuyó (4/9: 44%) o fue normal.^{8,20}

En pacientes estables, la capacidad de difusión del monóxido de carbono se puede medir, durante la fase aguda se eleva falsamente en lugar de disminuir a medida que la hemoglobina intraalveolar se une con el CO, si está elevada, favorece un diagnóstico de HAD, sin embargo al cesar el periodo agudo cuando la hemoglobina se ha degradado, los valores de DLCO se encuentran menores a los predichos que refleja el transporte de monóxido de carbono (CO) a través de la membrana alveolar. La hemorragia alveolar reciente aumenta la capacidad de difusión del CO, mientras que la hemorragia que se produce más de 48 horas antes de la prueba es poco probable que cause una elevación significativa. ^{1,4,9,21} La importancia de este estudio radica en la sencillez, repetibilidad y accesibilidad para su realización, teniendo en cuenta que no todas las ocasiones cuando

existe hemorragia alveolar puede a dar manifestaciones radiológicas. Por lo tanto, siendo éste un recurso de monitorización importante. En presencia de hemorragia pulmonar, la sangre extravascular, ya sea en alveolos o intersticio tomará alguna cantidad del monóxido de carbono (MO), siendo el resultado anormalmente elevado al corregirlo para hemoglobina, sin embargo, no distingue el exceso de sangre extra o intravasular. ²¹

Se encuentra un estudio de un paciente de 6 meses con diagnóstico de HPI en el cual las mediciones de la función pulmonar proporcionaron datos objetivos adicionales que se correlacionaron con la mejoría clínica. Estas mediciones secuenciales ayudaron en la decisión de reducir el tratamiento farmacológico a pesar de la persistencia de anomalías radiológicas. ¹⁹ En pacientes con fibrosis pulmonar, los cambios ventilatorios restrictivos se asocian con una disminución de la DLCO e hipoxemia. ¹³

El estándar de oro para el diagnóstico de HP se considera una biopsia de pulmón, pero este método es invasivo. La biopsia de pulmón rara vez es necesaria, pero puede ayudar para diagnosticar enfermedades poco frecuentes como la hemangiomatosis pulmonar o el síndrome venooclusivo. En el examen macroscópico, en casos avanzados de HPI, los pulmones muestran una apariencia marrón llamativa debido a la hemosiderosis con un grado variable de fibrosis pulmonar.

El examen mediante microscopía óptica de un espécimen de biopsia pulmonar demuestra como un hallazgo característico, pero totalmente inespecífico, que los alvéolos contienen numerosos macrófagos cargados de hemosiderina. En asociación con hemorragia pulmonar reciente, también se pueden encontrar eritrocitos en los alvéolos. Los capilares alveolares a menudo están dilatados, son tortuosos y pueden sobresalir hacia la luz alveolar. Una lesión y fuga capilar es un requisito previo para la hemorragia alveolar difusa, pero en la HPI no hay evidencia histológica o inmunohistoquímica de una capilaritis pulmonar.

Los criterios para el diagnóstico de capilaritis pulmonar incluyen: infiltración en parches de los septos alveolares por neutrófilos; expansión local, alteración y

necrosis de los septos alveolares, que pueden ser reemplazados por un infiltrado de neutrófilos; exudado proteico con residuos nucleares dentro de los espacios alveolares; Hemorragia alveolar aguda y crónica que contiene neutrófilos fragmentados. Las paredes alveolares están engrosadas y los neumocitos tipo II aparecen agrandados y, a veces, hiperplásicos. La fibrosis intersticial localizada con formación de colágeno es una característica prominente en la enfermedad de larga evolución. ^{1, 9,24}

1.6 Tratamiento.

El tratamiento instituido para la HP se basa en la presentación clínica y la etiología subyacente asociada. La gravedad de la enfermedad generalmente determina la intensidad del tratamiento inicial y el riesgo de complicaciones. La terapia a menudo se divide en dos fases: una fase inicial de "inducción a la remisión" controla la enfermedad activa, y una fase de "mantenimiento", que utiliza un tratamiento menos intensivo, y mantiene la remisión de la enfermedad mientras reduce el riesgo de eventos adversos relacionados con los medicamentos. ²

A pesar de la etiología subyacente, la hemoptisis masiva y la insuficiencia respiratoria requieren intubación, con una alta presión positiva al final de la espiración utilizada para reclutar alvéolos. Los pacientes a menudo requieren transfusiones de sangre y la estabilización del estado hemodinámico como una prioridad. Todas las coagulopatías conocidas o sospechosas deben corregirse. Los recuentos de plaquetas deben ser > 50,000 / uL, y un tiempo de protrombina aceptable <1,5 segundos. ¹⁰

Se considera que la asociación entre la exposición al moho y el HPI es lo suficientemente fuerte como para justificar el traslado del paciente a un nuevo entorno. Además, el paciente también debe ser retirado tentativamente de la leche de vaca, independientemente de las concentraciones de anticuerpos contra la leche. Una dieta libre de gliadina mejora la enfermedad pulmonar en pacientes con enfermedad celíaca. ¹

Se ha informado que los corticosteroides se asocian con disminución de las recaídas de sangrado y la progresión de la fibrosis pulmonar, así como con mayores tasas de supervivencia. ⁸ Los esteroides son la modalidad inicial de la terapia, especialmente en pacientes con HAD mediada por inmunidad o por inflamación. Actúan en dosis terapéuticas para suprimir el proceso inflamatorio mediante la inhibición de la migración de mediadores inflamatorios al sitio de sangrado, que de otra manera exacerba el proceso de la enfermedad. Los esteroides también actúan mediante la supresión del proceso inmunológico. Este proceso implica la inhibición directa de la formación del complejo antígeno-anticuerpo que, una vez formado, daña el endotelio vascular y agrava el sangrado.¹⁰

El tratamiento inmunosupresor durante el episodio agudo con esteroides (2 mg / kg / día de prednisolona) es eficaz en la mayoría de los pacientes, acelera la recuperación, y mejora el pronóstico inmediato. ²⁵ El tratamiento a largo plazo con dosis altas de esteroides durante 6 meses seguidos de dosis bajas puede ser beneficioso según varios estudios. Si no hay una respuesta satisfactoria, los pulsos de metilprednisolona (30 mg/kg diarios durante 3 días) o ciclofosfamida (2-3 mg/kg/día) son una alternativa. Si la hemorragia es demasiado severa como para interferir con el flujo de aire, puede ser necesaria una broncoscopia rígida para eliminar los coágulos. ¹

Se ha demostrado que otros agentes inmunosupresores, como la cloroquina o la azatioprina combinados con prednisona, son eficaces en algunos pacientes. La adición de un glucocorticoide inhalado (budesonida 2 x 400 mg / día) puede ser otra alternativa.

En los episodios agudos graves de hemorragia pulmonar, la oxigenación con membrana extracorpórea ha demostrado ser eficaz después del fracaso de la ventilación mecánica convencional. En casos graves, se ha encontrado que la gammaglobulina intravenosa es beneficiosa. ¹⁹

Para el monitoreo de HP bajo tratamiento, se ha encontrado que la capacidad de difusión de monóxido de carbono (DLCO) es un indicador sensible y útil. En presencia de hemorragia intrapulmonar crónica, la DLCO disminuye por debajo de valores de normalidad.

En la literatura, se reportaron 2 casos de trasplante de pulmón, pero ambos experimentaron una recurrencia de sangrado dentro del aloinjerto.⁸

1.7 Pronóstico.

No hay ningún estudio prospectivo sobre la supervivencia a largo plazo en el síndrome de Heiner o HP. El pronóstico de la HP está influenciado por varios factores, que incluyen el momento del diagnóstico, el inicio temprano del tratamiento y la presencia de comorbilidades.¹² Un estudio retrospectivo anterior sugirió una supervivencia media de 3 a 5 años. En un estudio, 15 pacientes con HPI fueron seguidos durante una media de 17,2 años. Catorce de ellos habían recibido esteroides a largo plazo. Tres desarrollaron enfermedades reumatológicas, uno desarrolló enfermedad celíaca y se observaron problemas respiratorios en tres de los 15 pacientes. El diagnóstico precoz y el tratamiento inmunosupresivo agresivo han mejorado considerablemente el pronóstico de la HPI. Las dos causas más frecuentes de muerte fueron hemorragia pulmonar aguda y/o insuficiencia pulmonar crónica con cor pulmonar debido a fibrosis pulmonar severa. Parece que el tiempo de supervivencia muestra una gran variación. Existe una tendencia a que en los niños y adolescentes la enfermedad tome un curso rápido y tenga un pronóstico desfavorable. En adultos, el curso a menudo se prolonga con síntomas menos pronunciados y un pronóstico más favorable.^{9, 24, 26}

La respuesta clínica al tratamiento se puede cuantificar con el número de episodios de HAD, mejoría de los síntomas, anemia, infiltrados radiológicos y el regreso a su línea de base de DLCO. El seguimiento a largo plazo debe tener en cuenta el número y la gravedad de los episodios hemorrágicos y la progresión de la enfermedad pulmonar intersticial (la disminución de DLCO).¹¹

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La hemosiderosis pulmonar, aunque es una enfermedad de poca prevalencia en nuestro medio, sin contar con estadísticas precisas que determinen su expresión, conlleva a una morbilidad respiratoria importante en los pacientes afectados, cuyo seguimiento y manifestación a nivel de funcionamiento respiratorio no se encuentra bien establecido.

Lo que se busca en esta tesis es determinar mediante la expresión objetiva en las pruebas de funcionamiento respiratorio realizadas como parte del seguimiento de los pacientes afectados por esta enfermedad, el reflejo del daño pulmonar establecido, así como la justificación que apoye las modificaciones terapéuticas oportunas y la respuesta funcional pulmonar a éstas, pudiendo ayudar a disminuir la posibilidad de progresión de la enfermedad con la disminución en la calidad de vida que esto representa.

2.1 PREGUNTA DE INVESTIGACION

¿Cuáles son las manifestaciones funcionales respiratorias en pacientes con hemosiderosis pulmonar del Instituto Nacional de Pediatría?

3. JUSTIFICACION

La hemosiderosis pulmonar sigue siendo una entidad con importantes implicaciones clínicas, de pronóstico y con repercusiones en la calidad de vida de los pacientes. Dentro de la literatura nacional e internacional, no se encuentran estudios recientes que demuestren las alteraciones en las pruebas de funcionamiento respiratorio que pueden determinar directrices en el tratamiento y pronóstico de los pacientes pediátricos con esta afectación. En este estudio se busca encontrar los hallazgos principales expresados en las pruebas de funcionamiento respiratorio de los pacientes con el diagnóstico de hemosiderosis pulmonar realizados en el laboratorio de fisiología respiratoria del departamento de Neumología Pediátrica del Instituto Nacional de Pediatría que permita determinar la evolución durante el curso de la enfermedad.

4. OBJETIVOS.

4.1 Objetivo General

Determinar las características funcionales respiratorias de los pacientes con diagnóstico de Hemosiderosis pulmonar en el laboratorio de fisiología respiratoria del departamento de Neumología Pediátrica del Instituto Nacional de Pediatría, con la finalidad de orientar de acuerdo con los hallazgos encontrados su estado basal y/o la respuesta al tratamiento médico establecido para la patología mencionada.

4.2 Objetivos Específicos

1.- Identificar las características clínicas y manifestaciones radiológicas en la placa simple de tórax de los pacientes con hemosiderosis pulmonar al momento de la realización de las pruebas de funcionamiento respiratorio.

5. MATERIAL Y MÉTODOS

Clasificación de la investigación: Se propone un diseño de tipo observacional, retrospectivo, descriptivo y transversal.

Universo de estudio (población a estudiar): pacientes del servicio de Neumología del Instituto Nacional de Pediatría, con diagnóstico confirmado de hemosiderosis pulmonar idiopática o de causa secundaria con seguimiento por nuestro servicio.

5.1 Criterios de inclusión.

- 1.- Pacientes de 1 a 18 años vida, con diagnóstico confirmado de Hemosiderosis pulmonar idiopática o de etiología secundaria que cuentan con un seguimiento por el servicio de Neumología del Instituto Nacional de Pediatría

- 2.- Pacientes a quienes se haya realizado alguna prueba de funcionamiento respiratorio (Oscilometría, Espirometría, pletismografía y/o DLCO) al diagnóstico o durante el curso de su padecimiento ya referido, en el laboratorio de fisiología respiratoria del servicio de Neumología del Instituto Nacional de Pediatría.

- 3.-Pacientes de ambos géneros

5.2 Criterios de exclusión.

- 1.- Los pacientes que no cuenten con estudios de funcionamiento respiratorio reportados en su expediente clínico.

- 2.- Pacientes fuera del rango de edad establecido en el criterio de inclusión antes mencionado.

- 3.- Pacientes cuyo acceso a expediente físico y/o electrónico esté imposibilitado por justificaciones médicas y/o legales.

- 4.- Pacientes con expedientes incompletos sin la información necesaria para responder los objetivos.

5.3 Cuadro de Variables

NOMBRE DE LA VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL	TIPO DE VARIABLE	MEDICION DE LA VARIABLE
Edad al diagnóstico	Es el tiempo de vida desde el nacimiento hasta la fecha de diagnóstico. La importancia de ésta variable es que a menor edad de aparición y diagnóstico se puede instaurar un tratamiento más oportuno.	Intervalo	Años
Edad actual	Es el tiempo de vida desde el nacimiento hasta la fecha actual. La importancia de ésta variable es que a menor edad de aparición de tal padecimiento la afectación funcional pulmonar puede ser mayor.	Intervalo	Años
Sexo	Estará acorde a los genitales externos del paciente. Ésta variable es importante para determinar la frecuencia en el género.	Nominal	1= masculino 2= femenino
Hallazgos radiológicos compatible con imagen con infiltrado alveolar	infiltrados alveolares simétricos que se inclinan hacia arriba hacia las paredes laterales del tórax que sugieren evento de hemorragia aguda	Nominal	1.- Si 2.- No
Hallazgos radiológicos compatible con imagen intersticial de tipo reticular	Opacidades intersticiales reticulares debido a la fibrosis pulmonar	Nominal	1.- Si 2.- No

Oscilometría de impulso	Alteración funcional respiratoria evidenciada por aumento de las resistencias pulmonares	Nominal	1.- Si 2.- No
Espirometría con patrón obstructivo	Alteración funcional respiratoria evidenciada por espirometría con disminución de la relación FEV1/FVC	Nominal	1.- Si 2.- No
Espirometría con patrón sugerente de restricción	Alteración funcional respiratoria evidenciada por normalidad de la relación FEV1/FVC y disminución de FVC	Nominal	1.- Si 2.- No
Espirometría con respuesta a broncodilatador	Espirometría considerada como positiva si existe un aumento de 200 mL y 12% en FEV1 o en FVC con mejoría posterior a aplicación de broncodilatador (Salbutamol)	Nominal	1.- Si 2.- No
Pletismografía	Alteración funcional respiratoria evidenciada por disminución del TLC	Nominal	1.- Si 2.- No
DLCO aumentado	Alteración funcional respiratoria evidenciada por aumento de DLCO	Nominal	1.- Si 2.- No
DLCO disminuido	Alteración funcional respiratoria evidenciada por disminución de DLCO	Nominal	1.- Si 2.- No
Lavado broncoalveolar positivo para hemosiderófagos	Lavado broncoalveolar con hallazgo histopatológico de células con características de hemosiderófagos	Nominal	1.- Si 2.- No
Biopsia pulmonar positivo para hemosiderófagos	Biopsia pulmonar con hallazgo histopatológico de células con características de hemosiderófagos	Nominal	1.- Si 2.- No

5.4 Plan de Análisis

Se conformará una base de datos que incluya todas las variables seleccionadas para el estudio, utilizando el programa Excel, a continuación y una vez validada la base de datos se exportará al programa SPSS versión 21 con el cual se realizará el análisis estadístico presentando los resultados en tablas y gráficas.

6. RESULTADOS.

A continuación, se muestran los resultados del análisis de las variables planteadas para esta tesis obtenida a partir de pacientes con diagnóstico hemosiderosis pulmonar con manejo y seguimiento médico en el servicio de Neumología y Cirugía de Tórax, obteniendo una muestra total de 8 pacientes con dicho diagnóstico.

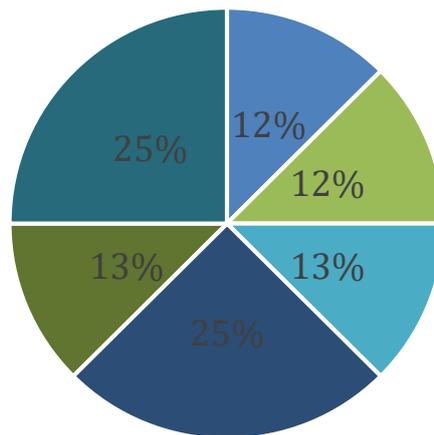
Dentro de los resultados presentados se obtienen los datos de la primera variable estudiada correspondiente a la edad al diagnóstico de los pacientes analizados, la “n” es pequeña cuya edad al momento del diagnóstico de mayor frecuencia fue a los 5 y 11 años con 2 pacientes en cada rango de edad respectivamente (tabla y gráfica 1).

Tabla 1. EDAD AL DIAGNÓSTICO DE PACIENTES CON HEMOSIDEROSIS PULMONAR

Edad al diagnóstico	Número de pacientes	Porcentajes
2 años	1	12.5
3 años	1	12.5
4 años	1	12.5
5 años	2	25.0
10 años	1	12.5
11 años	2	25.0

Gráfica 1. EDAD AL DIAGNÓSTICO DE PACIENTES CON HEMOSIDEROSIS PULMONAR

EDAD AL DIAGNÓSTICO



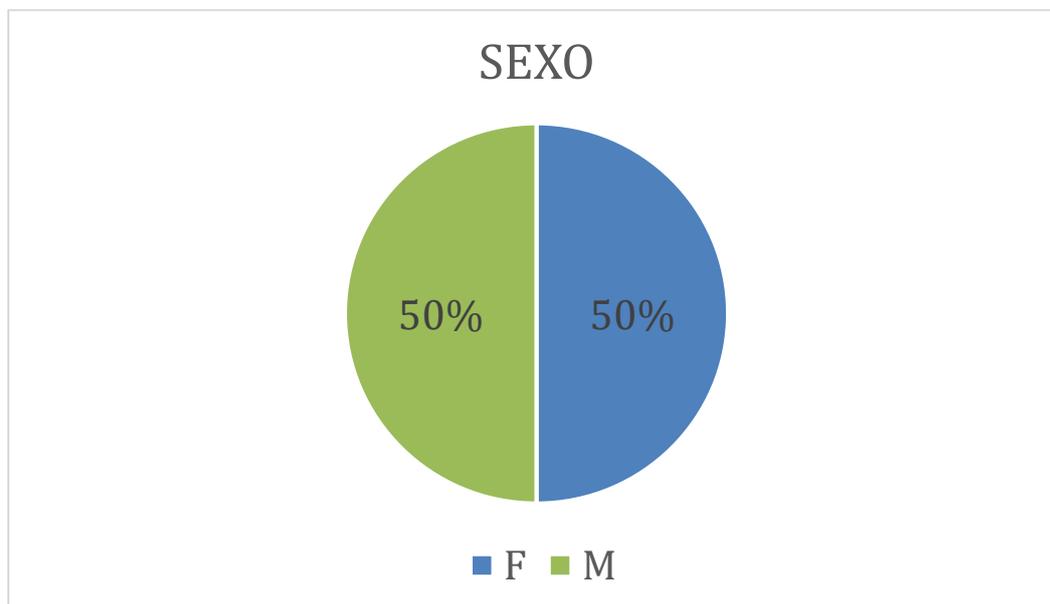
■ 2 años ■ 3 años ■ 4 años ■ 5 años ■ 10 años ■ 11 años

En cuanto a la variable correspondiente al sexo, se encontró una proporción semejante de casos en ambos sexos con 4 pacientes masculinos y femeninos. (tabla 2 y gráfica 2)

Tabla 2. SEXO DE LOS PACIENTES CON HEMOSIDEROSIS PULMONAR

Sexo	Frecuencia	Porcentaje
F	4	50
M	4	50
TOTAL	8	100%

Gráfica 2. SEXO DE LOS PACIENTES CON HEMOSIDEROSIS PULMONAR



Combinando la información referida previamente, agregamos los datos de los pacientes de acuerdo a su edad y sexo en una tabla cruzada demostrando la distribución por sexo y la edad al diagnóstico de hemosiderosis pulmonar. (Tabla 3)

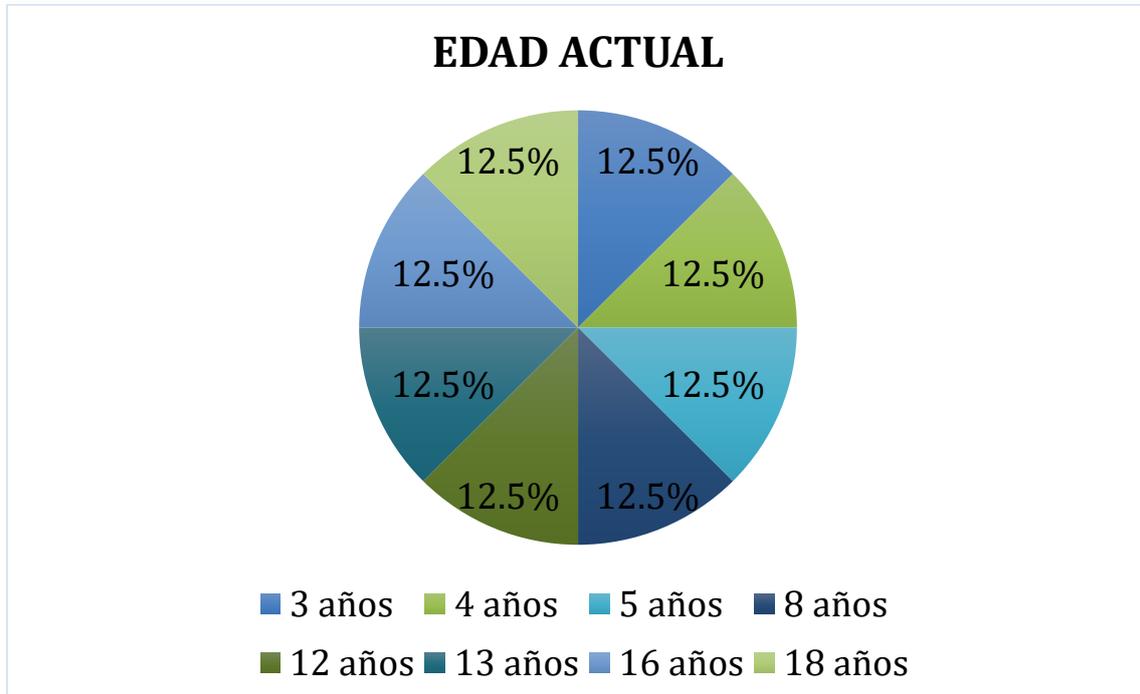
Tabla 3. EDAD AL DIAGNÓSTICO Y DISTRIBUCIÓN DE ACUERDO CON EL SEXO EN PACIENTES CON HAD

	EDAD AL DX						Total
	2	3	4	5	10	11	
SEXO F	1	1	0	1	0	1	4
M	0	0	1	1	1	1	4
Total	1	1	1	2	1	2	8

Tabla 4. EDAD ACTUAL DE PACIENTES CON HEMOSIDEROSIS PULMONAR

Edad Actual	Frecuencia	Porcentaje
3	1	12.5
4	1	12.5
5	1	12.5
8	1	12.5
12	1	12.5
13	1	12.5
16	1	12.5
18	1	12.5

Gráfica 3. EDAD ACTUAL DE PACIENTES CON HEMOSIDEROSIS PULMONAR



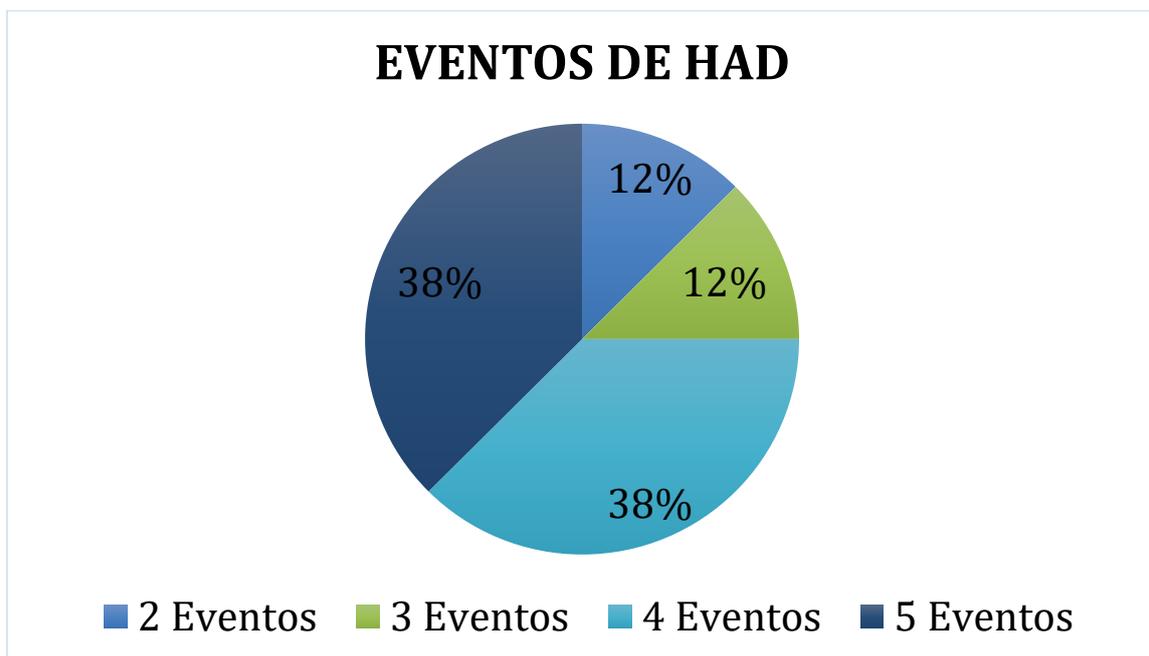
Otras de las variables estudiadas fue la presencia de eventos diagnosticados como hemorragias alveolares difusas, cuya presencia ensombrece el pronóstico

encontrando que más del 60% tuvieron más de 3 eventos hasta el corte del estudio. (tabla 5 y gráfica 4)

Tabla 5. EVENTOS DE HEMORRAGIA ALVEOLAR DIFUSA

EVENTOS DE HEMORRAGIA ALVEOLAR DIFUSA		
Cantidad de eventos	Frecuencia	Porcentaje
2	1	12%
3	1	12%
4	3	38%
5	3	38%

Gráfica 4. EVENTOS DE HEMORRAGIA ALVEOLAR DIFUSA

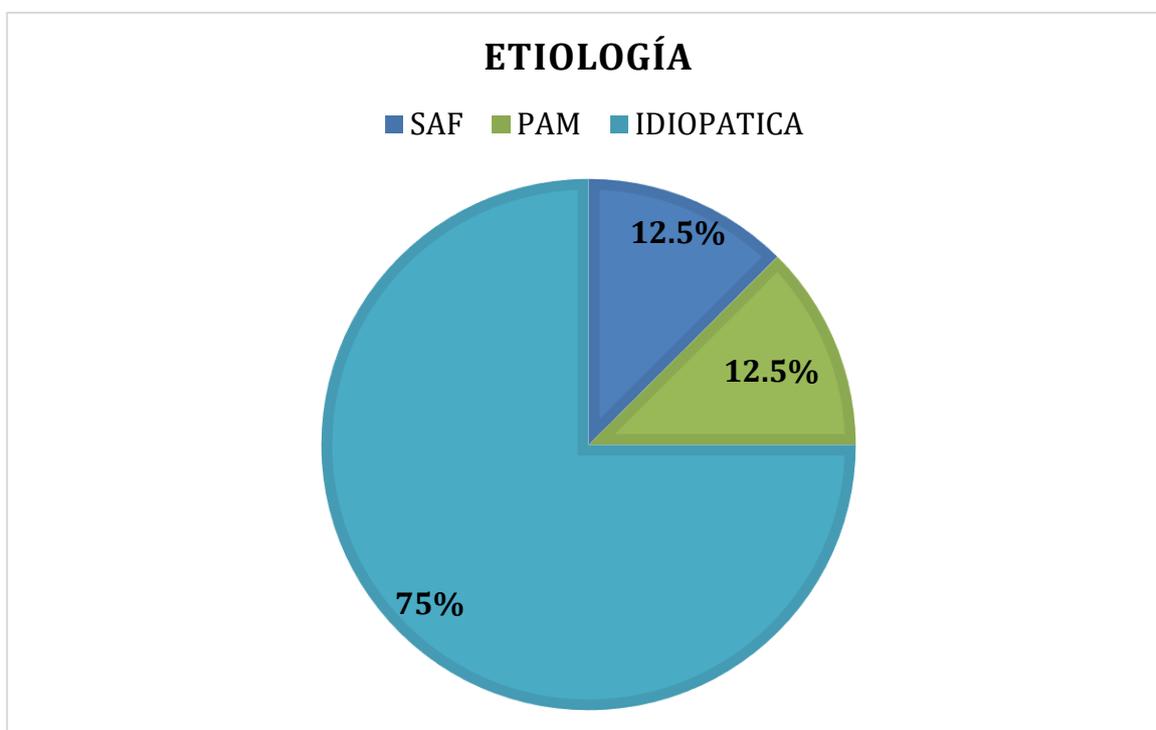


En cuanto a la etiología encontramos que en más del 75% no se identificó la causa clasificándose como idiopática. Otro paciente con síndrome antifosfolípido y un último como poliangeítis microscópica. (tabla 6 y gráfico 5)

Tabla 6. ETIOLOGÍA DE LA HEMOSIDEROSIS PULMONAR

ETIOLOGÍA		
	Frecuencia	Porcentaje
SAF	1	12.5%
PAM	1	12.5%
IDIOPATICA	6	75%
TOTAL	8	100%

Gráfica 5. ETIOLOGÍA DE LA HEMOSIDEROSIS PULMONAR



Los hallazgos radiológicos encontrados en nuestros pacientes fueron las imágenes compatibles con ocupación alveolar que la literatura señala como en alas de mariposa o murciélago, situación que se asocia a eventos de hemorragia alveolar difusa; encontrando una totalidad de 5 pacientes, correspondiendo al 62.5% de los pacientes estudiados. En cuanto a los pacientes que tuvieron imágenes compatibles con imagen intersticial de tipo reticular en la radiografía

de tórax se encontró un total de 7 pacientes correspondiendo dicha cifra al 87.5%. Demostramos la información correspondiente a continuación en la tabla 11 y gráfica 7:

A continuación, señalamos mostramos la tabla 7 correspondiente a estos hallazgos antes mencionados:

Tabla 7. HALLAZGOS RADIOLÓGICOS

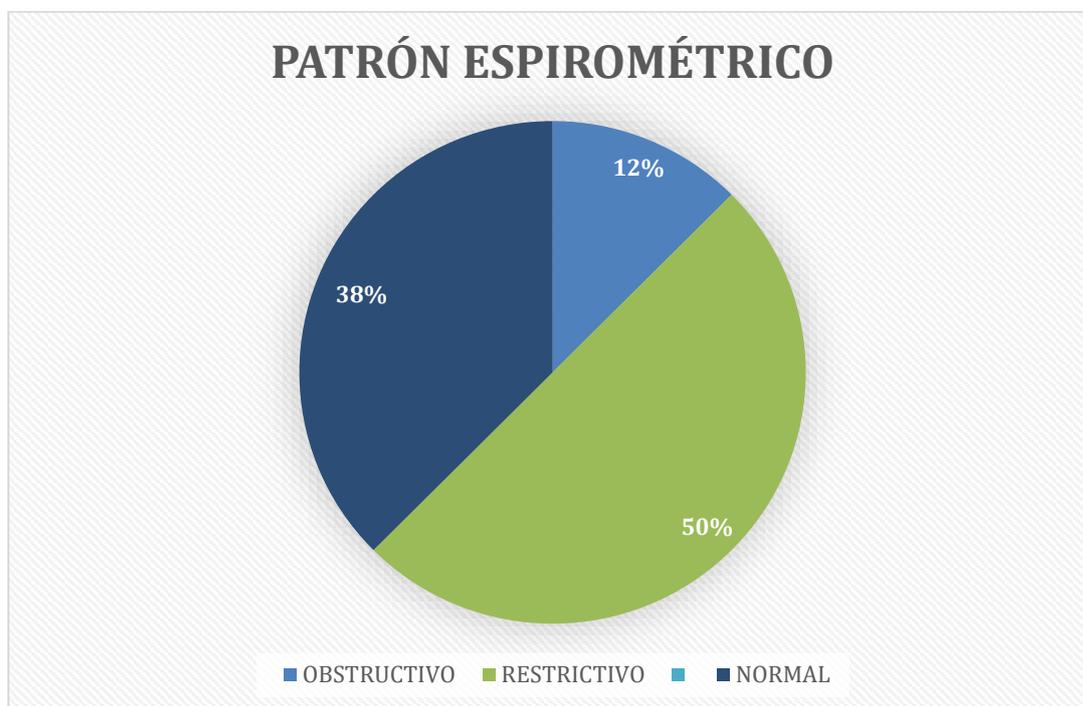
HALLAZGO RADIOLÓGICO	FRECUENCIA
PATRÓN ALVEOLAR	5
PATRÓN INTERSTICIAL RETICULAR	7

La variable más importante en este estudio fue la investigación de las pruebas de funcionamiento respiratorio en los pacientes con hem siderosis pulmonar, determinando los hallazgos de aquellas pruebas realizadas en el laboratorio de fisiología pulmonar del servicio de Neumología y Cirugía de Tórax del Instituto Nacional de Pediatría. El primer estudio analizado fue la espirometría, resultados reportan la presencia de patrón obstructivo en un solo paciente correspondiente al 12.5%, y un patrón restrictivo en 4 pacientes, correspondiendo al 50% con estudio normal en los 3 últimos pacientes. Se anexa la información correspondiente a estos hallazgos en la tabla 8 así como gráfica 6 a continuación:

Tabla 8. PATRÓN ESPIROMÉTRICO

PATRÓN ESPIROMÉTRICO	FRECUENCIA
OBSTRUCTIVO	1
RESTRICTIVO	4
NORMAL	3

Gráfica 6. PATRÓN ESPIROMÉTRICO



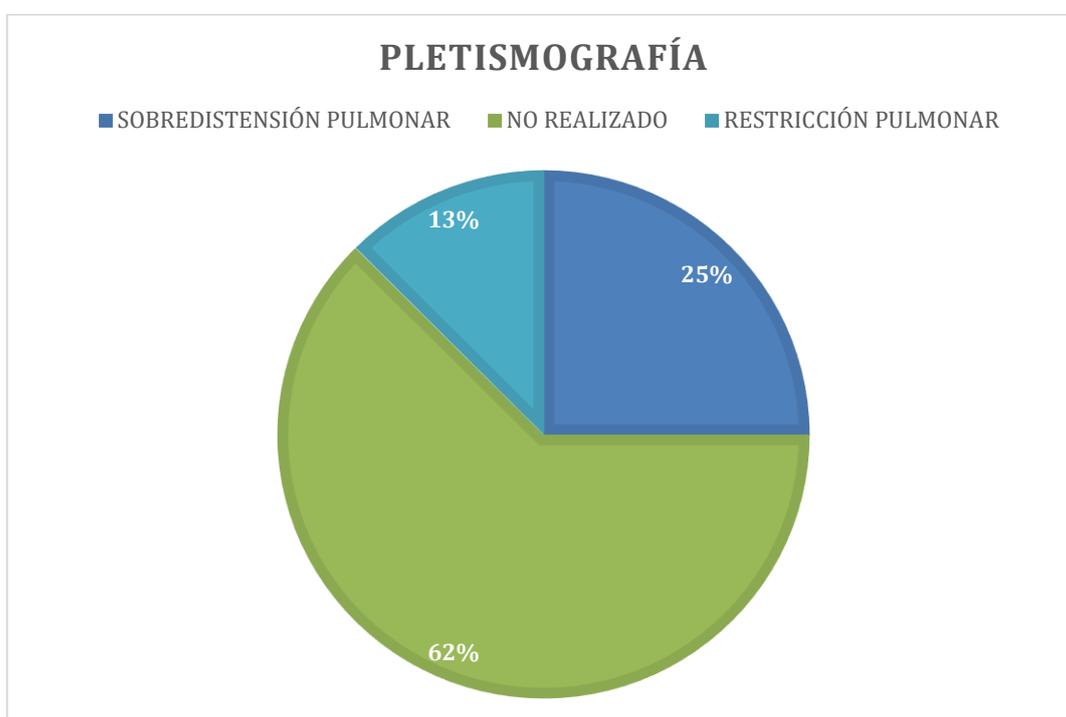
Según la edad, encontrada, se tuvo que complementar con oscilometría en 2 pacientes para valoración del funcionamiento pulmonar, con resultado normal en ambos casos.

Otras de las pruebas para valoración del funcionamiento pulmonar que tenemos disponibles es la pletismografía para valoración de volúmenes pulmonares, en este estudio se encontró la presencia datos de sobredistensión pulmonar en 25 % de los pacientes estudiados, correspondiendo a 2 de la totalidad de estos, así como restricción pulmonar en un solo paciente que equivale al 13% de los casos con hem siderosis pulmonar, el resto de pacientes no pudo realizar este estudio por la edad o no cumplir con las características para una calidad valida que permita su interpretación. Se representan los datos informados en las tablas 8 y su representación en las gráficas 7 a continuación.

Tabla 8. PLETISMOGRAFÍA

PATRÓN DE PLETISMOGRAFÍA	FRECUENCIA
SOBREDISTENSIÓN PULMONAR	2
RESTRICCIÓN PULMONAR	1
NO REALIZADA	5

Gráfica 7. PACIENTES CON PLETISMOGRAFÍA CON RESTRICCIÓN PULMONAR

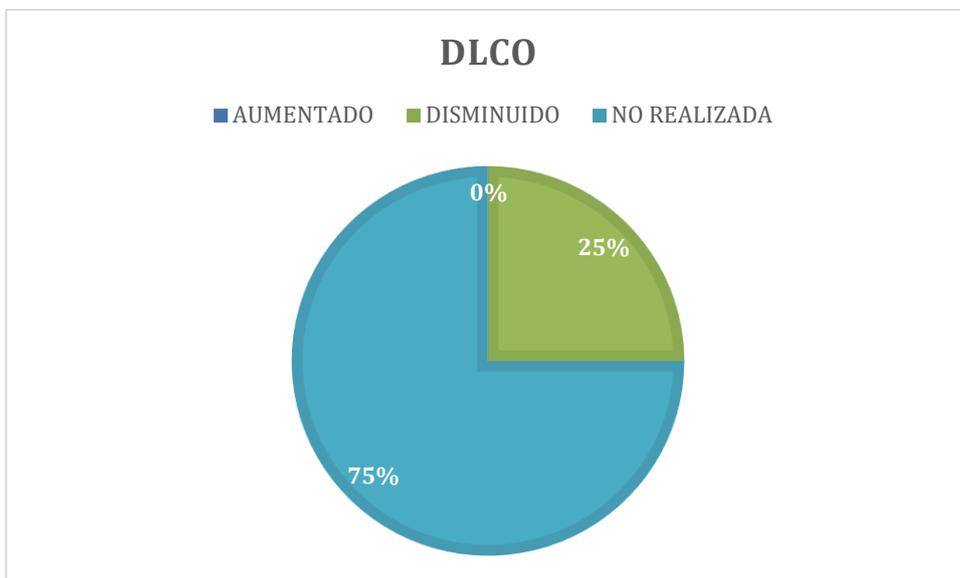


La última prueba de funcionamiento pulmonar analizada es la difusión de monóxido de carbono (DLCO), cuya información nos puede demostrar la presencia de alteraciones crónicas o agudas por sangrado reciente. Dentro de los hallazgos durante la revisión de los resultados, resalta la presencia de valores de DLCO disminuidos solo en 2 de los 8 pacientes estudiados, correspondiendo a un 25% de la muestra analizada, sin encontrar algún paciente con DLCO aumentado, al resto de pacientes al igual que con el estudio de pletismografía no fue posible realizarlos. La información correspondiente a estos datos se detalla a continuación en la tabla 9 así como gráfica 8.

Tabla 9. DLCO

DLCO	FRECUENCIA
AUMENTADO	0
DISMINUIDO	2
NO REALIZADA	6

Gráfica 8. PACIENTES CON DLCO



Finalmente se realizó revisión de los pacientes de hemosis pulmonar en los cuáles se realizó estudio confirmatorio de la patología antes mencionada, mediante estudios complementarios, encontrando que en el 100% de los pacientes se efectuó lavado broncoalveolar y detección de hemosiderófagos en el estudio histopatológico, y solo en 2 pacientes se realizó biopsia pulmonar y en ambos se detectó presencia de hemosiderófagos durante el estudio de patología. Se detallan los hallazgos en la tabla 10 y 11, así como la gráfica 9.

d

Tabla 10. PACIENTES CON LAVADO BRONCOALVEOLAR POSITIVO PARA HEMOSIDEROFAGOS

LAVADO BRONCOALVEOLAR POSITIVO PARA HEMOSIDEROFAGOS

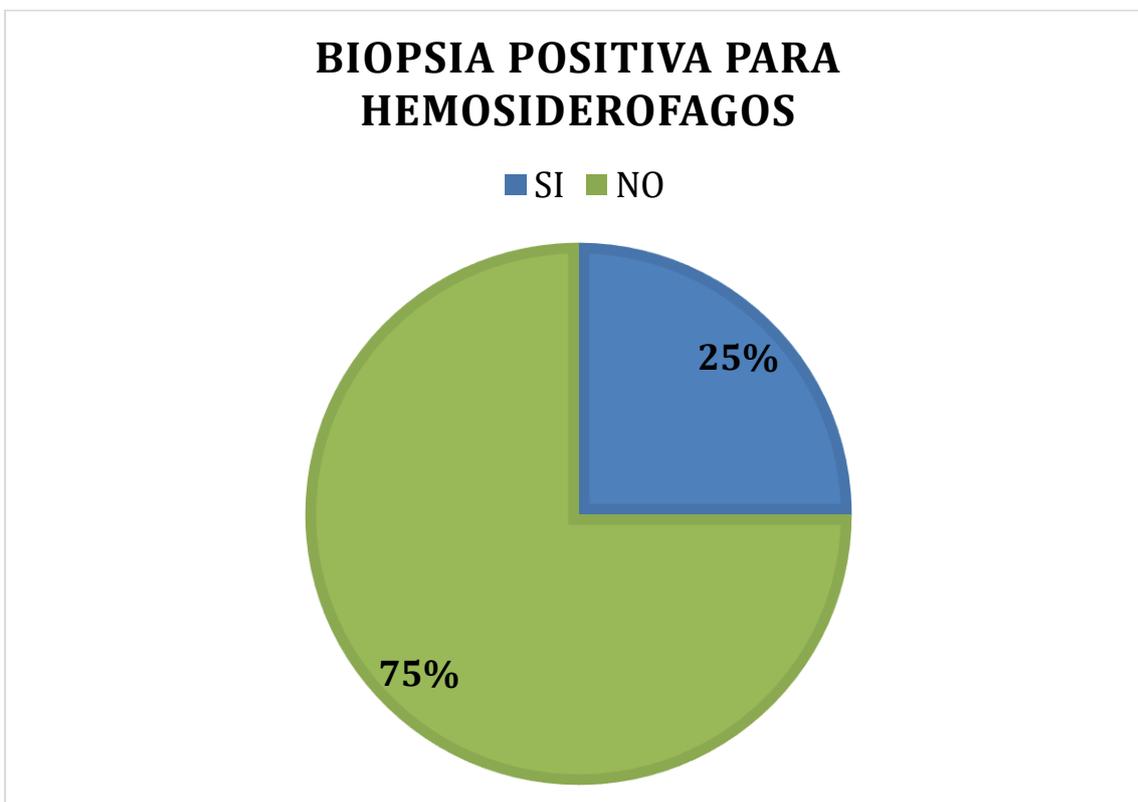
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	SI	8	100.0	100.0	100.0

Tabla 11. PACIENTES CON BIOPSIA PULMONAR POSITIVA PARA HEMOSIDEROFAGOS

BIOPSIA PULMONAR POSITIVA PARA HEMOSIDEROFAGOS

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	SI	2	25.0	25.0	25.0
	NO	6	75.0	75.0	100.0
	Total	8	100.0	100.0	

Gráfica 9. PACIENTES CON BIOPSIA PULMONAR POSITIVA PARA HEMOSIDEROFAGOS



7. DISCUSIÓN

La hemosiderosis pulmonar se considera una enfermedad grave, de poca prevalencia cuya afectación es predominante en la edad pediátrica¹. La importancia del diagnóstico oportuno radica en el mejor pronóstico y evolución en cuanto más temprano se realice, cuyo seguimiento y afectación a nivel pulmonar se puede normar en base a los hallazgos funcionales respiratorios. Se debe considerar que a pesar de que la enfermedad se considera una enfermedad cuya expresión puede ser resultante de una variedad de enfermedades, la mayoría en la edad pediátrica se considera de etiología idiopática, información que se encuentra de igual manera corroborada por los hallazgos identificados en nuestro estudio durante el estudio de los pacientes, siendo la mayoría de los pacientes con este diagnóstico.

Se considera una enfermedad rara, cuya información se corrobora en nuestro análisis durante esta tesis al detectar una cantidad total de 8 pacientes con este diagnóstico en seguimiento por nuestro servicio, la incidencia reportada va de 0.24 a 1.23 casos por millón.⁶ Siendo la mayor prevalencia aquellos casos relacionados con causa idiopática reportando en la literatura de 0.5 a 1 caso por millón. Igualmente, la distribución por género de los pacientes con este diagnóstico se reporta sin diferencia entre ambos géneros, encontrando en nuestro análisis una igualdad en cuanto a dichos hallazgos con una presencia de 50% para cada género, por lo tanto, esta información concuerda con la información encontrada en literatura internacional.⁷

La supervivencia en estos pacientes con el tratamiento actual en el caso de hemosiderosis pulmonar idiopática (HPI) a los 5 años es de 86% teniendo estos datos corroborados por nuestro servicio ya que la información obtenida no demuestra fallecimiento de los pacientes analizados. Esta información resulta importante ya que nos ofrece datos sobre la evolución de los pacientes, en un mediano y largo plazo.

En nuestros pacientes encontramos que la mayoría presenta diagnóstico, antes de los 5 años con un total de 62.5% de los pacientes con hemosiderosis pulmonar, teniendo solo 2 pacientes con edad de diagnóstico superior a los 10 años representando el 37.5% del total de sujetos estudiados, situación que corresponde con la presentación bimodal reportada en diversos artículos donde se menciona una mayor frecuencia de aparición de esta enfermedad en dos picos, antes de los 5 años de edad y adolescente de 11 años o más. ^{1,3,4,10}

Los pacientes con hemosiderosis pulmonar presenta eventos recurrentes de hemorragia alveolar difusa (HAD) cuya característica específica es secundaria al evento de sangrado intrapulmonar se considera la presencia anemia e imágenes radiológicas características, con manifestaciones pulmonares no asociadas a proceso infeccioso concurrente; pudiendo detectar macrófagos alveolares cargados de hemosiderina como consecuencia de la degradación de la hemoglobina por estas células. La recurrencia de estos periodos de hemorragia alveolar difusa condicionan un estado inflamatorio crónico que posteriormente conduce a un engrosamiento de la membrana basal alveolar y, finalmente, a fibrosis intersticial que determina un peor pronóstico funcional en los pacientes; dentro de los hallazgos determinados en esta patología de acuerdo a los pacientes analizados un total de 32 eventos en los 8 pacientes estudiados, resalta la presencia de 4 y 5 eventos en 3 pacientes respectivamente correspondiente al 38% cada uno de los pacientes analizados, considerando esta situación como un mal pronóstico funcional para los pacientes con mayor cantidad de hemorragias ya que dicha situación puede complicarse con fibrosis intersticial y daño pulmonar progresivo, que limitaría la difusión de gases a nivel de la membrana alveolo capilar.

Los pacientes pueden presentar daño de los capilares pulmonares por diversas causas, teniendo en la etiología inmunitaria una amplia gama de padecimientos que pueden condicionar estos eventos. Dentro del estudio de nuestros pacientes se detectó el diagnóstico de un paciente con poliangeítis microscópica, una vasculitis de pequeños vasos con afectación sistémica incluyendo a nivel pulmonar, en la cual, se encuentran casos descritos asociándose a hemosiderosis pulmonar como una de sus manifestaciones. ¹⁰ Otro de los

pacientes estudiados presentan como etiología de la hemosiderosis pulmonar síndrome antifosfolípido, sin embargo no encontramos dentro de la literatura, asociación frecuente con esta patología y eventos de hemorragia alveolar difusa.

Se categoriza como etiología idiopática, cumpliendo con el diagnóstico clínico de anemia, hemoptisis e infiltrados pulmonares difusos, así como detección de macrófagos cargados de hemosiderina en lavado broncoalveolar en un total de 6 pacientes correspondiendo al 75% de la muestra total. ^{5,8,10}

Los pacientes con diagnóstico de hemosiderosis pulmonar completan su estudio con exámenes complementarios, siendo la radiografía de tórax un estudio barato y accesible para normar conducta. Dentro de los hallazgos que se pueden encontrar, en la literatura se describe el patrón compatible con imagen en “alas de mariposa o murciélago” que traduce un infiltrado alveolar simétrico con distribución hacia regiones apicales y laterales del tórax, siendo una imagen sugerente de eventos de hemorragia alveolar difusa, por lo tanto en periodos libres de enfermedad pueden mostrar regresión parcial o total. En nuestros pacientes analizados encontramos un 62.5% correspondiendo a 5 pacientes con estas imágenes características. Otra de las imágenes radiológicas que se pueden encontrar se encuentra el patrón intersticial de tipo reticular lo cual traduce una afección fibrótica pulmonar encontrada en 7 de nuestros 8 pacientes (87.5%), relación que se puede explicar por la cantidad de eventos de hemorragia alveolar difusa presentados en nuestra muestra, teniendo pacientes que han cursado hasta con 5 episodios desde la fecha de su diagnóstico. ¹¹

Como complemento dentro de los estudios diagnósticos disponibles se encuentra la realización de lavado broncoalveolar mediante broncoscopia, cuyo rendimiento diagnóstico es mayor a las muestras obtenidas por esputo las cuales se tiñen de sange de forma progresiva al instilar líquido durante la realización del lavado. El estudio citológico e histopatológico demuestra predominancia de macrófagos, eritrocitos intactos y algunos neutrófilos, el hallazgo de macrófagos cargados de hemosiderina (hemosiderófagos) son patognomónicos de esta patología, sin embargo se debe tomar en cuenta que éstas células tardan 2 a 3 días en volverse cargados de hierro, por lo que la proporción típica de más del

50% de hemosiderófagos se puede omitir al realizar una broncoscopia inmediatamente después del evento de hemorragia alveolar difusa. Se confirma el diagnóstico de hemorragia alveolar difusa (HAD) si >20% en 200 macrófagos analizados son positivos para hemosiderina. Nuestros hallazgos reportaron la realización de por lo menos un lavado broncoalveolar en todos los pacientes con detección en el 100% de hemosiderófagos para confirmar el diagnóstico presuntivo de hemosiderosis pulmonar. Otro de los estudios para demostrar esta patología, es la biopsia de pulmón, se considera el estándar de oro para el diagnóstico de HP pero es un método invasivo. La biopsia de pulmón rara vez es necesaria, pero puede ayudar para diagnosticar enfermedades poco frecuentes, microscopía óptica de un espécimen de biopsia pulmonar demuestra como un hallazgo característico, pero totalmente inespecífico, que los alvéolos contienen numerosos macrófagos cargados de hemosiderina. En asociación con hemorragia pulmonar reciente, también se pueden encontrar eritrocitos en los alvéolos. Los capilares alveolares a menudo están dilatados, son tortuosos y pueden sobresalir hacia la luz alveolar. Una lesión y fuga capilar es un requisito previo para la hemorragia alveolar difusa, pero en la HPI no hay evidencia histológica o inmunohistoquímica de una capilaritis pulmonar. La biopsia pulmonar se dentro de nuestro estudio se detectó en 2 de nuestros pacientes a los que se le realizó ese procedimiento diagnóstico, en una paciente de 5 y 2 años, con diagnósticos de hemosiderosis idiopática y secundaria a síndrome antifosfolípidos respectivamente. ^{10, 11}

Las pruebas de funcionamiento respiratorio se consideran un estudio básico y esencial en los pacientes con hemosiderosis pulmonar, se reportan pocos estudios en la literatura con asociación de estos estudios con hemosiderosis pulmonar. Existe la limitación de que se consideran pruebas paciente/dependientes, por lo que la posibilidad de realizarlas en pacientes pediátricos menores a 5 años se ve dificultada por esta situación. En adultos y niños mayores, las pruebas de función pulmonar son útiles para seguir el curso de la enfermedad y demuestran una disminución de la capacidad pulmonar, una reducción de los volúmenes pulmonares y una obstrucción del flujo de aire. ^{18,19}

Los pacientes analizados durante esta tesis fueron sometidos a las pruebas de funcionamiento pulmonar disponibles en el laboratorio de fisiología pulmonar del departamento de Neumología Pediátrica de este Instituto; se cuenta con la totalidad de reportes de espirometrías con patrón obstructivo en 1 de los pacientes estudiados correspondiendo al 12.5% de éstos; igualmente el análisis detectó la presencia de un patrón restrictivo en el 50% de nuestros pacientes. Dentro de los pacientes con diagnóstico de hemosiderosis idiopática que son la mayoría dentro del estudio (6 de 8 pacientes) se analizó su resultado específico en la espirometría detectando 3 pacientes con patrón restrictivo y 1 con patrón obstructivo; de la totalidad de los pacientes ninguno tuvo respuesta a broncodilador posterior a la aplicación de salbutamol. Esta información concuerda con lo reportado en otros estudios, donde se demuestra un predominio de patrones restrictivos, como consecuencia de la fisiopatología y evolución de la enfermedad en caso de un control inadecuado y episodios de hemorragia alveolar recurrentes que llevarían a una alteración con cambios fibróticos condicionando la representación en las pruebas de espirometría con patrón restrictivo. ^{8,20}

La oscilometría de impulso se realizó en pacientes cuya edad imposibilitaban la realización de espirometría; el estudio nos permite valorar la resistencia de la vía aérea pudiendo determinar patrones compatibles con obstrucción proximal, distal o restricción de la vía aérea. Se realiza oscilometría de impulso en 2 pacientes (12.5%) de 3 y 4 años, sin presentar anomalía en este estudio; no existe reportes en la literatura con referencia a este estudio de funcionamiento respiratorio con hemosiderosis pulmonar, sin embargo resulta importante mantener un seguimiento posterior de los pacientes complementando con otros estudios al contar con edad suficiente para realizarlos de manera adecuada.

En cuanto a la pletismografía, el cual es el estándar de oro para medición de volúmenes pulmonares, con utilidad para confirmar presencia de restricción pulmonar en pacientes con espirometría alterada con este tipo de patrón, o bien cuantificar la sobredistensión pulmonar y atrapamiento aéreo. Los hallazgos de nuestros pacientes se demuestran por presencia de sobredistensión en 2 pacientes (25%) y restricción en uno solo (12.5%) sin embargo por la edad de

nuestros pacientes, solo estos 3 referidos son aquéllos que lograron realizar un estudio con adecuada calidad para su interpretación. No se encuentra información con referencia a este estudio en la literatura, sin embargo se debe recalcar, que es un estudio importante para complementar las espirometrías con patrones alterados, como parte del seguimiento en esta patología, pudiendo apoyar al resto de pruebas de funcionamiento respiratorio para determinar las repercusiones funcionales de los pacientes.

El estudio que se encuentra con mayor frecuencia reportado en las publicaciones relacionadas con esta patología es la medición de la capacidad de difusión de monóxido de carbono (DLCO), la cual, puede estar elevada falsamente durante los episodios de hemorragia alveolar, hasta 48 horas posterior al evento, al presentar una mayor unión del monóxido de carbono (CO) a la hemoglobina alveolar o en el intersticio; teniendo en cuenta que al ceder el episodio de HAD, cuando la hemoglobina en el espacio alveolar se ha degradado, los valores de DLCO se encontrarán menores a los valores predichos para la edad, reflejando una menor difusión de este gas a través de la membrana alveolo capilar. Se considera un estudio sencillo, con repetibilidad y accesabilidad para su realización, sin embargo igual que con el resto de prueba de funcionamiento pulmonar cuenta con la desventaja de ser paciente dependiente, por lo que para su realización es necesario que los pacientes tengan la capacidad de entender las maniobras necesarias para la determinación de los valores de DLCO. Los hallazgos en nuestro pacientes estudiados determinaron la presencia de una DLCO disminuida en 2 de ellos, sin encontrar ningún valor con aumento del mismo, situación que es esperada, ya que en los eventos de hemorragia alveolar difusa, por las condiciones clínicas que presentan los pacientes, incluyendo dependencia de oxígeno suplementario, se imposibilita la realización de las maniobras necesarias para este estudio. El valor mínimo reportado en uno de los dos pacientes fue 53% de DLCO corregido por altitud y hemoglobina, situación que refleja la evolución crónica de la patología, ya que es un paciente diagnosticado a los 11 años de edad, con edad actual de 12 años, teniendo en este periodo una documentación de 5 eventos lo cual representaría una evolución no adecuada de su padecimiento de base, este mismo paciente se incluye dentro de los cuales presentaron alteraciones por pletismografía y

espirometría compatibles con restricción pulmonar. EL otro paciente con alteración en el estudio de DLCO es un paciente de 5 años con edad actual de 8 y 4 eventos de HAD con un valor mínimo de 70% de DLCO corregido por altitud y hemoglobina asociado también a un patrón restrictivo en su espirometría. 8,20,

21

En la literatura pocos casos se encuentran reportados en asociación a pruebas de funcionamiento respiratorio, sin embargo su realización es importante ya que implica una manera objetiva de poder obtener datos en referencia a la afectación funcional de los pacientes y el pronóstico, además de apoyar de que las mediciones secuenciales, ayudan en la decisión de modificaciones terapéuticas y por lo tanto al pronóstico de los pacientes, siendo un indicador sensible y útil.

Finalmente es importante recalcar que en cuanto al pronóstico de los pacientes de acuerdo a la literatura, menciona una supervivencia de 3 a 5 años, con reportes de seguimiento de hasta 17 años, sin embargo la evolución se ve reflejada entre otros factores por diagnóstico oportuno y tratamiento inmunosupresor agresivo; se encuentra información que la evolución de la enfermedad en pacientes pediátricos toma un curso rápido y pronóstico desfavorable, situación que en nuestros pacientes puede evidenciarse al presentar una alta cantidad de eventos de hemorragia alveolar difusa, lo cual repercute directamente en el pronóstico de la enfermedad.

8. CONCLUSIÓN.

Por lo tanto como conclusión de esta tesis se debe hacer énfasis en la importancia de considerar una vigilancia estrecha y la necesidad de realizar estudios de forma más temprana en pacientes con sospecha de hemosiderosis pulmonar para disminuir la morbi mortalidad asociada a la enfermedad, cuya respuesta clínica al tratamiento se puede determinar con base al número de episodios de hemorragia alveolar difusa, mejoría de síntomas, alteraciones radiológicas, y de importancia vital, las manifestaciones en las pruebas de funcionamiento respiratorio, lo cual se demuestra con la información recabada

en esta tesis por la presencia de mayor alteración de estas pruebas en aquellos pacientes con una cantidad elevada de eventos de hemorragia alveolar asociado a una edad tardía de diagnóstico encontrado en el análisis de los pacientes con hemosiderosis pulmonar en seguimiento por el servicio de Neumología Pediátrica, resaltando la importancia del seguimiento funcional respiratorio, logrando confirmar algunos hallazgos de la literatura médica; se logró presentar resultados que proveen nueva información sobre esta patología además de apoyar el objetivo planteado de esta tesis, demostrando alteraciones corroborados en las pruebas de funcionamiento pulmonar manifestado como patología restrictiva y alteración en la difusión de gases secundario al daño crónico por esta patología.

Se resalta el hecho de que en lugar de utilizar información retrospectiva de expedientes sería adecuado realizar estudios en donde la información se recolecte con los objetivos que se desee analizar con la finalidad de una mejor obtención de datos para estudios posteriores.

9. BIBLIOGRAFIA.

1. G. Nuesslein, Thomas et al. Pulmonary haemosiderosis in infants and children. *Paediatric respiratory Reviews* (2006) 7, 45–48
2. Freitas, Ana et al. Chronic alveolar haemorrhage in a paediatric patient: a diagnostic and treatment challenge. *BMJ Case Rep* 215.
3. Bakalli I, Kota L, Sala D, Celaj E, Kola E, Lluca R, Sallabanda S. Idiopathic pulmonary hemosiderosis - a diagnostic challenge. *Ital J Pediatr.* 2014;40:35.
4. MS Park et al. Diffuse Alveolar Hemorrhage. *Tuberc Respir Dis* 2013;74:151-162
5. Chin, Chana et al. A physician survey reveals differences in management of idiopathic pulmonary hemosiderosis. *Orphanet Journal of Rare Diseases* (2015)10:98

6. Montaña, Eduardo et al. Environmental Risk Factors Associated With Pediatric Idiopathic Pulmonary Hemorrhage and Hemosiderosis in a Cleveland Community. *Pediatrics* 1997;99:e5
7. C. Beckerman, Robert et al. Familial Idiopathic Pulmonary Hemosiderosis. *AM J. Dis Child – Vol 133*, June 1979.
8. Taytard et al. New insights into pediatric idiopathic pulmonary hemosiderosis: the French RespiRare® cohort. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2013, 8:161
9. Milan et al. Idiopathic pulmonary haemosiderosis. Epidemiology, pathogenic aspects and diagnosis. *Respiratory Medicine* 1998. 92, 902-907
10. Parris D. et al. An approach to pulmonary haemorrhage in children. *S Afr Respir J* 2017;23(3):63-70.
11. Cohen S. Idiopathic pulmonary hemosiderosis. *Am J Med Sci* 1999; 317: 67–74.
12. Zhang et al. Clinical characteristics and prognosis of idiopathic pulmonary hemosiderosis in pediatric patients. *Journal of International Medical Research* 2018; 0(0) 1–10
13. Demedts M, Thomeer M. Rare diffuse lung diseases and mimics of diffuse lung diseases. In: Olivieri D, du Bois RM, eds. *Interstitial lung diseases*. *Eur.Respir.Monographs*, Ed.ERS. 2000;5:267–288.
14. RE Benítez-Pérez, et al. Espirometría: recomendaciones y procedimiento. *Neumol Cir Torax Vol. 75 - Núm. 2:173-190* Abril-junio 2016.
15. JC Vázquez-García, et al. Prueba de difusión pulmonar de monóxido de carbono con técnica de una sola respiración (DLCOb). Recomendaciones y procedimiento. *Neumol Cir Torax Vol. 75 - Núm. 2:161-172* Abril-junio 2016
16. S Guerrero-Zúñiga, et al. Pletismografía corporal: recomendaciones y procedimiento. *Neumol Cir Torax Vol. 75 - Núm. 4:296-307* Octubre-diciembre 2016
17. L Gochicoa-Rangel, et al. Oscilometría de impulso. Recomendaciones y procedimiento. *Neumol Cir Torax Vol. 73 - Núm. 2:138-149* Abril-junio 2014

18. Repetto et al. Idiopathic pulmonary hemosiderosis clinical, radiological and respiratory function studies. *Pediatrics*, Vol 40, No 1, July 1967
19. Picard et al. Sequential Pulmonary Function Measurements in an Infant Treated with Idiopathic Pulmonary Hemosiderosis. *IMAJ* 2008;10:590–592
20. Chryssanthopoulos et al. Prognostic criteria in idiopathic pulmonary hemosiderosis in children. *EurJPediatr*(1983)140:123-125
21. W. Ewan Pamela et al. Detection of intrapulmonary hemorrhage with carbon monoxide uptake. Application in Goodpasture's Syndrome. *The New England Journal of Medicine*. Vol 295 No 25:1391-1396
22. Le Clainche et al. Outcome of idiopathic pulmonary hemosiderosis. *Medicine* 79; 318-26, 2000.
23. Kiper et al. Long-Term Clinical Course of Patients With Idiopathic Pulmonary Hemosiderosis (1979–1994): Prolonged Survival With Low-Dose Corticosteroid Therapy. *Pediatric Pulmonology* 27:180–184 (1999)
24. Castellazzi et al. Idiopathic pulmonary haemosiderosis in paediatric patients: how to make an early diagnosis *Italian Journal of Pediatrics* (2016) 42:86
25. M. Saeed et al. Prognosis in Pediatric Idiopathic Pulmonary Hemosiderosis. *opoulos*
26. O.C. Ioachimescu et al. Idiopathic pulmonary haemosiderosis revisited. *Eur Respir J* 2004; 24: 162–170