

**DESCRIPCIÓN DE ALTERACIONES RESPIRATORIAS CRÓNICAS EN
PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO EN EL HOSPITAL
UNIVERSITARIO DE SANTANDER ENTRE 2012 Y 2016, BUCARAMANGA,
COLOMBIA**

YEISON SANTAMARÍA ALZA

**UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER
FACULTAD DE SALUD
ESCUELA DE MEDICINA
ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA INTERNA
BUCARAMANGA
2019**

**DESCRIPCIÓN DE ALTERACIONES RESPIRATORIAS CRÓNICAS EN
PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO EN EL HOSPITAL
UNIVERSITARIO DE SANTANDER ENTRE 2012 Y 2016, BUCARAMANGA,
COLOMBIA**

YEISON SANTAMARÍA ALZA

**Informe de trabajo de grado presentado como requisito para optar por el
título de Especialista en Medicina Interna**

Director

**JAVIER ENRIQUE FAJARDO RIVERO
MD Internista- Especialista en Neumología**

Coodirector:

**CLAUDIA LUCÍA FIGUEROA PINEDA
MD. Internista – Magister en Epidemiología**

**UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER
FACULTAD DE SALUD
ESCUELA DE MEDICINA
ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA INTERNA
BUCARAMANGA**

2019

CONTENIDO

Pág.

INTRODUCCIÓN	13
1. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	14
2. HIPÓTESIS.....	15
3. OBJETIVOS.....	16
3.1. OBJETIVO GENERAL	16
3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	16
4. JUSTIFICACIÓN.....	17
5. MARCO TEÓRICO	19
6. METODOLOGÍA	34
6.1 DISEÑO METODOLÓGICO.....	34
6.1.1. Tipo de estudio	34
6.2. MARCO MUESTRAL	34
6.2.1. Tipo de muestreo	34
6.2.2. Población a estudio.....	34
6.2.3 Población Blanco	34
6.2.4. Tamaño de la muestra.	34
6.3. CRITERIOS DE INCLUSIÓN	36
6.4. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	36
6.5. DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES	37
6.5.1 Variables Independientes.....	37
6.5.2 Variables dependientes.....	39
6.6. PLAN DE PROCESAMIENTO DE DATOS	40
6.8. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	40

7. FORTALEZAS Y DEBILIDADES DEL ESTUDIO.....	43
8. CONSIDERACIONES ÉTICAS	44
9. RESULTADOS ESPERADOS Y POTENCIALES BENEFICIARIOS	46
9.1. RELACIONADOS CON LA GENERACIÓN DE CONOCIMIENTO	46
9.2. CONDUCENTES AL FORTALECIMIENTO Y CAPACIDAD CIENTÍFICA	46
9.3. DIRIGIDOS A LA APROPIACIÓN SOCIAL DEL CONOCIMIENTO	47
9.4. DIRIGIDOS AL IMPACTO ECONÓMICO	47
10. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.....	48
11. PRESUPUESTO Y FUENTES DE FINANCIACION	49
12. RESULTADOS.....	51
12.1. INCLUSIÓN DE PACIENTES	51
12.2. DESCRIPCIÓN DE LA POBLACIÓN	52
12.3 NEUMOPATÍA CRÓNICA EN PACIENTES CON LES	54
12.3.1 Hipertensión pulmonar	58
12.3.2 Engrosamiento pleural	59
12.3.3 Enfermedad pulmonar intersticial.....	59
12.4 MORTALIDAD INTRAHOSPITALARIA EN PACIENTES CON LES	60
12.5 REINGRESO HOSPITALARIO EN PACIENTES CON LES	62
12.6 COMPARACIÓN DE PUNTAJES DE ACTIVIDAD DE LES (ECLAM, SLEDAI 2K Y SLEDAI-MEX)	64
12.6.1 Predicción de mortalidad.....	64
12.6.2 Predicción de reingreso hospitalario	70
12.7 NEUMOPATÍA AGUDA.....	76
13. DISCUSIÓN	79
13.1 NEUMOPATÍA CRÓNICA.....	79
13.2. MORTALIDAD	83
13.3. REINGRESO HOSPITALARIO	84
13.4 COMPARACIÓN DE ESCALAS	85
13.5 NEUMOPATÍA AGUDA.....	86
14. CONCLUSIONES DE LA POBLACIÓN ESTUDIADA.....	92

BIBLIOGRAFIA.....	94
-------------------	----

LISTA DE FIGURAS

	Pág.
Figura 1. Flujograma de inclusión de pacientes.....	51
Figura 2. Prevalencia de alteraciones pulmonares crónicas en pacientes con LES	54
Figura 3. Variables asociadas a la presencia de ERC-LES	57
Figura 4. Variables asociadas a la presencia de hipertensión pulmonar en pacientes con LES	58
Figura 5. Variables asociadas a la presencia de engrosamiento pleural en pacientes con LES	59
Figura 6. Variables asociadas a la presencia de enfermedad pulmonar intersticial en pacientes con LES	60
Figura 7. Variables asociadas a mortalidad intrahospitalaria en pacientes con LES	61
Figura 8. Variables asociadas a reingreso hospitalario en pacientes con LES	63
Figura 9. Curvas ROC de las escalas ECLAM, SLEDAI 2K y SLEDAI MEX para mortalidad	65
Figura 10. Curvas de sensibilidad y especificidad de la escala ECLAM para el desenlace mortalidad	66
Figura 11. Curvas de sensibilidad y especificidad de la escala SLEDAI 2K para el desenlace mortalidad	66
Figura 12. Curvas de sensibilidad y especificidad de la escala SLEDAI MEX para el desenlace mortalidad	67
Figura 13. Puntos de corte para predicción de mortalidad de la escala ECLAM ...	68

Figura 14. Puntos de corte para predicción de mortalidad de la escala SLEDAI 2K	69
Figura 15. Puntos de corte para predicción de mortalidad de la escala SLEDAI MEX	70
Figura 16. Curvas ROC de las escalas ECLAM, SLEDAI 2K y SLEDAI MEX para reingreso hospitalaria.....	71
Figura 17. Curvas de sensibilidad y especificidad de la escala ECLAM para el desenlace reingreso hospitalaria	72
Figura 18. Curvas de sensibilidad y especificidad de la escala SLEDAI 2K para el desenlace reingreso hospitalario	72
Figura 19. Curvas de sensibilidad y especificidad de la escala SLEDAI MEX para el desenlace reingreso hospitalario.....	73
Figura 20. Puntos de corte para predicción de reingreso hospitalario de la escala ECLAM	74
Figura 21. Puntos de corte para predicción de reingreso hospitalario de la escala SLEDAI 2K.....	75
Figura 22. Puntos de corte para predicción de reingreso hospitalario de la escala SLEDAI MEX	75
Figura 23. Alteraciones respiratorias agudas en pacientes con LES	76

LISTA DE TABLAS

Pág.

Tabla 1. Criterios de clasificación de Lupus eritematoso sistémico. Colegio Americano de Reumatología.....	19
Tabla 2. Índice ECLAM	29
Tabla 3. Escala MEX-SLEDAI.....	31
Tabla 4. Índice SLEDAI 2K	32
Tabla 5. Cálculo de tamaño de muestra por comparación de proporciones	35
Tabla 6. Cálculo de tamaño de muestra para análisis de asociación	35
Tabla 7. Gastos de personal	49
Tabla 8. Equipos y software.....	49
Tabla 9. Gastos totales	50
Tabla 10. Características generales de la población con LES	55
Tabla 11. Descripción de los reingresos hospitalarios de los pacientes con LES..	62
Tabla 12. Estadísticas de clasificación para el desenlace mortalidad de las escalas de actividad de la enfermedad de LES (ECLAM, SLEDAI 2K y SLEDAI MEX)	65
Tabla 13. Estadísticas de clasificación para el desenlace mortalidad de las escalas de actividad de la enfermedad de LES (ECLAM, SLEDAI 2K y SLEDAI MEX)	71
Tabla 14. Variables asociadas a la presencia de alteraciones respiratorias agudas en pacientes colombianos con LES	77

RESUMEN

TÍTULO: DESCRIPCIÓN DE ALTERACIONES RESPIRATORIAS CRÓNICAS EN PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE SANTANDER ENTRE 2012 Y 2016, BUCARAMANGA, COLOMBIA*

AUTOR: YEISON SANTAMARÍA ALZA**

PALABRAS CLAVE: Lupus eritematoso sistémico; Neumopatía; Hipertensión pulmonar; Tomografía de tórax

DESCRIPCIÓN

INTRODUCCIÓN: El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad multisistémica, en la cual el compromiso respiratorio es frecuente con una prevalencia entre el 28 y 66%. El objetivo fue describir las alteraciones pleuropulmonares crónicas en pacientes colombianos con LES y evaluar las variables asociadas con la presencia de enfermedad respiratoria crónica asociada a LES (ERC-LES)

MÉTODOS: Estudio de corte transversal que evaluó la prevalencia de ERC-LES. Se realizó análisis descriptivo, de comparación de grupos y bivariado. El análisis bivariado fue realizado para el desenlace primario (ERC-LES) y secundarios (engrosamiento pleural, hipertensión pulmonar y enfermedad intersticial crónica). El software usado fue Stata 12.0

RESULTADOS: Se incluyeron 200 pacientes. La prevalencia de ERC-LES fue del 30,5%. Se encontraron como variables asociadas a aumento del riesgo residir en zona rural, la exposición a humo de leña, presencia de alteraciones hematológicas, pericárdicas, renales, aumento de la actividad de la enfermedad, uso de ciclofosfamida, elevación de reactantes inflamatorios, hipocomplementemia C3 y aumento en los títulos de anticuerpos antinucleares y anti-DNA. Como factor protector se encontró el uso de metotrexate. Igualmente se determinó asociación entre ERC-LES con aumento en la probabilidad de mortalidad, reingreso hospitalario y estancia hospitalaria prolongada

CONCLUSIÓN: Los pacientes con aumento del riesgo de presentar ERC-LES son aquellos con mayor actividad de la enfermedad, dados no solo por las escalas de actividad sino también por el compromiso en otros órganos o sistemas. Se hipotetiza como factor protector el uso de metotrexate, lo cual deberá ser evaluado en otros estudios.

* Trabajo de grado

** Facultad de Salud. Escuela de Medicina. Departamento de Medicina Interna. Especialización en Medicina Interna. Director: Javier Enrique Fajardo Rivero, MD Internista- Especialista en Neumología. Coodirector: Claudia Lucía Figueroa Pineda, MD. Internista – Magister en Epidemiología

SUMMARY

TITLE: DESCRIPTION OF CHRONIC RESPIRATORY ALTERATIONS IN PATIENTS WITH LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO IN THE SANTANDER UNIVERSITY HOSPITAL BETWEEN 2012 AND 2016, BUCARAMANGA, COLOMBIA*

AUTHOR: YEISON SANTAMARÍA ALZA**

KEYWORDS: Systemic lupus erythematosus; Pneumopathy; Pulmonary hypertension; Chest tomography

DESCRIPTION

BACKGROUND/OBJECTIVE: Systemic lupus erythematosus (SLE) is a multisystem disease, in which respiratory compromise is frequent with a prevalence which ranges from 28% to 66%. The objective was to describe the chronic pleuropulmonary alterations in Colombian patients with SLE (CPA-SLE) and to evaluate the variables related with their presence.

METHODS: Cross-sectional study that evaluated the prevalence of CPA-SLE. A descriptive, group comparison and bivariate analysis were performed. The bivariate analysis was done for the primary outcome (CPA-SLE) and secondary outcome (pleural thickening, pulmonary hypertension, and chronic interstitial disease). The software used was Stata 12.0.

RESULTS: 200 patients were included between 2012 and 2017. The prevalence of CPA-SLE was 30.5%. Exposure to wood smoke, living in rural areas, the presence of pericardial disease, hematological and renal alterations, high disease activity, use of cyclophosphamide, elevation of inflammatory reactants, C3 hypocomplementemia, and high anti-nuclear and anti-dsDNA antibody titers were found as variables associated with an increased risk of having CPA-SLE. The use of methotrexate was found as a protective factor. Likewise, an association between CPA-SLE and an increase in the probability of death, hospital readmission and prolonged length of hospital stay was found.

CONCLUSIONS: Patients with increased risk of presenting CPA-SLE are those with high disease activity, given not only by the activity scores but also by the commitment in other organs or systems. The use of methotrexate is hypothesized as a protective factor, which should be evaluated in other studies.

* Degree work

** School of Health. Medicine School. Department of Internal Medicine. Specialization in Internal Medicine. Director: Javier Enrique Fajardo Rivero, MD Internist- Specialist in Pulmonology. Co-director: Claudia Lucía Figueroa Pineda, MD. Internist - Master in Epidemiology

INTRODUCCIÓN

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune potencialmente fatal, en la que se producen autoanticuerpos que pueden generar lesión en diversos órganos siendo los más afectados el riñón, el pulmón y la piel¹.

La enfermedad es más frecuente en mujeres que en hombres, con una relación 9:1. Suele darse el diagnóstico entre la segunda y tercera década de la vida. No obstante, el compromiso pulmonar es más frecuentemente encontrado en hombres.

^{2,3}

El compromiso imagenológico o clínico pulmonar en pacientes con LES es del 25%⁴, sin embargo, en estudios de autopsias se ha encontrado alteración respiratoria hasta en el 97% de los sujetos estudiados⁵.

El compromiso respiratorio de los pacientes con lupus puede ser dado por la alteración en parénquima pulmonar, vías respiratorias, pleura, músculos de la respiración o vasculatura pulmonar. El lugar preferentemente afectado en estos pacientes es la pleura, demostrándose en el 77,8% de los sujetos con LES.^{6,7}

¹ CALVO-ALÉN, J.; SILVA-FERNÁNDEZ, L.; ÚCAR-ANGULO, E, Pego-reigosa JM, Olivé A, Martínez-fernández C, et al. Consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre el uso de terapias biológicas en el lupus eritematoso sistémico. *Reumatol clínica*. 2016;9(5):281–96

² *Ibíd.*

³ LOPEZ, P.; MOZO, L.; GUITIERREZ, C. SA. Epidemiology of systemic lupus erythematosus in a northern Spanish population: gender and age influence on immunological features. *Lupus*. 2003;12(11):860–5

⁴ PEGO-REIGOSA, JM.; MADEIROS, DA.; ISENBERG, DA. Respiratory manifestations of systemic lupus erythematosus : old and new concepts. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2009;23:469–80

⁵ QUADRELLI, SA.; ALVAREZ, C.; ARCE, SC.; PAZ, L.; SARANO, J.; SOBRINO, EM, et al. Pulmonary involvement of systemic lupus erythematosus : analysis of 90 necropsies. *Lupus*. 2009;18:1053–60

⁶ PEGO-REIGOSA, MADEIROS, ISENBERG, Op. Cit.

⁷ QUADRELLI, ALVAREZ, ARCE, PAZ, SARANO, SOBRINO, Op. Cit.

1. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son las alteraciones respiratorias crónicas que presentan los pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico que consultaron al Hospital Universitario de Santander desde el año 2012 hasta el año 2016?

2. HIPÓTESIS

Los pacientes con LES tienen alteraciones pulmonares que incluyen compromiso de pleura, parénquima pulmonar, vías respiratorias, músculos respiratorios y vasculatura pulmonar, siendo más prevalente la alteración en pleura.

3. OBJETIVOS

3.1. OBJETIVO GENERAL

Describir las alteraciones respiratorias crónicas en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico que consultaron al Hospital Universitario de Santander entre 2012 y 2016.

3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- ▶ Describir las variables clínicas y paraclínicas de los sujetos incluidos en el estudio
- ▶ Calcular la prevalencia de alteración pleural, intersticial, vía aérea, disfunción muscular e hipertensión pulmonar en los sujetos en estudio.
- ▶ Determinar la prevalencia de reingreso hospitalario por complicaciones pulmonares de los sujetos en estudio y las variables de riesgo más prevalentes.
- ▶ Cuantificar la prevalencia de mortalidad intrahospitalaria en el grupo de sujetos con complicaciones pulmonares y las variables de riesgo más prevalentes.
- ▶ Comparar el porcentaje de actividad de las diferentes escalas de actividad de enfermedad de Lupus en los pacientes a estudio.
- ▶ Evaluar la presencia de alteraciones pulmonares agudas (infección, hemorragia alveolar difusa, tromboembolismo pulmonar y neumonitis lúpica aguda) y las variables de riesgo más prevalentes.

4. JUSTIFICACIÓN

El lupus eritematoso sistémico es una enfermedad autoinmune del tejido conectivo que afecta diferentes órganos, entre ellos cabe la pena destacar el compromiso respiratorio, ya que puede afectar diferentes partes de éste sistema como la pleura, parénquima pulmonar, vías aéreas o vasculatura pulmonar.⁸

En estudios previos se ha observado que la actividad de la enfermedad medida por diferentes escalas (SLEDAI 2K, ECLAM), la positividad de anticuerpos anti-dcDNA, anti-SM y anti-RNP, disminución del complemento y presencia de síntomas respiratorios se ha asociado de forma estadísticamente significativa (valor de p menor a 0,05) a la presencia de alteraciones en el aparato respiratorio de los pacientes con lupus. Por su parte, la negatividad de los anticuerpos anti-dcDNA y el uso de corticoides se asociaron con menor probabilidad de presentar alteraciones respiratorias. No obstante, dichos estudios se han realizado en poblaciones diferentes a la colombiana (Arabia Saudí⁹, Egipto¹⁰, Canadá¹¹, y China¹²), por lo que al generalizar los resultados a nuestra población podrían no ser reproducibles. Por lo anterior surge la necesidad de obtener datos locales que permitan evaluar nuestra población y así dirigir intervenciones que puedan disminuir la probabilidad de presentar estas alteraciones.

⁸ CALVO-ALÉN, SILVA-FERNÁNDEZ, ÚCAR-ANGULO, PEGO-REIGOSA, OLIVÉ, MARTÍNEZ-FERNÁNDEZ. Op. Cit.

⁹ ALAMOUDI, O.; ATTAR, S. Pulmonary manifestations in systemic lupus erythematosus: Association with disease activity. *Respirology*. 2015;20:474–80

¹⁰ HABIB, H.; ARAFAT, W.; MARIE, M.; EISSA, A. Pulmonary involvement in early systemic lupus erythematosus. *Egypt Rheumatol*. 2013;35:225–31

¹¹ ALLEN, D.; FISCHER, A.; BSHOUTY, Z.; HITCHON, C.; MEYERS, M.; MITTOO, S. Evaluating systemic lupus erythematosus patients for lung involvement. *Lupus*. 2012;21:1316–25

¹² HUANG, C.; LI, M.; LIU, Y.; WANG, Q.; GUO, X.; ZHAO, J.; et al. Baseline Characteristics and Risk Factors of Pulmonary arterial hypertension in Systemic Lupus Erythematosus patients. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(10):1–7

Otro punto a tener en cuenta, son las recaídas relacionadas a las manifestaciones pulmonares crónicas en lupus. Dichas recaídas pueden necesitar de atención hospitalaria aumentando los costos relacionados a los cuidados clínicos requeridos. Al determinar las variables más frecuentes en los pacientes con recaídas, se pudiesen generar políticas que permitan un mayor control de la enfermedad, disminuyendo los reingresos hospitalarios, costos secundarios a la atención y posibles complicaciones a las cuales se encuentran expuestos los pacientes hospitalizados.

Por otra parte, el conducir un estudio como el que se propone, pueden generar hipótesis para futuros estudios de investigación, contribuyendo de esta manera con el conocimiento de las alteraciones pulmonares en los pacientes con enfermedades del tejido conectivo.

5. MARCO TEÓRICO

El Lupus Eritematoso Sistémico (LES) es una enfermedad severa que generalmente afecta múltiples órganos a medida que avanza el compromiso. Es el prototipo de enfermedad autoinmune ya que se caracteriza por la presentación de múltiples autoanticuerpos que afectan sistema articular, piel, sistema renal, sistema hematológico y sistema respiratorio, entre otros.¹³

El diagnóstico suele realizarse de manera tardía debido a la inespecificidad de los síntomas iniciales como fatiga, malestar general, astenia y fiebre. A medida que progresa la enfermedad, esta es más visible por la afectación multisistémica. El Colegio Americano de Reumatología creó una escala que permite identificar a los pacientes con LES, siendo probable el diagnóstico con la presencia de 4 de los ítems mencionados. La escala se resume en la tabla 1¹⁴.

Tabla 1. Criterios de clasificación de Lupus eritematoso sistémico. Colegio Americano de Reumatología.

Criterio	Definición
Eritema Malar	Eritema fijo, plano o elevado, sobre las eminencias malares, respetando los pliegues nasolabiales
Rash discoide	Zonas eritematosas elevadas con escamas queratóticas adherentes y taponamiento folicular. En las lesiones antiguas puede producirse cicatrización atrófica
Fotosensibilidad	Erupción cutánea desproporcionada tras exposición a la luz solar, por historia u observada por el médico
Úlceras orales	Úlceras orales o nasofaríngeas, normalmente indoloras, observadas por el médico
Artritis	Artritis no erosiva en dos o más articulaciones periféricas, con inflamación, derrame sinovial o dolor a la palpación

¹³ CALVO-ALÉN, SILVA-FERNÁNDEZ, ÚCAR-ANGULO, PEGO-REIGOSA, OLIVÉ, MARTÍNEZ-FERNÁNDEZ, et al. Op. Cit.

¹⁴ Ibíd.

Criterio	Definición
Serositis	- Pleuritis: historia clínica convincente, roce auscultado por un médico o demostración de derrame pleural - Pericarditis: documentada por electrocardiograma, roce auscultado por un médico o demostración de derrame pericárdico
Nefropatía	- Proteinuria persistente superior a 0,5 g/día o > 3+ si no se ha cuantificado, - Cilindruria: de hematíes o hemoglobina, cilindros granulosos, tubulares o mixto
Alteración neurológica	Convulsiones o psicosis, en ausencia de trastorno metabólico, electrolítico o de fármacos que las puedan producir
Alteraciones hematológicas	- Anemia hemolítica con reticulocitosis o - Leucopenia < de 4.000/mm³ en 2 ocasiones o - Linfopenia < de 1.500/mm³ en 2 ocasiones o - Trombocitopenia < de 100.000/mm³ no secundaria a fármacos
Alteración inmunológica	- Anti-dcDNA positivo o - Anti-Sm positivo o - Anticuerpos antifosfolípidos positivos basado en 1) Anticuerpos anticardiolipinas IgG o IgM (+) a títulos medios o altos 2) Anticoagulante lúpico (+) o - Serología luética falsamente (+) durante al menos 6 meses
Anticuerpos antinucleares positivos	Título anormal de anticuerpos antinucleares por inmunofluorescencia o por otro test equivalente en ausencia de fármacos capaces de producir lupus inducido por los mismos

Es una enfermedad que afecta principalmente a mujeres jóvenes, pero puede afectar a hombres y en cualquier edad. La relación de compromiso entre mujeres y hombres es de 9 mujeres por cada hombre afectado.¹⁵

Epidemiología

La prevalencia de LES se estima entre 4 y 250 casos por cada 100.000 habitantes. En España se estableció una prevalencia de 8,33 casos por cada 100.000 hombre y de 57,91 por cada 100.000 mujeres.¹⁶

¹⁵ Ibid.

¹⁶ LOPEZ, MOZO, GUITIERREZ, Op. Cit.

El compromiso respiratorio suele verse al final de la enfermedad, el hallazgo más comúnmente encontrado es la pleuritis, sin embargo puede haber compromiso de parénquima, vasos pulmonares, diafragma o vía aérea. Estudios en autopsias encontraron compromiso respiratorio en el 97,8% de los pacientes con LES, siendo el hallazgo más frecuente la pleuritis en el 77,8%, seguido por infecciones bacterianas en el 57,8%, hemorragia alveolar en el 25,6%, alteraciones de vía aérea en el 21,1%, infecciones oportunistas en el 14,4% y tromboembolismo pulmonar en el 7,8%.¹⁷

La mayoría de los pacientes con LES y compromiso respiratorio cursan asintomáticos. Pego-Reigosa y colaboradores encontraron que el 25% de los sujetos que padecen LES manifiestan síntomas respiratorios o muestran alteraciones en imágenes del tórax.¹⁸

ALTERACIONES RESPIRATORIAS

- Enfermedad pleural:

El lugar más frecuentemente afectado del sistema respiratorio por el LES es la pleura. Entre el 30 y 50% de los pacientes con LES desarrollan enfermedad pleural sintomática, y un gran número de sujetos presentan alteraciones asintomáticas.^{19, 20, 21.}

¹⁷ QUADRELLI, ALVAREZ, ARCE, PAZ, SARANO, SOBRINO, et al. Op. Cit.

¹⁸ PEGO-REIGOSA, MADEIROS, ISENBERG, Op. Cit.

¹⁹ KAMEN, DL.; STRANGE, C. Pulmonary Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus. Clin Chest Med [Internet]. Elsevier Ltd; 2010;31(3):479–88. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ccm.2010.05.001>

²⁰ GOOD, J.T.; KING, T.E.; VEENA, B.A.; STEVEN, A.S. Lupus pleuritis. Clinical features and pleural fluid characteristics with special referencie to pleural fluid antinuclear antibodies. Chest [Internet]. The American College of Chest Physicians; 1963;84(6):714–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1378/chest.84.6.714>

²¹ PINES, A.; KAPLINSKY, N.; OLCHOVSKY, D.; ROZENMAN, J.; FRANKL, O. Pleuro-pulmonary Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus: Clinical Features of its Subgroups. Prognostic and Therapeutic implications. Chest [Internet]. The American College of Chest Physicians; 1985;88(1):129–35. Available from: <http://dx.doi.org/10.1378/chest.88.1.129>

Aunque el compromiso respiratorio suele evidenciarse en enfermedad avanzada, entre el 5 y 10% de los pacientes con lupus debutan con pleuritis. Al igual que la mayoría de las alteraciones respiratorias, la pleuritis suele cursar asintomática, sin embargo la manifestación más frecuente es dolor torácico con la inspiración.²²

La otra enfermedad pleural encontrada en el LES es el derrame pleural, el cual suele ser bilateral y pequeño, por lo que en muchas oportunidades puede no verse en imágenes de tórax. Cuando se hace estudio del líquido pleural característicamente es un exudado con predominio linfocitario, disminución de la glucosa y del complemento.²³

El tratamiento indicado en las enfermedades pleurales asociadas a LES es corticoide a dosis bajas o antiinflamatorios no esteroideos. La respuesta al tratamiento es buena, con baja tasa de resistencia.^{24, 25, 26}

- Neumonitis lúpica aguda:

Es una de las complicaciones del LES más letales, mostrando mortalidad hasta del 50% de los afectados. La prevalencia reportada se encuentra entre el 1 y el 12% de los sujetos que padecen LES.^{27, 28}

Los síntomas presentados son fiebre, tos, dolor pleurítico, disnea, hipoxia y hemoptisis por lo que en muchos casos se confunde con infecciones pulmonares. En las imágenes de tórax se evidencia infiltrados alveolares principalmente en

²² RUANO, CA.; LUCAS, RN.; LEAL, CI. Thoracic Manifestations of Connective Tissue Diseases. Curr Probl Diag Radiol. 2014;1-13

²³ Ibid.

²⁴ KAMEN, STRANGE, Op. Cit.

²⁵ RUANO, LUCAS, LEAL, Op. Cit.

²⁶ LYNCH, DA. Lung Disease Related to Collagen Vascular Disease. J Thorac Imaging. 2009;24(4):299-309

²⁷ RUANO, LUCAS, LEAL, Op. Cit.

²⁸ CHEEMA, GS.; QUISMORIO, FP. Interstitial lung disease in systemic lupus erythematosus. Curr Opin Pulm Med. 2000;6:424-9

lóbulos inferiores, infiltrados en vidrio esmerilado o más raramente apariencia en panal de abejas.^{29, 30}

El tratamiento de la neumonitis lúpica son los corticoides orales, sin embargo si no hay respuesta, es necesario iniciar corticoides endovenosos. Como alternativas se tiene ciclofosfamida, micofenolato mofetil o rituximab. La plasmaféresis puede tenerse en cuenta en estos pacientes.³¹

- Enfermedad pulmonar intersticial crónica

La Enfermedad pulmonar intersticial crónica se pueden encontrar entre el 3 y 13% de los pacientes con LES. Los síntomas predominantes son tos no productiva, disnea de esfuerzo y dolor pleurítico. Al examen físico se encuentran estertores en bases pulmonares.³²

Las pruebas de función pulmonar muestran un patrón restrictivo con disminución de volúmenes pulmonares y de la difusión de monóxido de carbono. Las imágenes de tórax muestran un patrón reticular, vidrio esmerilado y/o tractos fibrosos.³³

En la patología pulmonar se encuentra engrosamiento de septos alveolares, fibrosis intersticial, infiltrado linfocitario, depósito de inmunocomplejos en septos e hiperplasia de neumocitos tipo II.³⁴

²⁹ RUANO, LUCAS, LEAL, Op. Cit.

³⁰ CHEEMA, QUISMORIO, Op. Cit.

³¹ CHEEMA, GS.; QUISMORIO, FP. Interstitial lung disease in systemic lupus erythematosus. Curr Opin Pulm Med. 2000;6:424–9

³² KAMEN, STRANGE, Op. Cit.

³³ RUANO, LUCAS, LEAL, Op. Cit.

³⁴ TANSEY, D.; WELLS, AU.; COLBY, T V. Ip S.; NIKOLAKOUPOLLOU, A.; BOIS, RM, et al. Variations in histological patterns of interstitial pneumonia between connective tissue disorders and their relationship to prognosis. Histopathology. 2004;44:585–96

El tratamiento indicado para esta patología es corticoide oral. En caso de no respuesta se indica el uso de azatioprina, ciclofosfamida o micofenolato.³⁵

- Síndrome del pulmón encogido:

Es una rara complicación respiratoria del LES, con una prevalencia que va desde el 0,6 al 0,9% de pacientes con LES³⁶ Se desconoce con certeza la fisiopatología de la enfermedad, sin embargo existe la teoría de que es causada por debilidad diafragmática secundaria a neuropatía frénica.³⁷

El síntoma predominante en estos pacientes suele ser la disnea. En radiografía de tórax se muestra ascenso bilateral de los diafragmas. Las pruebas de función pulmonar evidencian disminución del volumen pulmonar y una difusión de monóxido de carbono normal corregida por volúmenes pulmonares.³⁸

Los tratamientos propuestos incluyen corticoides, azatioprina, metotrexate, ciclofosfamida o rituximab.³⁹

- Hemorragia alveolar difusa:

Es una complicación aguda potencialmente fatal debido a pérdida masiva de sangre. La prevalencia estimada es del 3%.⁴⁰

³⁵ KAMEN, STRANGE, Op. Cit.

³⁶ TOYA, SP.; TZELEPIS, GE. Association of the Shrinking Lung Syndrome in Systemic Lupus Erythematosus with Pleurisy : A Systematic Review ILLUSTRATIVE CASES. Semin Arthritis Rheum [Internet]. Elsevier Inc.; 2008;39(1):30–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.semarthrit.2008.04.003>

³⁷ KAMEN, STRANGE, Op. Cit.

³⁸ RUANO, LUCAS, LEAL, Op. Cit.

³⁹ KARIM, MY.; MIRANDA, LC.; TENCH, CM.; GORDON PA.; CRUZ, DPD.; KHAMASHTA, MA.; et al. Presentation and Prognosis of the Shrinking Lung Syndrome in Systemic Lupus Erythematosus. Semin Arthritis Rheum. 2002;31(5):289–98

⁴⁰ RUANO, LUCAS, LEAL, Op. Cit.

Los pacientes con hemorragia alveolar se presentan con disnea, tos, hemoptisis y fiebre. Paraclínicamente se encuentra una caída brusca del hematocrito y en pruebas de función pulmonar hay aumento de la difusión de monóxido de carbono. En radiografía de tórax hay infiltrados alveolares bilaterales. El diagnóstico se confirma con hemosiderófagos en lavado broncoalveolar.⁴¹

La histopatología puede mostrar dos patrones de hemorragia alveolar. El más frecuentemente encontrado es el patrón en hemorragia blanda; con menos frecuencia se encuentra capilatitis con depósito de inmunocomplejos.⁴²

El tratamiento indicado es corticoide a altas dosis asociado a inmunomodulador también a altas dosis. Es frecuente que el tratamiento anterior fracase, por lo que hay indicación de plasmaféresis.⁴³

- Hipertensión pulmonar:

La prevalencia estimada de hipertensión pulmonar en sujetos con LES, es del 4,2%⁴⁴. Los síntomas con que se presentan son tos, disnea, fatiga y dolor torácico. No es frecuente que se encuentren signos de falla cardiaca derecha. Dentro del espectro del LES, es común encontrar hipertensión pulmonar en aquellos pacientes que presentan síndrome antifosfolípidos (SAF) asociado.⁴⁵

En histopatología se ha encontrado lesiones angiomatosas plexiformes, engrosamiento de paredes vasculares y microtrombosis in situ.⁴⁶

⁴¹ KAMEN, STRANGE, Op. Cit.

⁴² RUANO, LUCAS, LEAL, Op. Cit.

⁴³ LYNCH, Op. Cit.

⁴⁴ PRABU, A.; PATEL, K.; YEE, C.; NIGHTINGALE, P.; SITUNAYAKE, RD.; THICKETT, DR.; et al. Prevalence and risk factors for pulmonary arterial hypertension in patients with lupus. *Rheumatology*. 2009;48:1506–11

⁴⁵ RUANO, LUCAS, LEAL, Op. Cit.

⁴⁶ SWIGRIS, J.; FISCHER, A.; GILLES, J.; MEEHAN, RT.; BROWN, KK. Pulmonary and Thrombotic Manifestations of Systemic Lupus. *Chest* [Internet]. The American College of Chest Physicians; 2008;133(1):271–80. Available from: <http://dx.doi.org/10.1378/chest.07-0079>

El tratamiento requerido por estos pacientes es similar al de la hipertensión pulmonar idiopática (vasodilatadores pulmonares).^{47, 48}

- Tromboembolismo pulmonar (TEP):

La prevalencia calculada de TEP en pacientes con LES es del 9%. Puede presentarse de manera aguda o crónica. Los síntomas presentados son tos, dolor torácico y hemoptisis.

Al igual que en la hipertensión pulmonar, el TEP es más frecuente en pacientes con SAF que tienen anticuerpos anticardiolipina y anticoagulante lúpico positivos.⁴⁹

El tratamiento indicado para el TEP, es anticoagulación. La duración del tratamiento estará dado por la evolución y las comorbilidades del paciente.^{50, 51}

- Enfermedad de vía aérea:

La vía aérea de los pacientes con LES puede afectarse, tanto la superior con la inferior. El compromiso superior generalmente es leve y suele responder adecuadamente al uso de corticoides orales.⁵²

Por su parte la vía aérea inferior puede afectarse hasta en el 21% de los pacientes con LES, mostrando engrosamiento bronquial o bronquiectasias. Estas alteraciones se presentan con disnea, tos y expectoración.⁵³

⁴⁷ KAMEN, STRANGE, Op. Cit.

⁴⁸ LYNCH, Op. Cit.

⁴⁹ RUANO, LUCAS, LEAL, Op. Cit.

⁵⁰ KAMEN, STRANGE, Op. Cit.

⁵¹ LYNCH, Op. Cit.

⁵² RUANO, LUCAS, LEAL, Op. Cit.

⁵³ KAMEN, STRANGE, Op. Cit.

- Infecciones:

La prevalencia de infecciones respiratorias es desconocida. Fisiopatológicamente se explica la infección por la inmunosupresión causada por la enfermedad y el uso de medicamentos que afectan el sistema inmune y por el daño estructural respiratorio que pudiesen presentar los pacientes con LES.⁵⁴

Se ha determinado que el 75% de las infecciones respiratorias en pacientes con LES son bacterianas, 12% son causadas por mycobacterias, 7% por hongos y 5% por virus.⁵⁵

Los síntomas que presentan estos pacientes son tos, fiebre, expectoración. El tratamiento de elección será la antibioticoterapia guiada según patrón de sensibilidad.⁵⁶

Factores asociados a alteraciones pulmonares.

Respecto a la presencia de alteraciones pulmonares en pacientes con LES, se han realizado diferentes estudios en el mundo. En Arabia Saudí, Alamoindi y colaboradores encontraron asociación estadísticamente significativa con actividad de la enfermedad medida por la escala SLEDAI 2K (OR: 3,7; $p < 0,001$), bajos niveles de complemento C3 (OR: 3,56; $p < 0,001$) y C4 (OR: 3,34; $p < 0,001$) y presencia de anticuerpos Anti-dcDNA fuertemente positivos (OR 2,57; $p < 0,001$).⁵⁷

Hisham H y colaboradores en Egipto, realizaron un estudio similar en el que encontraron aumento de la posibilidad de presentar alteraciones respiratorias en paciente que fumaban (OR: 2,34; $p = 0,05$), con presencia de síntomas respiratorios (OR: 4,23; $p < 0,001$), actividad de la enfermedad medida con el puntaje total del

⁵⁴ RUANO, LUCAS, LEAL, Op. Cit.

⁵⁵ KAMEN, STRANGE, Op. Cit.

⁵⁶ KINDER, BW.; FREEMER, MM. Jr TEK.; RAYMOND, F.; NITITHAM, J.; TAYLOR, K.; et al. Clinical and Genetic Risk Factors for Pneumonia in Systemic Lupus Erythematosus. Arthritis Rheum. 2010;56(8):2679–86

⁵⁷ ALAMOUDI, ATTAR, Óp. Cit.

Score BILAG (OR: 2,22 $p=0,006$), niveles de anticuerpos Anti-dcDNA (OR: 2,99; $p< 0,001$), presencia de anticuerpos antifosfolípidos (OR 2,34; $p=0,01$), positividad de anticuerpos anti Sm (OR: 3,58; $p=0,002$) y anti RNP (OR 4,43; $p=0,005$), uso de esteroides (OR: 2,95; $p=0,005$), uso de terapia inmunomoduladora (OR: 2,01; $p=0,002$), y uso de rituximab (OR: 3,11; $p=0,002$).⁵⁸

Por su parte, Allen D. y colaboradores en Canadá ejecutaron una investigación de características similares encontrando asociación con la duración de la enfermedad (OR: 1,05; $p=0,002$), dolor pleurítico (OR: 5,77; $p< 0,001$), puntaje sociedad americana de reumatología (OR: 1,64; $p=0,003$), Total SLAM (OR: 1,12; $p=0,05$), presencia de disnea (OR: 3,66; $p=0,005$), positividad de anticuerpos anti-dcDNA (OR: 3,47; $p=0,007$), Anti-Sm (OR: 4,88, $p=0,002$), anti-RNP (OR: 5,41; $p< 0,001$), uso de corticoide (OR: 3,31; $p=0,007$) y uso de hidroxiclороquina (OR: 4,89; $p=0,04$)⁵⁹.

En China un estudio que buscó determinar los factores que se asociaban a alteraciones respiratorias en pacientes con LES, ejecutado por Huang C y colaboradores determinaron asociación con la duración de la enfermedad (OR: 1,18; $p=0,007$), derrame pericárdico (OR: 21,29; $p< 0,001$), anticuerpos Anti-RNP (OR: 12,39; $p< 0,001$), SLEDAI 2K mayor 9 (OR: 26,42; $p< 0,001$) y VSG mayor 20 (OR: 12,06; $p< 0,001$).⁶⁰

Escalas de medición de actividad de LES

- **ECLAM (European Consensus Lupus Activity Measurement).** Fue descrito por el grupo de trabajo europeo para el consenso de medición del LES en 1992. Mide la actividad de la enfermedad en el último mes. En el estudio de diseño del

⁵⁸ HABIB, ARAFAT, MARIE, EISSA, Óp. Cit.

⁵⁹ ALLEN, FISCHER, BSHOUTY, HITCHON, MEYERS, MITTOO, Óp. Cit.

⁶⁰ HUANG, LI, LIU, WANG, GUO, ZHAO, et al. Óp. Cit.

índice se evaluó viabilidad y validez aparente y de contenido⁶¹. Posteriormente se evaluó validez de constructo y de criterio comparándolo con SLAM, SLEDAI y BILAG con correlación mayor a 0,72. Evalúa 10 órganos y dos parámetros de laboratorio, con un valor que va de 0 a 17,4⁶². Es útil para estudios retrospectivos ya que tiene buena correlación con datos obtenidos de historia clínica rho: 0,871. La escala ECLAM se resumen en la tabla 2.^{63, 64}

Tabla 2. Índice ECLAM

Ítem	Descripción	Puntaje
Manifestaciones generales	Cualquiera de las siguientes: Fiebre o fatiga	0,5
Manifestaciones articulares	Cualquiera de las siguientes: Artritis o artralgia en evolución	1
Manifestaciones mucocutáneas	Cualquiera de las siguientes: Eritema malar, rash generalizado, rash discoide, vasculitis en piel, úlceras orales	0,5
Empeoramiento de manifestaciones cutáneas		1
Miositis	Confirmada por enzimas o electromiografía	2
Pericarditis	Demostrado por EKG o ecocardiograma	1
Manifestaciones intestinales	Cualquiera de las siguientes: Vasculitis intestinal, peritonitis estéril	2
Manifestaciones pulmonares	Cualquiera de las siguientes: Pleuritis, neumonitis o disnea en aumento	1
Manifestaciones neuropsiquiátricas	Cualquiera de las siguientes: Cefalea/migraña, convulsiones, ECV, enfermedad mental orgánica, psicosis	2

⁶¹ RAMSEY-GOLDMAN, R.; ISENBERG, DA. Systemic Lupus Erythematosus Measures British Isles Lupus Assessment Group (BILAG), European Consensus Lupus Activity Measurement (ECLAM), Systemic Lupus Activity Measure (SLAM), Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Measure (SLEDAI), and Systemic. Arthritis Rheum. 2003;49(5)

⁶² VITALI, C.; BENCIVELLI, D.; ISENBERG, D.; SMOLEN, J.; SNAITH, M.; SCIUTO, M.; et al. Disease activity in systemic lupus erythematosus : report of the Consensus Study Group of the European Workshop for Rheumatology Research. Clin Exp Rheumatol. 1992;10:541–7

⁶³ CASTREJÓN, I.; RUA-FIGUEROA, I.; ROSARIO, M.; CARMONA, L. Índices compuestos para evaluar la actividad de la enfermedad y el daño estructural en pacientes con lupus eritematoso: revisión sistemática de la literatura. Reum Clin. 2016;10(5):309–20

⁶⁴ MOSCA, M.; VITALIL, C.; CARRAIL, P.; NERIL, R.; BOMBARDIERIL, S. The validity of the ECLAM index for the retrospective evaluation of disease activity in systemic lupus erythematosus. Lupus. 2000;9

Manifestaciones renales	Cualquiera de las siguientes: proteinuria (500 mg/día), células rojas, hemoglobina, cilindros granulares, tubulares o mixtos, hematuria, aumento de creatinina o de la depuración de creatinina	0,5
Empeoramiento de manifestaciones renales		2
VSG	VSG mayor 25	1
Hipocomplementemia		1
Empeoramiento de hipocomplementemia		1

- **SLEDAI (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Measure):** Fue desarrollado en el año 1986, descrito en 1992 (SLEDAI)⁶⁵ modificado por el grupo SELENA para estudiar el uso de estrógenos y progestágenos en pacientes con LES (SELENA SLEDAI)⁶⁶., modificado nuevamente en el año 2000 (SLEDAI 2K)⁶⁷ y con versión que buscaba disminuir el costo de evaluación desarrollado por investigadores mexicanos en 1992 (MEX SLEDAI)⁶⁸ El índice SLEDAI se compone de 24 ítems y tiene una máxima puntuación de 105.⁶⁹
- **MEX-SLEDAI:** El MEX-SLEDAI al compararlo con SLEDAI tiene una correlación de 0,89, la validez de constructo fue evaluada con una correlación e 0,77. Se diseñó con el fin de disminuir los costos a la hora de realizar evaluación de la actividad del LES. Se considera activa la enfermedad por encima de 9 puntos cuando el paciente es valorado por médico y por encima de 7 puntos cuando el médico realiza valoración de la historia clínica. En cuanto a la validez de criterio,

⁶⁵ BOMBARDIER, C.; GLADMAN, DD.; UROWITZ, MB.; CARON, D.; CALIFORNIA, S.; COREY, PN.; et al. Derivation of the SLEDAI: A disease Activity Index for Lupus Patients. *Arthritis Rheum.* 1992;35(6):630–40

⁶⁶ RAMSEY-GOLDMAN, ISENBERG, Óp. Cit.

⁶⁷ GLADMAN, DD.; IBAÑEZ, D.; UROWITZ, MB.; GLADMAN, DD.; IBAÑEZ, D.; UROWITZ, MB. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. *J Rheumatol.* 2002;29(2

⁶⁸ GUZMAN, J.; CARDIEL, MH.; ARCE-SALINAS, A.; SÁNCHEZ-GUERRERO, J.; ALARCÓN-SEGOVIA, D. Measurement of disease activity in systemic lupus erythematosus . Prospective validation of 3 clinical indices. *J Rheumatol.* 1992;19(10):1551–8

⁶⁹ CASTREJÓN, RUA-FIGUEROA, ROSARIO, CARMONA, Óp. Cit.

la sensibilidad calculada de la escala fue de 58 y la especificidad del 93%. El índice MEX-SLEDAI se resume en la tabla 3.^{70, 71}

Tabla 3. Escala MEX-SLEDAI

Ítem	Descripción	Puntaje
Trastornos neurológicos	Alguno de los siguientes: Psicosis, ECV, convulsiones, síndrome mental orgánico, mononeuritis, mielitis	8
Trastorno renal	Alguno de los siguientes: Cilindros granulares o eritrocitarios, hematuria, proteinuria de inicio reciente (500mg/dl) en muestra de orina al azar, aumento de creatinina mayor a 5	6
Vasculitis	Alguna de las siguientes: Úlceras, gangrena, nódulos dolorosos en pulpejos de dedos, infarto periungueal, hemorragias en astilla, biopsia o angiografía de vasculitis	4
Hemolisis/trombocitopenia	Alguna de las siguientes: HB< 12 g/dl, con reticulocitos corregidos > 3%, plaquetas < 100.000	3
Miositis	Mialgia y debilidad muscular proximal asociado a elevación de CPK	3
Artritis	Más de dos articulaciones dolorosas con inflamación o derrame articular	2
Afección cutánea	Alguna de las siguientes: Eritema malar, úlceras mucosas, áreas difusas de alopecia o caída fácil del cabello	2
Serositis	Alguna de las siguientes: Pleuritis, pericarditis, peritonitis	2
Fiebre/fatiga	Temperatura más de 38 grados centígrados	1
Leucopenia/linfopenia	Leucocitos menor de 4000, linfocitos menor a 1200	1

SLEDAI-2K: En el año 2002 se realizó actualización del anterior índice en el que se dio puntuación al rash, alopecia, úlceras orales y proteinuria persistente. En la validación de la nueva escala la correlación mostrada fue de 0,97 al compararla con

⁷⁰ CASTREJÓN, RUA-FIGUEROA, ROSARIO, CARMONA, Óp. Cit.

⁷¹ GUZMAN, CARDIEL, ARCE-SALINAS, SÁNCHEZ-GUERRERO, ALARCÓN-SEGOVIA, Óp. Cit.

el SLEDAI original, y se encontró predicción similar respecto a mortalidad. El índice SLEDAI 2K se resume en la tabla 4.^{72, 73}

Tabla 4. Índice SLEDAI 2K

Puntaje	Ítem	Definición
8	Convulsiones	De inicio reciente. Excluir causas metabólicas, infecciosas o secundarias a drogas.
8	Psicosis	Capacidad alterada para desarrollar actividades cotidianas disturbio severo en la percepción de la realidad. Incluye alucinaciones, incoherencia, pérdida marcada de asociaciones contenido pobre del pensamiento, notorio pensamiento ilógico, bizarro, desorganizado o conducta catatónica. Excluir uremia y causas secundarias a drogas.
8	Síndrome orgánico cerebral	Función mental alterada con deterioro de la orientación, u otra función intelectual de inicio rápido y características clínica fluctuantes, incapacidad para mantener la atención en el medio ambiente, más por lo menos dos de los siguientes: alteración de la percepción, lenguaje incoherente, insomnio o somnolencia diurna aumento o disminución de la actividad psicomotora. Excluir causas metabólicas, infecciosas y secundarias a drogas.
8	Trastorno visual	Cambios retinianos por LES. Incluye cuerpos citoides, hemorragias retinianas, exudados serosos o hemorragia coroidea o neuritis óptica. Excluir hipertensión, infección o causas secundarias a drogas
8	Trastorno de nervios craneano	Inicio de neuropatía sensitiva o motora que involucra nervios craneanos. Incluye vértigo debido a Lupus
8	Cefalea por lupus	Cefalea severa, persistente; puede ser tipo migraña, pero NO DEBE responder a analgésicos narcóticos.
8	Accidente cerebrovascular	De inicio reciente: Excluir arteriosclerosis.
8	Vasculitis	Úlceras, gangrena, nódulos digitales dolorosos, infarto periungueal hemorragias en astilla o biopsia o angiografía diagnóstica de vasculitis.
4	Artritis	Más de dos articulaciones con dolor y signos de inflamación (sensibilidad, tumefacción o derrame).
4	Miositis	Debilidad y dolor muscular proximal con CPK/aldolasa elevado, cambios de EMG o biopsia que indican miositis

⁷² CASTREJÓN, RUA-FIGUEROA, ROSARIO, CARMONA, Óp. Cit.

⁷³ GLADMAN, IBAÑEZ, UROWITZ, GLADMAN, IBAÑEZ, UROWITZ, Óp. Cit.

4	Cilindros urinarios	Cilindros granulares O eritrocíticos
4	Hematuria	Más de 5 GR por campo. Excluir cálculos u otros
4	Proteinuria	Mayor de 0,5 g/24h. de inicio reciente o incremento > de 0,5g/
4	Piuria	Más de 5 leucocitos por campo. Excluir infecciones.
2	Rash	De inicio reciente o recurrencia de rash de tipo inflamatorio.
2	Alopecia	De inicio reciente o recurrencia de pérdida de cabello anormal parche o difuso.
2	Úlcera de	De inicio reciente o recurrencia de úlcera nasal u oral.
2	Pleuresía	Dolor pleurítico con frote pleural o derrame o engrosamiento pleural.
2	Pericarditis	Dolor pericárdico y por lo menos 1 de los siguientes: frote, derrame o confirmación por EKG o ecocardiograma
2	Hipocomplemente mia	Disminución en CH50, C3, C4 por debajo de límite inferior normal del laboratorio.
2	Actividad del anti- dcDNA	Actividad > del 25% por prueba de Farr o por encima del rango normal de laboratorio
1	Fiebre	> 38° C Excluir causa infecciosa
1	Trombocitopenia	< 100,000/mm3. Excluir causas secundarias a drogas
1	Leucopenia	< 3000/mm3. Excluir causas secundarias a drogas.

6. METODOLOGÍA

6.1 DISEÑO METODOLÓGICO

6.1.1. Tipo de estudio

- Corte transversal

6.2. MARCO MUESTRAL

6.2.1. Tipo de muestreo

- Muestreo no probabilístico de casos consecutivos de todos los sujetos que cumplan criterios de inclusión

6.2.2. Población a estudio

- Población con Lupus Eritematoso Sistémico del nororiente colombiano

6.2.3 Población Blanco

- Pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico que consultaron al Hospital Universitario de Santander de la ciudad de Bucaramanga, desde junio de 2012 hasta diciembre 2016

6.2.4. Tamaño de la muestra. Usando el Software Stata 12.0 y el método de comparación de proporciones se realizaron múltiples cálculos de tamaño de muestra determinando para cada una de las variables de interés un número así:

Tabla 5. Cálculo de tamaño de muestra por comparación de proporciones

Variable	Significancia	Poder	Tamaño de muestra
Sledai 2K (75% vs 33%)	0,05	80	52
Sledai 2K (75% vs 33%)	0,05	90	66
Consumo C3 (62% vs 15%)	0,05	80	40
Consumo C3 (62% vs 15%)	0,05	90	50
Consumo C4 (73% vs 34%)	0,05	80	60
Consumo C4 (73% vs 34%)	0,05	90	76
Anti-dcDNA negativo (11% vs 58%)	0,05	80	38
Anti-dcDNA negativo (11% vs 58%)	0,05	90	48
Anti-dcDNA fuertemente positivo (45 vs 14,6%)	0,05	80	82
Anti-dcDNA fuertemente positivo (45 vs 14,6%)	0,05	90	107
Uso de corticoide (22,9 vs 47,5%)	0,05	80	132
Disnea (72,6% vs 37,5)	0,05	80	72
Disnea (72,6% vs 37,5)	0,05	90	92

Adicionalmente para la eventual posibilidad de análisis de asociación, utilizando el software Open Epi, se calcularon los siguientes tamaños de muestra:

Tabla 6. Cálculo de tamaño de muestra para análisis de asociación

Variable	Significancia	Poder	Tamaño de muestra		
			Kelsey	Fleiss	Fleiss CC
Sledai 2K (OR: 3,7), C3 (OR: 3,56), síntomas (OR: 4,23), anti-Sm (OR: 3,58), anti-RNP (OR: 4,43), disnea (OR: 3,66) → Defecto OR: 4	0,05	80	176	174	200
Anti-Sm (OR: 4,88), anti-RNP (OR: 5,41), uso de hidroxiclороquina (OR: 4,89) → Defecto OR: 5	0,05	80	142	140	164
Dolor pleurítico (OR: 5,77) → Defecto OR 6	0,05	80	108	106	126
Anti-RNP (OR: 12,39), VSG mayor a 20 (OR: 12,06) → Defecto OR 12	0,05	80	48	46	50

Variable	Significancia	Poder	Tamaño de muestra		
			Kelsey	Fleiss	Fleiss CC
Derrame pericárdico (OR: 21,29) → Defecto OR 21	0,05	80	30	28	34
SLEDAI mayor a 9 (OR: 26,42) → Defecto 26	0,05	80	26	22	30

Teniendo en cuenta el diseño del estudio y la baja prevalencia de la enfermedad en la población general, se consideró incluir a todos los sujetos que cumplan los criterios de inclusión y no cumplan los de exclusión para realizar el presente estudio. Y según número de sujetos captados se definirá análisis a realizar y fiabilidad de los resultados obtenidos teniendo como base los tamaños de muestra calculados.

Según datos del departamento de estadística del Hospital Universitario de Santander, entre junio de 2012 hasta 01 de febrero de 2016 consultaron 167 sujetos diferentes al servicio de urgencias con diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico.

6.3. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Pacientes con diagnóstico establecido por reumatólogo de Lupus eritamatoso sistémico, a quien se le haya realizado una imagen de tórax (Radiografía de tórax, Tomografía de tórax)

6.4. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes con Enfermedad reumatológicas mixtas del tejido conectivo
- Pacientes embarazadas

- Menores de 12 años
- Pacientes con historia clínica incompleta, con pérdida de más del 20% de las variables
- Pacientes con enfermedad pulmonar previa por clínica o paraclínica
- Pacientes con hipertensión pulmonar del grupo 2

6.5. DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES

La operacionalización de las variables se registra en el anexo 1

6.5.1 Variables Independientes

Datos generales

- ▶ Código
- ▶ Edad
- ▶ Género
- ▶ Residencia
- ▶ Duración de la enfermedad

Comorbilidades:

- ▶ Nefropatía
- ▶ Compromiso hematológico
- ▶ Compromiso en piel, mucosas o anexos
- ▶ Compromiso pericárdico
- ▶ Síndrome Antifosfolípidos

Exposiciones:

- ▶ Exposición activa a tabaquismo
- ▶ Índice tabáquico
- ▶ Exposición pasiva a tabaquismo
- ▶ Exposición a biomasa.

Tratamiento

- ▶ Corticoide
- ▶ Metotrexate
- ▶ Antipalúdicos
- ▶ Ciclofosfamida
- ▶ Micofenolato
- ▶ Terapia biológica
- ▶ Otro tratamiento
- ▶ Cual otro tratamiento

Índices de actividad

- ▶ ECLAM
- ▶ SLEDAI 2K
- ▶ SLEDAI MEX
- ▶ Criterios de clasificación de Lupus eritematoso sistémico. Colegio Americano de Reumatología

Síntomas

- ▶ Presencia de síntomas respiratorios
- ▶ Disnea:
- ▶ Tos
- ▶ Producción de esputo
- ▶ Dolor pleurítico
- ▶ Hemoptisis

Laboratorios:

- ▶ VSG
- ▶ PCR
- ▶ Complemento C3
- ▶ Complemento C4
- ▶ Anticuerpos anti-DNA doble cadena
- ▶ Anticuerpos antinucleares
- ▶ Anticuerpos antinucleares extractables Ro
- ▶ Anticuerpos antinucleares extractables La
- ▶ Anticuerpos antinucleares extractables Sm
- ▶ Anticuerpos antinucleares extractables RNP
- ▶ Anticoagulante lúpico
- ▶ Anticuerpos Anti beta2 glicoproteina 1
- ▶ Anticuerpos Anti cardiolipina IgG
- ▶ Anticuerpos Anti cardiolipina IgM
- ▶ Hemoglobina
- ▶ Leucocitos
- ▶ Neutrófilos absolutos
- ▶ Linfocitos absolutos
- ▶ Plaquetas

6.5.2 Variables dependientes**Variable independiente principal**

- ▶ Presencia de alteraciones pulmonares crónicas:
 - Engrosamiento pleural
 - Derrame pleural
 - Enfermedad pulmonar intersticial
 - Alteración de vía aérea
 - Hipertensión pulmonar

Variables dependientes secundarias

- ▶ Alteraciones pulmonares agudas
 - Infección pulmonar
 - Neumonitis lúpica aguda
 - Hemorragia alveolar difusa
 - Tromboembolismo Pulmonar
- ▶ Muerte por complicación respiratoria
- ▶ Reingreso al Hospital Universitario de Santander por complicación respiratoria

6.6. PLAN DE PROCESAMIENTO DE DATOS

Se diseñará formato de recolección de datos usando el Software EpiInfo 7.0. El diseño estará a cargo del epidemiólogo del estudio. Posteriormente en el instrumento que se introducirán los datos de cada paciente, trabajo realizado por dos médicos generales. Posteriormente se exportará la base de datos a formato .dta.

La base de datos será analizada usando el Software Stata 12.0. por el epidemiólogo del estudio.

6.8. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

- ▶ **Análisis descriptivo:**
 - Variables cualitativas: Se analizarán mediante medidas de frecuencia absoluta y relativa

- Variables cuantitativas: Se determinará la distribución de la variables usando test de Shapiro – Wilk para normalidad y aquellas con distribución normal serán expresadas en medias y desviación estándar, mientras que aquellas sin distribución normal se expresaran en mediana y rango intercuartílico
- Estratificación de variables: Se realizará estratificación de variables cuantitativas teniendo en cuenta criterios de plausibilidad biológica

► **Análisis bivariado**

Se realizará análisis de comparación de grupos (sujetos con alteraciones pulmonares vs sujetos sin alteraciones pulmonares) usando la prueba de chi 2 en variables categóricas y t student en variables continuas.

Si el tamaño de muestra lo permite se estimarán se estimarán análisis crudos entre la variable dependiente principal y las variables independientes para obtener Odds Ratio (OR) valor de p e intervalo de confianza del 95% mediante regresión logística univariante. De igual manera se realizará este proceso entre las variables dependientes secundarias y las variables independientes.

Las variables cuantitativas serán estratificadas para realizar el análisis previamente mencionado.

► **Análisis multivariado**

Igualmente si es posible, luego de determinar las variables potenciales de riesgo (p menor 0,2), se realizará una regresión logística multivariada entre la variable dependiente principal y las variables independientes seleccionadas. Se determinarán los OR ajustados, valor de p e intervalos de confianza del 95%.

► **Análisis de comparación de escalas:**

Dependiendo del total de pacientes captados, se realizará análisis de comparación de escalas en el que cada escala será evaluada independientemente de manera

cuantitativa y estratificada mediante Logit de OR teniendo como desenlace la presencia de alteraciones pulmonares crónicas. Posteriormente se determinará la capacidad predictiva y discriminativa de cada escala mediante la construcción de curvas ROC. Adicionalmente se calculará sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo y correcta clasificación para cada una de las escalas evaluadas.

7. FORTALEZAS Y DEBILIDADES DEL ESTUDIO

El presente estudio tiene múltiples fortalezas ya que aporta información valiosa local, inexistente en el momento sobre el comportamiento respiratorio de los pacientes con lupus eritematoso sistémico. Esta información podrá ser usada en el ámbito clínico para tomar conductas oportunas e identificar pacientes con riesgo de complicaciones. Además genera hipótesis que conducirán al aumento de producción científica y estudios sobre el tema.

No obstante, debido al mismo diseño del estudio, este presenta algunos sesgos

- ▶ Sesgo de clasificación: Al ser un estudio retrospectivo, se incurre en el riesgo de clasificar inadecuadamente a los individuos en estudio, por lo anterior se será exhaustivo en los criterios para determinar la presencia de alteraciones respiratorias en imagen de tórax, sin embargo se acepta que es posible la existencia de sesgo de clasificación.
- ▶ Sesgo de información: Ya que el presente estudio es retrospectivo existe la posibilidad que se encuentren datos perdidos y por lo tanto los resultados pueden no ser representativos. Por lo anterior se excluirán aquellos pacientes que tengan más del 20% de pérdidas del total de variables. Igualmente se excluirán del análisis las variables que tengan más del 20% de pérdidas.

8. CONSIDERACIONES ÉTICAS

El diseño del presente estudio fue concebido teniendo en cuenta lineamientos internacionales y nacionales respecto a la bioética con el fin de garantizar la no vulneración de los derechos de los participantes.

Adicionalmente el personal participante en el proyecto cuenta con formación certificada en buenas prácticas clínicas.

Lineamientos internacionales

- ▶ Principios de bioética: Autonomía (los registros utilizados de las historias clínicas del Hospital Universitario de Santander serán usados tal cual están plasmados), justicia (se incluirán todos los pacientes que cumplan los criterios de inclusión), beneficencia (la población con lupus eritematoso sistémico se beneficiará de los resultados obtenidos en el presente estudio) y no maleficencia (Ningún sujeto incluido en el estudio será sometido a riesgo).
- ▶ Declaración de Helsinki: Teniendo en cuenta el principio básico del respeto por el individuo, se mantendrá siempre el beneficio del paciente por encima de los fines de la investigación. En cuanto a los principios operacionales, antes de iniciar el proceso del proyecto se solicitará autorización por parte de una entidad ética para su ejecución, en este caso el comité de Ética médica de la Universidad Industrial de Santander. Respecto a las regulaciones adicionales, el investigador principal cuenta con formación certificada en buenas prácticas clínicas, certificado adjunto.
- ▶ Reporte Belmont: Se tendrán en cuenta los tres principios éticos fundamentales: respeto a las personas, mediante la confidencialidad de su información; beneficencia y justicia.
- ▶ Pautas éticas internacionales para la investigación biomédica en seres humanos en colaboración con la organización mundial de la salud.

LINEAMIENTOS NACIONALES

- ▶ Resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud de la República Colombia: En el artículo 11 clasifica esta investigación como “sin riesgo” al ser un estudio retrospectivo. En el artículo 16 de la misma resolución se expresa que los estudios sin riesgo pueden ejecutarse sin solicitar consentimiento expreso de los participantes.
- ▶ Lineamientos de buenas prácticas ambientales de la presidencia de la República de Colombia y el plan de gestión ambiental del Ministerio del Interior de la República de Colombia: Se evitará el uso de papel, por lo que los formatos de recolección de datos serán magnéticos.

Previo al inicio de recolección de información se solicitará la autorización de la institución en la que se recolectará la información y captación de sujetos, en este caso el Hospital Universitario de Santander.

Se mantendrá el principio de confidencialidad registrando los pacientes usando iniciales de sus nombres siguiendo las recomendaciones de buenas prácticas clínicas. A la base de datos sólo tendrá acceso el staff de investigación, únicamente para los propósitos del presente estudio.

La información recolectada será almacenada en instalaciones del grupo MEDITA (medicina dirigida en la intervención en tabaquismo), por lo que no podrá ser usada por otro órgano académico, ni será facilitada a terceros sin autorización del investigador principal y coordinador del grupo de investigación.

9. RESULTADOS ESPERADOS Y POTENCIALES BENEFICIARIOS

9.1. RELACIONADOS CON LA GENERACIÓN DE CONOCIMIENTO

- Resultados/productos esperados:
 - Caracterización de las alteraciones respiratorias crónicas en pacientes con LES: Artículo en revista indexación A o B Colciencias, presentación en congreso nacional o internacional
 - Caracterización de alteraciones pulmonares agudas en pacientes con LES: Artículo en revista indexación A o B Colciencias, presentación en congreso nacional o internacional

- Beneficiarios:

Pacientes con Lupus eritematoso sistémico, Universidad Industrial de Santander, grupo de investigación MEDITA, Hospital Universitario de Santander

9.2. CONDUCENTES AL FORTALECIMIENTO Y CAPACIDAD CIENTÍFICA

- Resultado/producto esperado:
 - Tesis de grado universitaria: generación y fortalecimiento de destrezas educativas en el área clínica y de investigación
 - Fortalecimiento de línea de neumopatías en enfermedades del colágeno del grupo de Investigación MEDITA

- Beneficiarios:

Universidad Industrial de Santander, grupo de investigación MEDITA

9.3. DIRIGIDOS A LA APROPIACIÓN SOCIAL DEL CONOCIMIENTO

- Resultado/producto esperado:
 - Determinación de datos epidemiológicos locales sobre alteraciones pulmonares en pacientes con Lupus eritematoso sistémico
 - Identificación de variables marcadoras para identificar tempranamente pacientes con complicaciones respiratorias
- Beneficiarios:
Instituciones de salud, comunidades científicas y pacientes

9.4. DIRIGIDOS AL IMPACTO ECONÓMICO

- Resultado/producto esperado:
 - Detectar oportunamente sujetos con alteraciones pulmonares
 - Encontrar variables que impliquen aumento de la probabilidad de reingreso hospitalario que permita disminuir costos de reingreso
- Beneficiarios:
Sistema de salud.

10. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Actividad	Mes 1	Mes 2	Mes 3	Mes 4	Mes 5 y 6	Mes 7 y 8	Mes 9 y 10	Mes 11 y 12	Mes 13 y 14	Mes 15 y 16	Mes 17 y 18	Mes 19 y 20	Mes 21 y 22	Mes 23 y 24
Elaboración protocolo	■	■	■	■										
Aprobación ética médica		■	■	■	■	■	■	■						
Recolección información			■	■	■	■	■	■	■					
Análisis de datos								■	■	■	■	■		
Generación de productos										■	■	■	■	■
Envío para publicación de productos												■	■	■
Presentación resultados congresos												■	■	■
Sustentación trabajo de grado														■

11. PRESUPUESTO Y FUENTES DE FINANCIACION

Tabla 7. Gastos de personal

Nombre	Formación	Función	Dedicación		Remuneración (hora)	Total
			h/sem	meses		
Yeison Santamaría Alza	Esp. Epidemiología	Inv. principal	5	24	100.000	48.000.000
Javier Enrique Fajardo	Especialista	Director	1	24	100.000	9.600.000
Claudia Lucía Figueroa	Magister Epidemiología	Asesor Epid.	1	12	100.000	4.800.000
Médico general 1	MD Gral.	Recolector de info.	10	7	30.000	8.400.000
Médico general 2	MD Gral.	Recolector de info.	10	7	30.000	8.400.000
TOTAL						79.200.000

Tabla 8. Equipos y software

Equipo/software	valor individual	Cantidad	Total
Computador portátil	1.500.000	3	4.500.000
Memoria USB	20.000	2	40.000
Disco duro 1 TB	150.000	1	150.000
Software: Stata 12.0® – statacorporation	0	1	0
Software EpiInfo 7.0	0	1	0
TOTAL			4.690.000

Tabla 9. Gastos totales

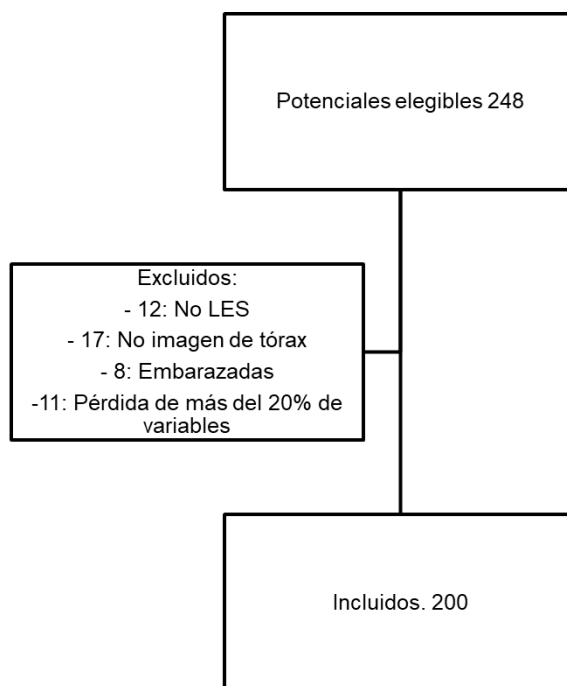
GASTOS TOTALES	Total
Gastos de personal	79.200.000
Equipos/software	4.690.000
TOTAL	83.890.000

12. RESULTADOS

12.1. INCLUSIÓN DE PACIENTES

En total se realizó tamización de 248 sujetos, de los cuales se excluyeron 48 pacientes. De los pacientes excluidos 17 pacientes no tuvieron imagen de tórax, 12 no cumplieron criterios definitivos para LES, 11 tuvieron pérdida del más del 20% de la información y 8 pacientes se encontraban en estado de embarazo. En la figura 1, se muestra el flujograma de inclusión de pacientes en el estudio

Figura 1. Flujograma de inclusión de pacientes



12.2. DESCRIPCIÓN DE LA POBLACIÓN

Las variables cualitativas se expresaron en porcentajes, mientras que las cuantitativas fueron reportadas en media y desviación estándar si la variable tiene distribución normal, o en mediana y rango intercuartílico si tienen distribución no normal.

Del total de pacientes incluidos, el 84,5% pertenecieron al sexo femenino, con una relación de 5.45 mujeres por cada hombre afectado por LES. El 41% de los pacientes eran residentes de área rural. La edad mediana fue de 36 años (RIQ: 25 – 48) y la duración de la enfermedad mediana fue de 41 meses (19.5 – 63)

En cuanto a las comorbilidades sistémicas del LES, la más frecuente fue la alteración hematológica en el 68%, seguida por nefropatía en el 53,5% y dermatopatía en el 48%. La exposición respiratoria más frecuente fue la exposición a humo de leña en el 19%.

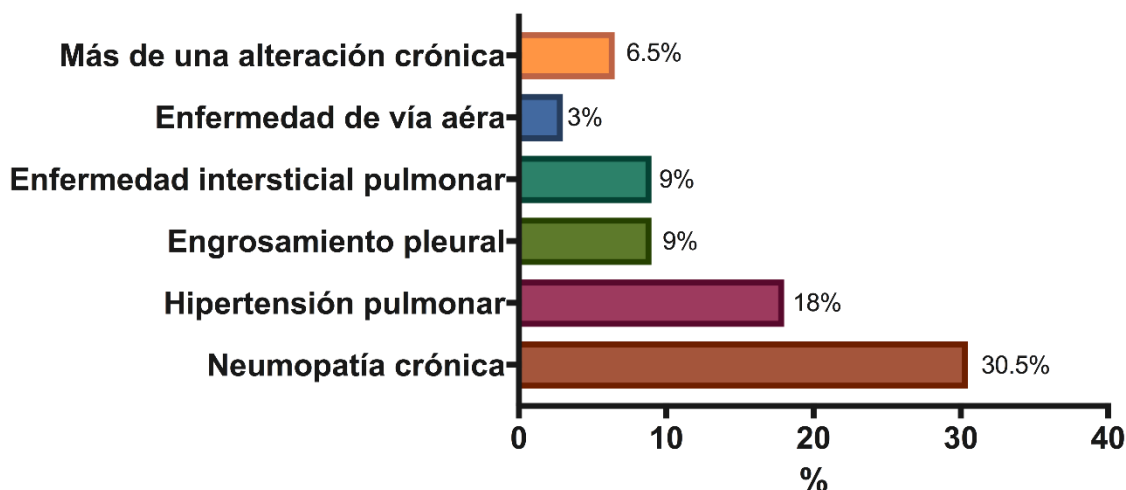
La actividad de la enfermedad se midió mediante tres escalas validadas: SLEDAI 2K, MEX-SLEDAI y ECLAM, encontrando una mediana de 16 puntos (RIQ: 6 – 21,5), 8 puntos (RIQ: 4 – 13) y 4 puntos (RIQ: 2,5 – 6) respectivamente. En relación al tratamiento, los corticoides fueron los más frecuentemente usados en el 96% de los sujetos, seguido por antipalúdicos en el 44,5% y azatioprina en el 20%.

En relación a los paraclínicos de perfil inmunológico evaluados, se determinó una mediana de velocidad de sedimentación globular (VSG) de 38 mm/hora (RIQ: 20 – 64), proteína C reactiva (PCR) de 7.9 mg/dL (RIQ: 5 – 27,8), complemento C3 de 78 mg/dL (RIQ: 49 – 103), complemento C4 14 mg/dL (RIQ: 7 – 24), anticuerpos antinucleares de 69 UI/mL (RIQ: 35 – 125,7) y anticuerpos anti dc-DNA de 210.98 UI/mL (RIQ: 60 – 785,4). Respecto al perfil hematológico se determinó un valor

promedio de hemoglobina de 10,39 g/dL (DS: 2.87), valor mediano de leucocitos de 5900 cel/mm³ (RIQ: 3980 – 7795), neutrófilos absolutos mediano de 3800 cel/mm³ (RIQ: 2587 – 5700), mediana de linfocitos 1186 cel/mm³ (RIQ: 690 – 1825) y mediana de plaquetas de 229500 cel/mm³ (RIQ: 147500 – 312500). La función renal evaluada por creatinina y nitrógeno ureico mostró unas medianas de 0.75 mg/dL (RIQ 0,64 – 1,34) y 14,3 mg/dL (RIQ: 9,4 – 27,19) respectivamente.

Los síntomas respiratorios más frecuentemente encontrados en los pacientes del estudio fueron la disnea (48,5%), dolor pleurítico (28,5%) y tos (21,5%). El desenlace primario (tener enfermedad respiratoria crónica asociada a LES (ERC-LES)) se presentó en el 30,5%, de las cuales la causa más frecuente fueron las alteraciones sugestivas de hipertensión pulmonar (18%), seguidas por el engrosamiento pleural (9%), las alteraciones intersticiales (9%) y alteraciones de la vía aérea (3%). El 6,5% de los pacientes presentó más de una ERC-LES. En la figura 2 se muestra la prevalencia de las alteraciones pulmonares crónicas en pacientes con LES. En relación a los desenlaces secundarios, se encontró mortalidad en el 11%, reingreso hospitalario en el 17% y la mediana de estancia hospitalaria fue de 8 días (RIQ: 3 – 18).

Figura 2. Prevalencia de alteraciones pulmonares crónicas en pacientes con LES



12.3 NEUMOPATÍA CRÓNICA EN PACIENTES CON LES

Al comparar los pacientes con ERC-LES, con respecto a aquellos sin esta afectación, se encontró que hubo una diferencia estadísticamente significativa en las variables tales como, ser residente de área rural ($p=0.037$), tener nefropatía ($p=0.001$), hematuria ($p=0.018$), leucocituria ($p=0.033$), valor de la creatinina ($p=0.0268$), valor de nitrógeno ureico ($p=0.0234$), alteración hematológica ($p=0.012$), alteración pericárdica ($p<0.0001$), exposición a humo de leña ($p=0.034$), uso de metotrexate ($p=0.027$), uso de ciclofosfamida ($p=0.021$), actividad de la enfermedad de acuerdo a las escalas ECLAM, SLEDAI 2K y SLEDAI MEX ($p<0.0001$), valor de la VSG ($p=0.0003$), complemento C4 ($p=0.0085$), muerte ($p=0.011$) y reingreso hospitalario ($p<0.0001$). También se observó una mayor estancia hospitalaria en los pacientes con ERC-LES en comparación con aquellos que no presentaron la alteración respiratoria ($p<0.0001$). El resumen del análisis descriptivo comparando los dos grupos se muestra en la tabla 1.

Tabla 10. Características generales de la población con LES

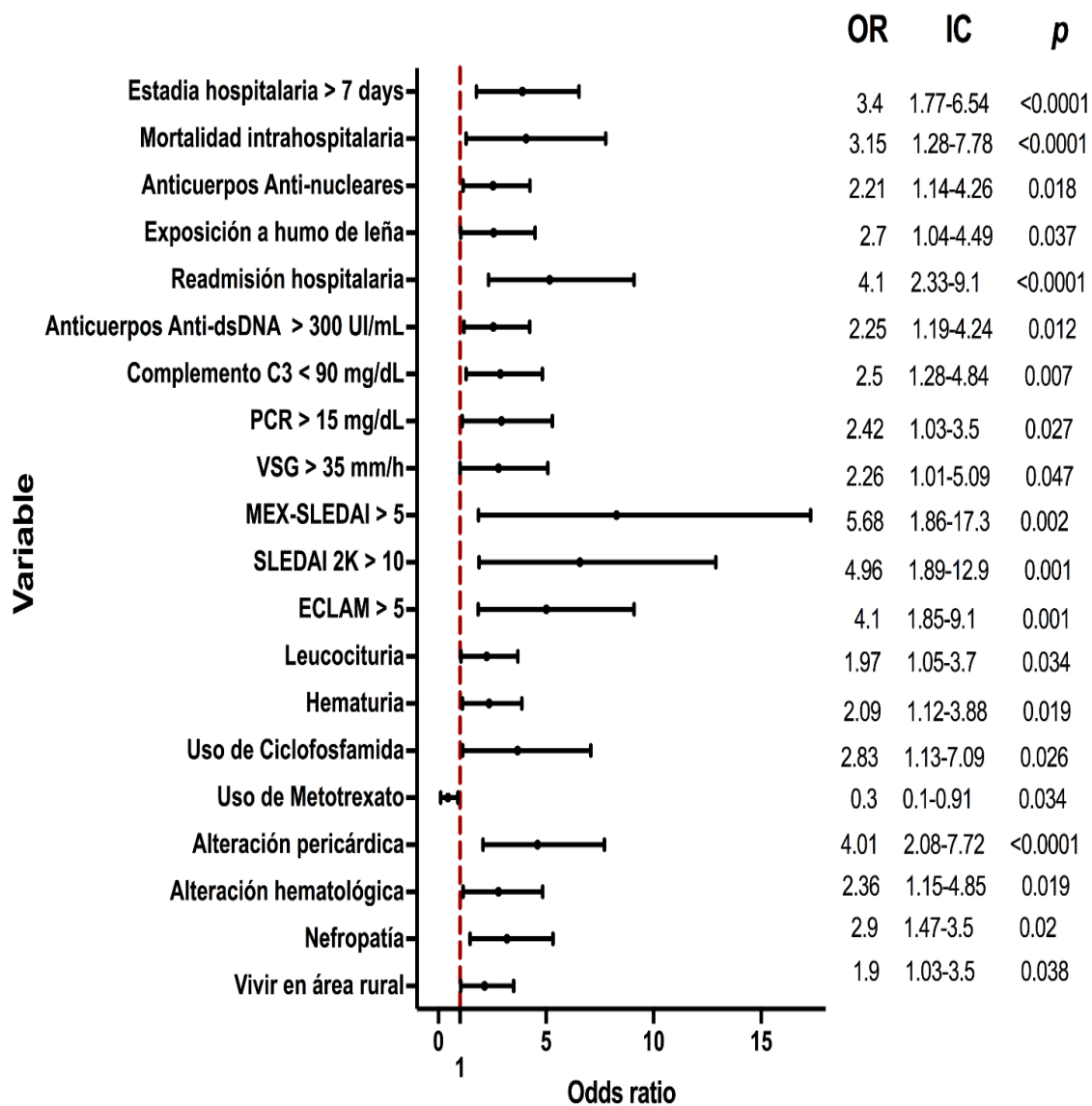
Variable	Con ERC-LES	Sin ERC-LES	P
Ser hombre	11 (18.03%)	20 (14.38%)	0.512
Edad (años)	M: 35 (RIQ: 25.5 – 47.5)	M: 37 (RIQ: 25 – 48)	0.629
Procedencia rural	32 (52.46%)	51 (36.69%)	0.037
Duración de enf. (meses)	M: 36 (RIQ: 17.5 – 51.5)	M: 41.5 (RIQ: 21.5 – 66)	0.062
Nefropatía	43 (70.49%)	64 (46.04%)	0.001
Hematuria	29 (47.5%)	42 (30.2%)	0.018
Proteinuria	29 (47.5%)	49 (35.2%)	0.101
Leucocituria	26 (42.6%)	38 (27.3%)	0.033
Cilindruria	10 (16.4%)	16 (11.5%)	0.344
Creatinina (mg/dL)	M: 0.98 (RIQ: 0.65 – 2.33)	M: 0.75 (RIQ: 0.64 -1)	0.014
BUN (mg/dL)	M: 20.6 (11.7 – 35.7)	M: 11.7 (8.7 – 16.9)	<0.0001
Alteración hematológica	49 (80.3%)	88 (63.3%)	0.017
Hemoglobina (g/dL)	X: 9.93 (DS: 3.12)	X: 10, 6 (DS: 2.74)	0.127
Leucocitos (cel/mm3)	M: 5.7 (RIQ: 3.6 – 7.4)	M: 6.2 (RIQ: 4.4 – 8.1)	0.133
Neutrófilos (cel/mm3)	M: 3.7 (RIQ: 2.4 – 5.8)	M: 3.9 (RIQ: 2.8 – 5.7)	0.714
Linfocitos (cel/mm3)	M: 0.83 (RIQ: 0.59 – 1.6)	M: 1,3 (RIQ: 0,8 – 1.9)	0.0004
Plaquetas (cel/mm3)	M: 193 (RIQ: 104 – 309)	M: 240 (RIQ: 176 – 312)	0.0571
Compromiso de piel	30 (49.2%)	66 (47.5%)	0.825
Compromiso pericárdico	30 (49.1%)	27 (19.4%)	<0.0001
Síndrome antifosfolípidos	15 (24.6%)	22 (15.8%)	0.142
ECLAM (puntos)	M: 6 (RIQ: 4.5 – 7.5)	M: 3 (RIQ: 2 – 4)	<0.0001
SLEDAI 2K (puntos)	M: 21.5 (RIQ: 12 – 27.5)	M: 8 (RIQ: 6 – 14.5)	<0.0001
SLEDAI MEX (puntos)	M: 13 (RIQ: 8 – 17)	M: 6 (RIQ: 3.5 – 9)	<0.0001
Tabaquismo	8 (13.1%)	10 (7.19%)	0.178
Exp. Humo de leña	17 (27.9%)	21 (15.1%)	0.034
Uso de corticoide	59 (96.7%)	133 (95.7%)	0.538
Uso de Methotrexate	4 (6.6%)	26 (18.7%)	0.018
Uso de antipalúdico	31 (50.8%)	58 (41.7%)	0.234
Uso de ciclofosfamida	11 (18%)	10 (7.19%)	0.023
Uso de azatioprina	17 (27.9%)	23 (16.6%)	0.065
VSG (mm/hora)	M: 53.5 (RIQ: 31 – 101)	M: 33 (RIQ: 17 – 50)	<0.0001
Proteína C Reactiva (mg/dL)	M: 15.9 (RIQ: 5.8 – 47)	M: 6.4 (RIQ: 4.7 – 18.1)	0.0003

Variable	Con ERC-LES	Sin ERC-LES	P
Complemento C3 (mg/dL)	M: 58,5 (RIQ: 32 – 91)	M: 91 (RIQ: 60 – 107)	<0.0001
Complemento C4 (mg/dL)	M: 10 (RIQ: 5 – 19)	M: 16.5 (RIQ: 9 – 27,5)	0.0004
ANAS (UI/mL)	M: 85.3 (RIQ: 59.9 – 136)	M: 59.4 (RIQ: 28 – 122)	0.0004
Ac. anti DNA (UI/mL)	M: 591.2 (RIQ: 93 – 1312)	M: 121 (38.5 – 258.7)	0.0001
Muerte	12 (19.7%)	10 (7.2%)	0.009
Reingreso hospitalario	21 (34.4%)	13 (9.35%)	<0.0001
Estancia hospitalaria (días)	M: 16 (RIQ: 8.5 – 36.5)	M: 4 (RIQ: 2 – 10.5)	<0.0001

X: media. M: mediana. DS: Desviación estándar. RIQ: Rango intercuartílico

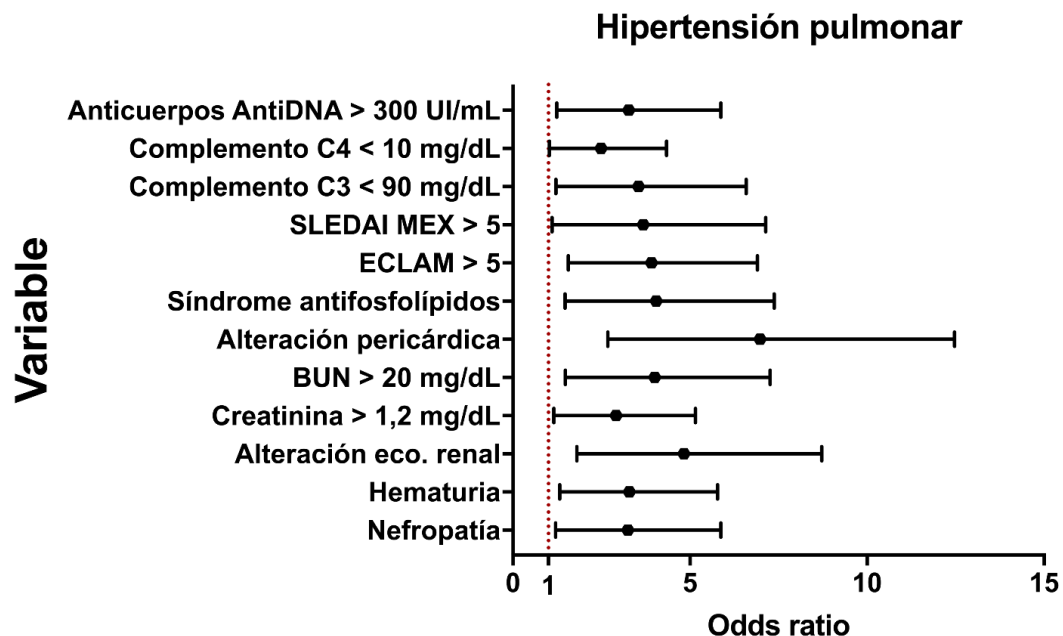
En el análisis bivariado, se observó una mayor probabilidad de ERC-LES en pacientes provenientes de zona rural, con presencia de nefropatía, hematuria, leucocituria, BUN mayor a 20 mg/dL, alteración hematológica o pericárdica, con exposición a humo de leña, uso de ciclofosfamida, aumento de la actividad de la enfermedad (ECLAM mayor a 5 puntos, SLEDAI 2K mayor a 10 puntos y MEX-SLEDAI mayor a 5 puntos), elevación de reactantes de fase aguda (VSG mayor a 35 mm/hora, PCR mayor a 15 mg/dL), disminución del complemento C3 - C4, elevados títulos de anticuerpos antinucleares y anti DNA, con adecuada significancia estadística. Igualmente se observó aumento en el riesgo de muerte, reingreso hospitalario y estancia hospitalaria prolongada. En contraste, el uso de metotrexate se asoció con una reducción del riesgo de presentar ERC-LES en un 69% con significancia estadística. Los resultados del análisis bivariado se observan en la **figura 3**.

Figura 3. Variables asociadas a la presencia de ERC-LES



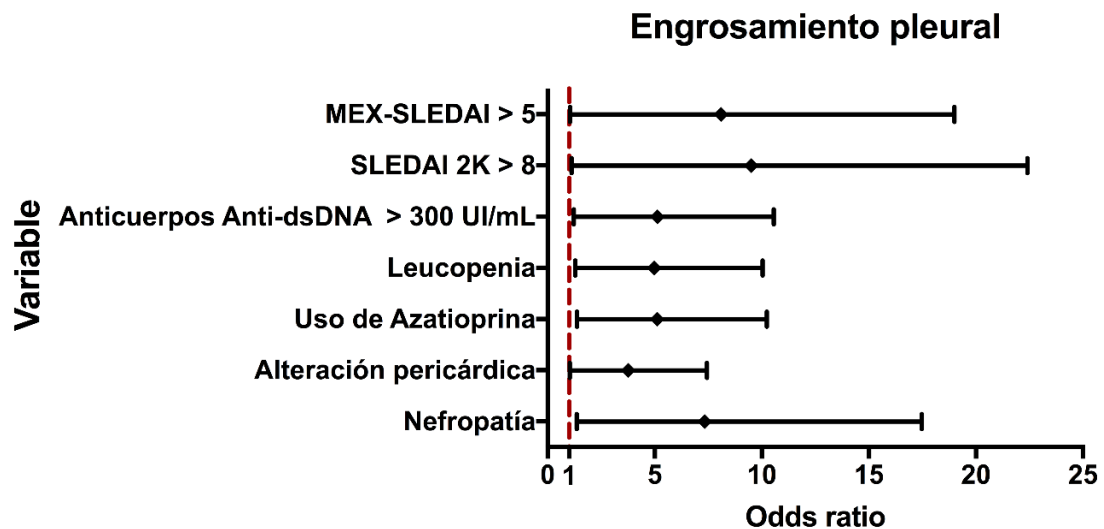
12.3.1 Hipertensión pulmonar. En cuanto a los desenlaces secundarios, se encontró asociación estadística entre la presencia de hallazgos imagenológicos compatibles con hipertensión pulmonar y tener nefropatía (OR: 2,66), hematuria (OR: 2,76), alteración ecográfica renal (OR: 3,97), creatinina mayor a 1,2 mg/dL (OR: 2,44), BUN mayor a 20 mg/dL (OR: 3,28), alteración pericárdica (OR: 5,79), síndrome antifosfolípidos (OR: 3,29), ECLAM mayor a 5 puntos (OR: 3,28), SLEDAI MEX mayor a 5 puntos (OR: 2,8), complemento C3 menor a 90 mg/dL (OR: 2,83), complemento C4 menor a 10 mg/dL (OR: 2,09) y anticuerpos antiDNA mayor a 300 UI/mL (OR: 2,7). En la figura 4 se grafican los riesgos encontrados para la probabilidad de presentar hallazgos imagenológicos compatibles con hipertensión pulmonar.

Figura 4. Variables asociadas a la presencia de hipertensión pulmonar en pacientes con LES



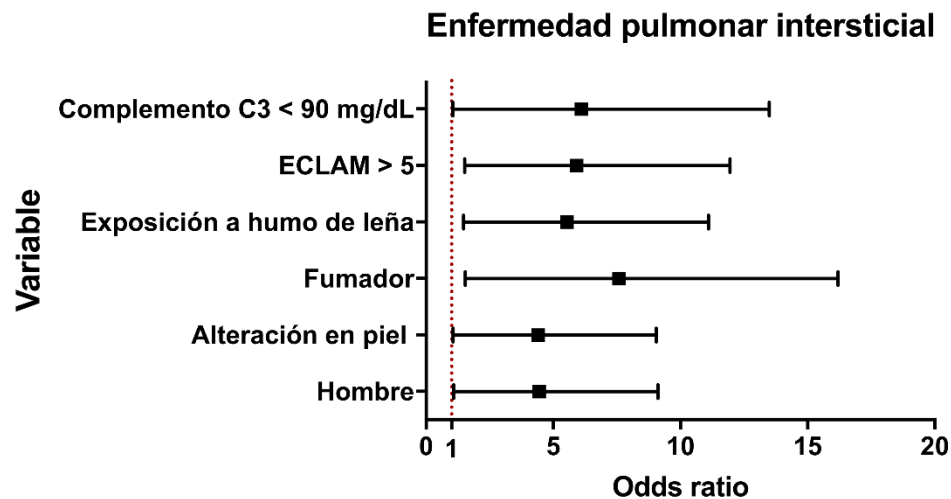
12.3.2 Engrosamiento pleural. En relación con engrosamiento pleural se observó mayor probabilidad de presentar el evento, en pacientes con nefropatía (OR: 4,89), alteración pericárdica (OR: 2,79), uso de azatioprina (OR: 3,75), leucopenia (OR: 3,6), SLEDAI 2K mayor a 8 puntos (OR: 5), SLEDAI MEX mayor a 5 puntos (OR: 4,23) y anticuerpos antiDNA mayor a 300 UI/mL (OR: 3,6). En la figura 5 se grafican los riesgos encontrados para la probabilidad de presentar engrosamiento pleural.

Figura 5. Variables asociadas a la presencia de engrosamiento pleural en pacientes con LES



12.3.3 Enfermedad pulmonar intersticial. Finalmente, se realizó análisis bivariado del desenlace enfermedad pulmonar intersticial, encontrando significancia estadística con las variables tales como, ser hombre (OR: 3,14), compromiso de piel y anexos (OR: 3,1), tabaquismo (OR: 5), exposición a humo de combustión de biomasa (OR: 4,05), ECLAM mayor a 5 puntos (OR: 4,27) y complemento C3 menor a 90 mg/dL (OR: 3,77). En la figura 5 se grafican los riesgos encontrados para la probabilidad de presentar hallazgos de enfermedad pulmonar intersticial.

Figura 6. Variables asociadas a la presencia de enfermedad pulmonar intersticial en pacientes con LES

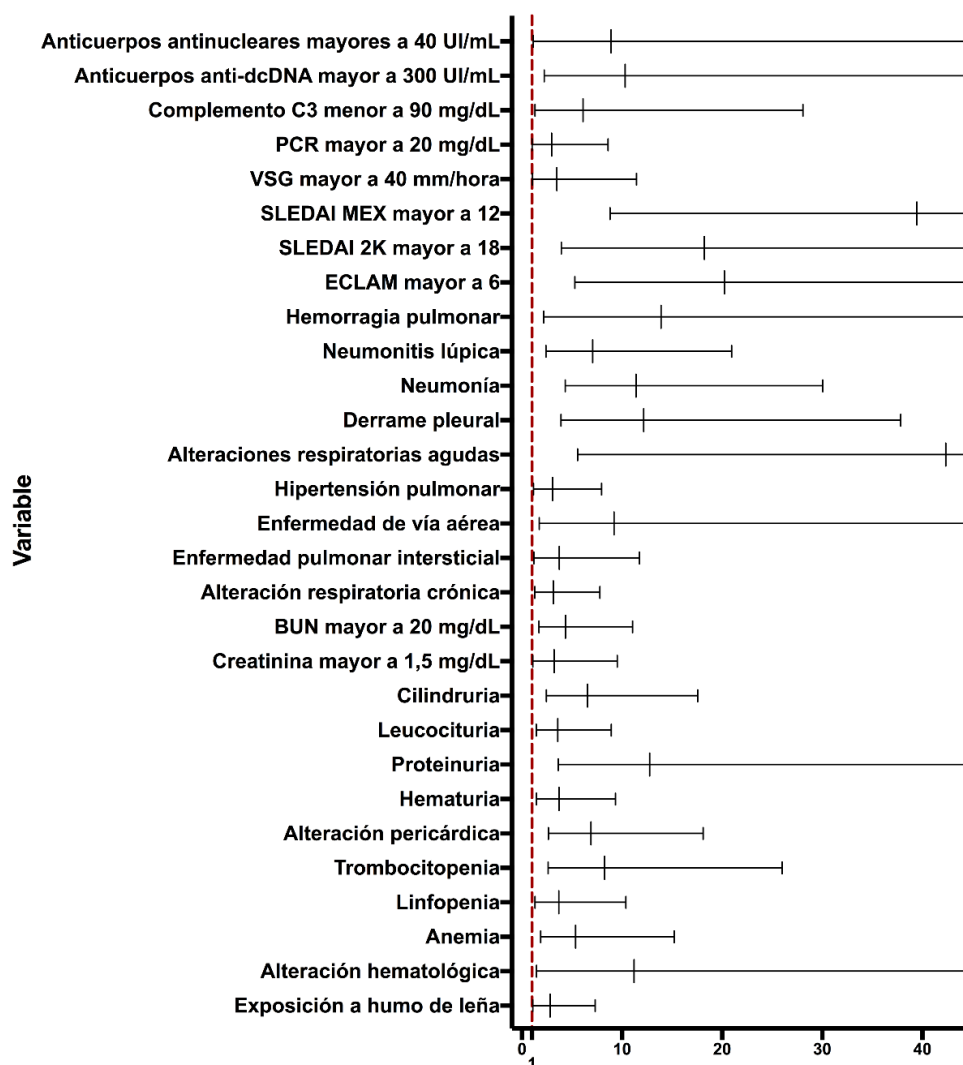


12.4 MORTALIDAD INTRAHOSPITALARIA EN PACIENTES CON LES

En relación a la presencia de mortalidad intrahospitalaria en pacientes con LES, esta se presentó en el 11% de los pacientes. Se determinó que el compromiso multisistémico de la enfermedad se asoció con desenlace fatal. Los pacientes con alteraciones hematológicas presentaron un aumento de la probabilidad de fallecer de 11,2 veces más en comparación con aquellos sin esta alteración; mientras que las alteraciones pericárdicas presentaron riesgo aumentado de muerte en 6,9 veces, las alteraciones respiratorias crónicas en 3,15 veces y las alteraciones respiratorias agudas en 42,35 veces en comparación con los sujetos sin dichas alteraciones. De igual manera los valores elevados de las escalas de medición de actividad del LES se asociaron con aumento de la mortalidad en el grupo estudiado (ECLAM mayor a 6 puntos (OR: 20,22), SLEDAI 2K mayor a 18 puntos (OR: 18,24) y MEX-SLEDAI mayor a 12 (OR: 39,44).

En relación al perfil inmunoinflamatorio se mostró aumento de la mortalidad en los pacientes con VSG mayor a 40 mm/hora (OR: 3,49), PCR mayor a 20 mg/dL (OR: 2,97), Complemento C3 menor a 90 (OR: 6,11), anticuerpos anti-dcDNA (OR: 10,31) y anticuerpos antinucleares mayores a 40 UI/mL (OR: 8,51). En la figura 7 se muestran las variables que mostraron asociación con mortalidad intrahospitalaria en pacientes con LES.

Figura 7. Variables asociadas a mortalidad intrahospitalaria en pacientes con LES



12.5 REINGRESO HOSPITALARIO EN PACIENTES CON LES

Del total de pacientes con LES evaluados, el 17% requirió reingreso hospitalario por cualquier causa, con una media de reingresos de 2,08. En dichos ingresos el 100% de los pacientes requirió manejo con esteroide, 68,57% con antibiótico y 55,88% con inmunomodulador. En la tabla 2 se muestra el resumen del análisis de los pacientes con reingresos hospitalarios.

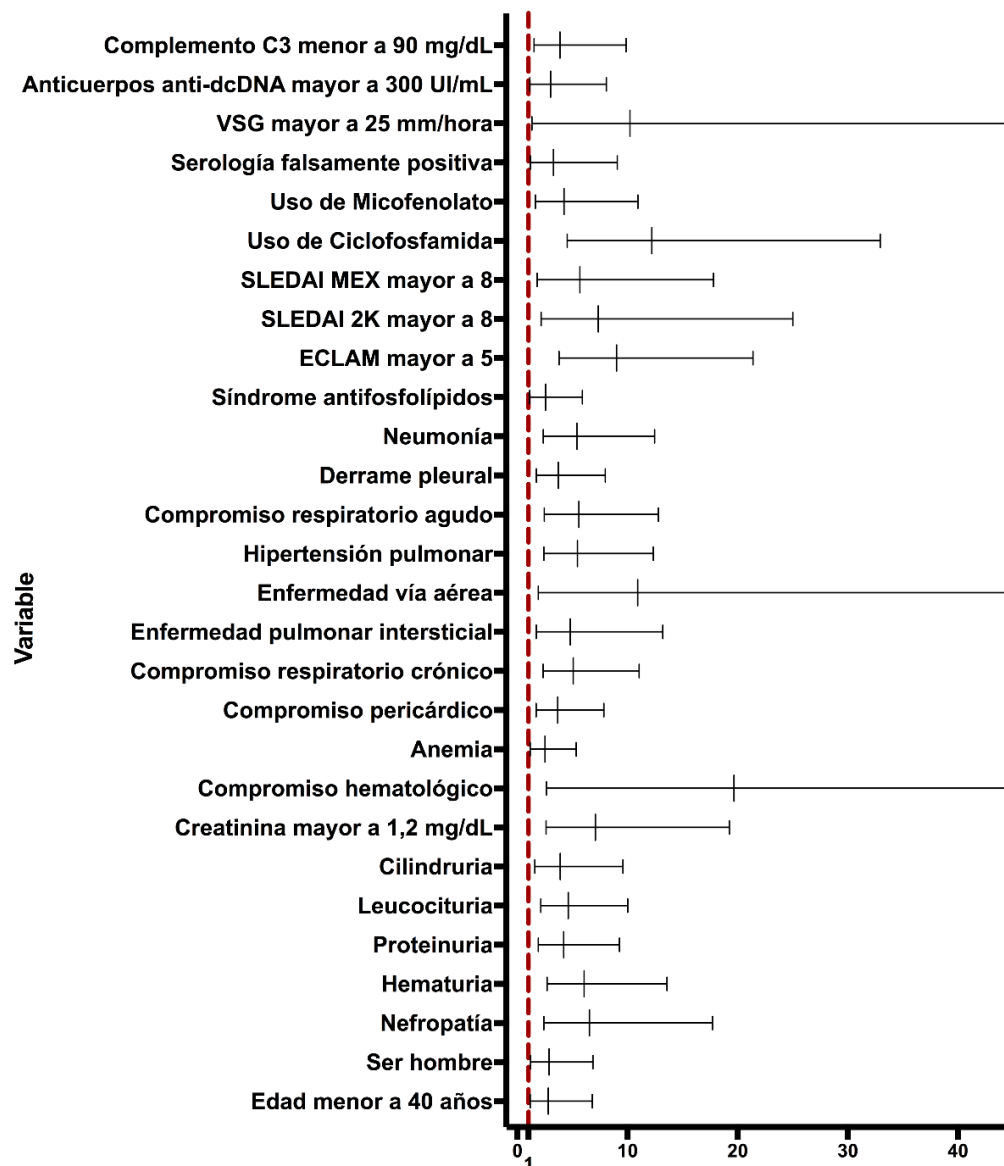
Tabla 11. Descripción de los reingresos hospitalarios de los pacientes con LES

Variable	Valor
Reingreso (n, %)	34 (17%)
Número de reingresos (Media, DS)	2,08 (1,37)
Estancia hospitalaria de los reingresos (Media, DS)	30,94 (23,3)
Requerimiento antibiótico(n, %)	24 (68,57%)
Número de días de antibiótico (Mediana, RIQ)	16,8 (7,5 – 18)
Requerimiento de corticoide(n, %)	34 (100%)
Número total de días de corticoide (Mediana, RIQ)	24 (10 - 37)
Requerimiento inmunomodulador (n, %)	19 (55,88%)
Número días de inmunomodulador (Mediana, RIQ)	4,5 (3 – 7)

Posteriormente se realizó análisis bivariado tenido como variable dependiente el reingreso hospitalario por cualquier causa y las demás variables fueron tenidas en cuenta como variables independientes. En mencionado análisis se encontró aumento de la probabilidad de reingreso en menores de 40 años, hombres, con compromiso renal, hematológico, respiratorio, pericárdico, síndrome antifosfolípidos, usuarios de ciclofosfamida o micofenolato en los últimos 3 meses,

serología falsamente positiva, valor de VSG mayor a 25 mm/hora, anticuerpos anti-dcDNA mayor a 300 UI/mL y complemento C3 menor a 90 mg/dL. En la figura 8 se muestra el análisis bivariado en cuento al reingreso hospitalario.

Figura 8. Variables asociadas a reingreso hospitalario en pacientes con LES



12.6 COMPARACIÓN DE PUNTAJES DE ACTIVIDAD DE LES (ECLAM, SLEDAI 2K Y SLEDAI-MEX)

En general la población evaluada, presentó una elevada actividad de la enfermedad. En cuando al ECLAM, se determinó una mediana de 4 puntos, con un rango intercuartílico de 2,5 – 6. El SLEDAI 2K mostró una media de 12 puntos (RIQ: 6 – 21,5) y el SLEDAI MEX una mediana de 8 puntos (RIQ: 4 – 13 puntos).

Se compararon las tres escalas teniendo como desenlace la mortalidad y el reingreso hospitalario. Se realizó análisis de predicción mediante el cálculo de la curva ROC y las estadísticas de clasificación (sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo y correcta clasificación).

12.6.1 Predicción de mortalidad. En relación a la mortalidad se encontró una predicción del desenlace con la escala ECLAM del 89,17%, con la escala SLEDAI-2K del 90,82% y con la escala SLEDAI-MEX del 92,06%. La mejor sensibilidad encontrada fue la de la escala SLEDAI-MEX, siendo esta del 50%, la mejor especificidad fue la de la escala ECLAM, siendo del 98,88% y la mejor correcta clasificación fue encontrada en la escala SLEDAI MEX, con un valor del 91,5%. En la tabla 12 (Estadísticas de clasificación) y en las figuras 9 (Curvas ROC), 10, 11 y 12 (Curvas de sensibilidad y especificidad) se resumen los datos de predicción del desenlace de mortalidad usando las tres escalas medidas en el estudio.

Tabla 12. Estadísticas de clasificación para el desenlace mortalidad de las escalas de actividad de la enfermedad de LES (ECLAM, SLEDAI 2K y SLEDAI MEX)

Escala	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN	Correcta clasificación	ROC
ECLAM	9,09%	98,88%	50%	89,8%	89%	0,8917
SLEDAI 2K	36,36%	97,75%	66,67%	92,55%	91%	0,9082
SLEDAI MEX	50%	96,63%	64,71%	93,99%	91,5%	0,9206

Figura 9. Curvas ROC de las escalas ECLAM, SLEDAI 2K y SLEDAI MEX para mortalidad

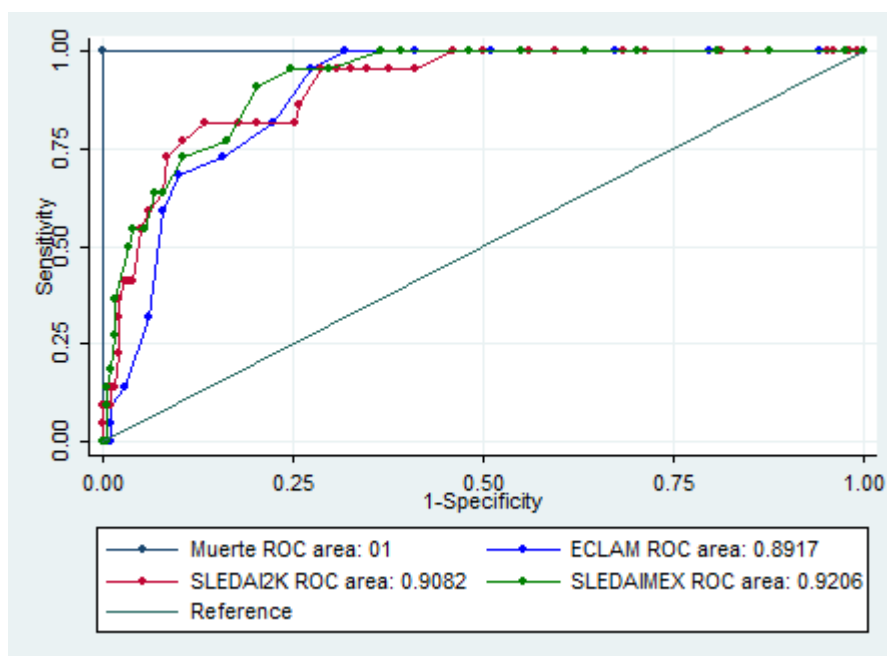


Figura 10. Curvas de sensibilidad y especificidad de la escala ECLAM para el desenlace mortalidad

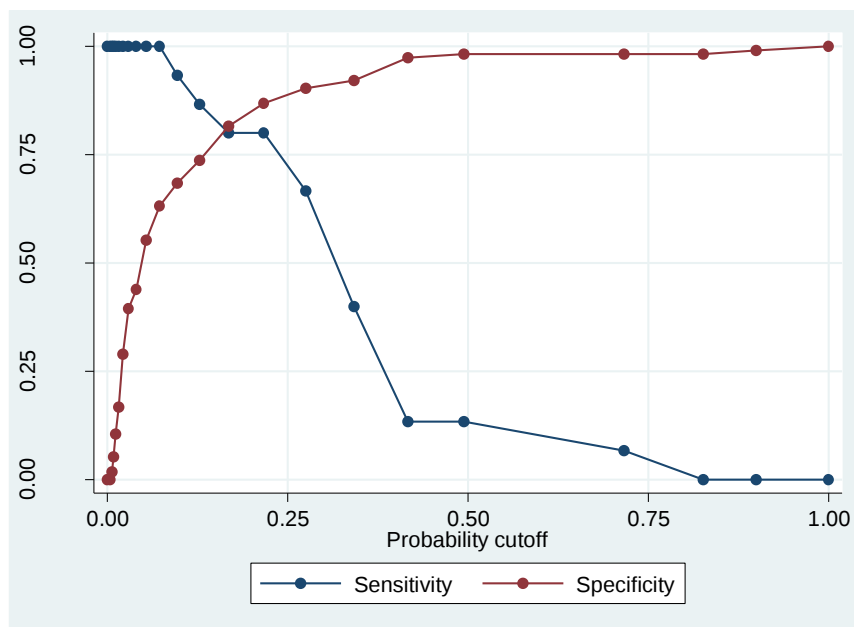


Figura 11. Curvas de sensibilidad y especificidad de la escala SLEDAI 2K para el desenlace mortalidad

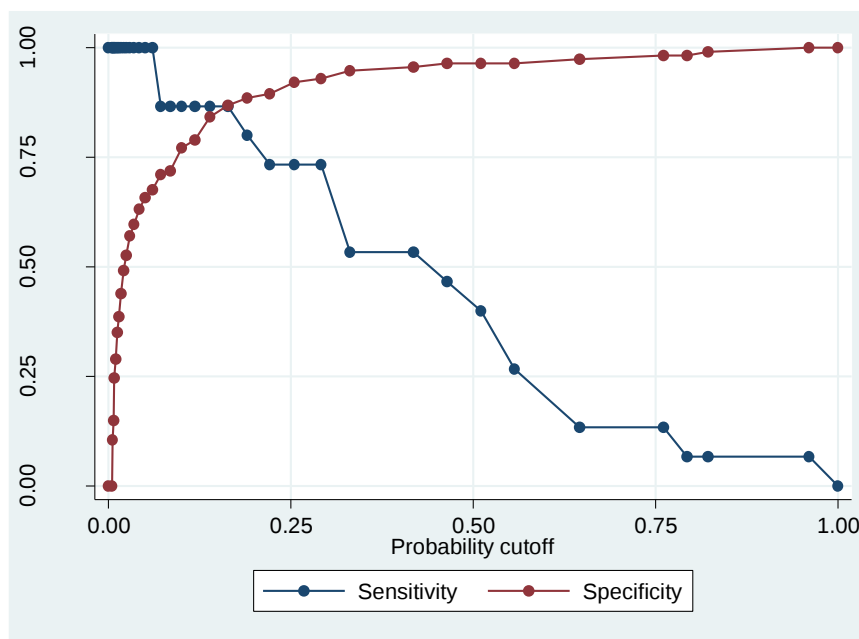
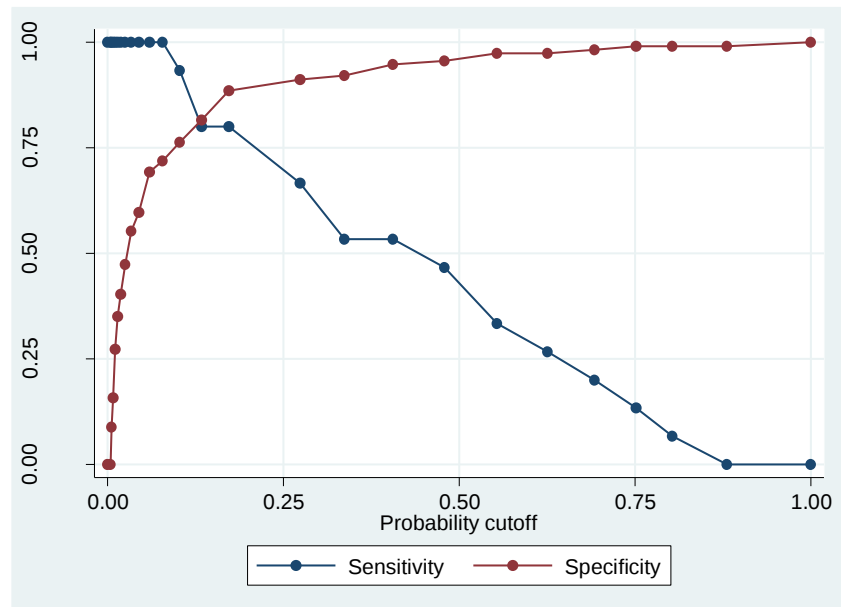
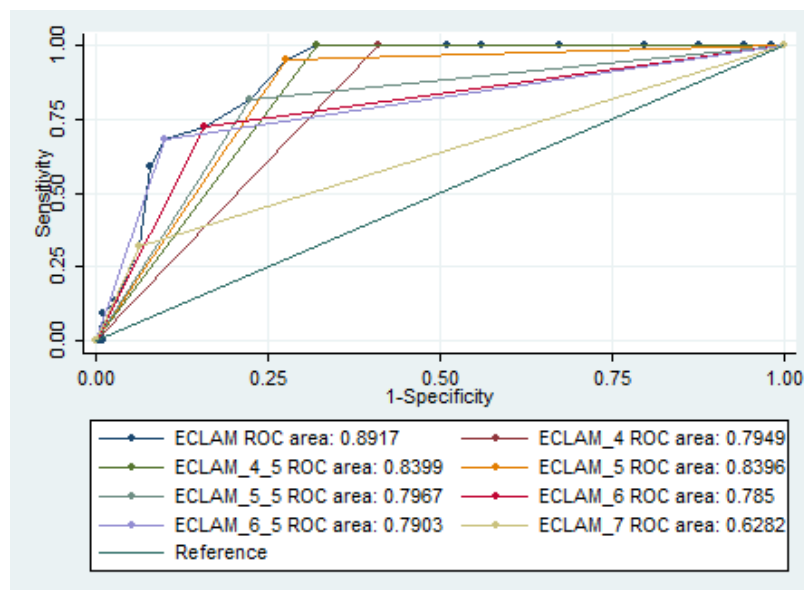


Figura 12. Curvas de sensibilidad y especificidad de la escala SLEDAI MEX para el desenlace mortalidad



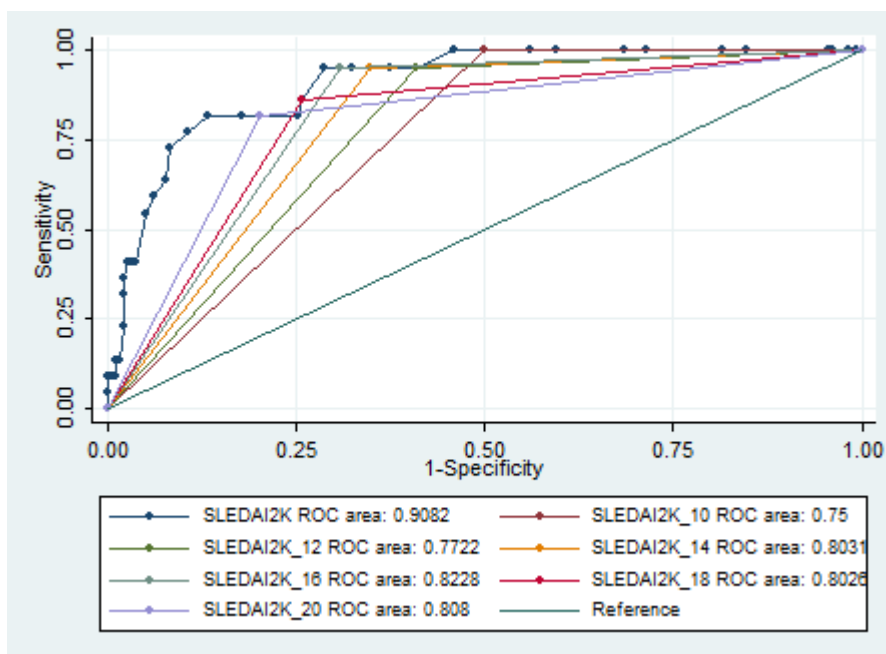
Cada una de las escalas fue evaluada con curva ROC para diferentes puntos de corte. Para la escala ECLAM se evaluaron los puntos de corte de 4, 4.5, 5, 5.5, 6, 6.5 y 7 puntos, donde el punto de corte que mostró la mejor área bajo la curva fue de 4.5 puntos con un valor de 0,8399. En la figura 13, se visualizan las curvas ROC de los diferentes puntos de corte para la escala ECLAM.

Figura 13. Puntos de corte para predicción de mortalidad de la escala ECLAM



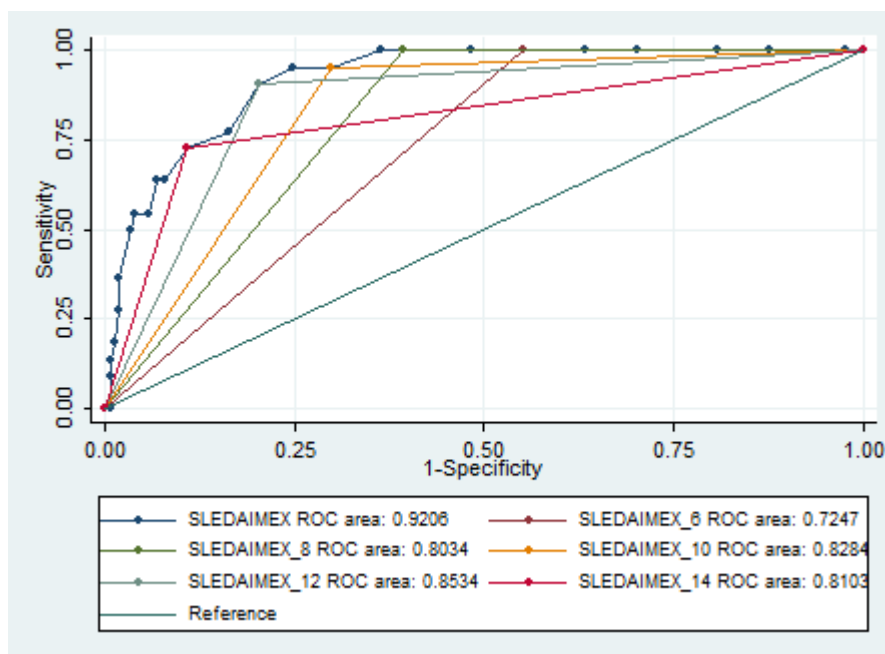
La escala SLEDAI 2K se evaluó con los puntos de corte 10, 12, 14, 16 y 18 puntos. El punto de corte que mostró mejor predicción de mortalidad fue 16 puntos con un área bajo la curva ROC de 0,8228. En la figura 14, se visualizan las curvas ROC de los diferentes puntos de corte para la escala SLEDAI 2K.

Figura 14. Puntos de corte para predicción de mortalidad de la escala SLEDAI 2K



Para el SLEDAI MEX se evaluaron los siguientes puntos de corte: 6, 8, 10, 12 y 14. El punto de corte 12 fue el que mostró mejor desempeño, con un valor de curva ROC de 0,8534. En la figura 15, se visualizan las curvas ROC de los diferentes puntos de corte para la escala SLEDAI MEX.

Figura 15. Puntos de corte para predicción de mortalidad de la escala SLEDAI MEX



12.6.2 Predicción de reingreso hospitalario. Al comparar las tres escalas evaluadas en cuanto al desenlace reingreso hospitalario, se determinó un área bajo de curva ROC para la escala ECLAM de 0,8074, para la escala SLEDAI 2K de 0,7390 y para la escala SLEDAI-MEX de 0,7519.

En relación a las estadísticas de clasificación, la escala con la mejor sensibilidad fue el ECLAM con un 41,18%, la mejor especificidad fue del SLEDAI 2K con 98,8%, el mejor valor predictivo positivo fue de la escala ECLAM con un 88,78%, el mejor valor predictivo negativo fue del ECLAM con un 89,01% y la mejor correcta clasificación también fue del ECLAM con el 88%. En la tabla 13 (Estadísticas de clasificación) y en las figuras 13 (Curvas ROC), 14, 15 y 16 (Curvas de sensibilidad y especificidad) se resumen los datos de predicción del desenlace de reingreso hospitalario usando las tres escalas medidas en el estudio.

Tabla 13. Estadísticas de clasificación para el desenlace mortalidad de las escalas de actividad de la enfermedad de LES (ECLAM, SLEDAI 2K y SLEDAI MEX)

Escala	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN	Correcta clasificación	ROC
ECLAM	41,18%	97,59%	77,78%	77,78%	88%	0,8074
SLEDAI 2K	11,76%	98,80%	66,67%	84,54%	84%	0,7390
SLEDAI	17,65%	98,19%	66,67%	85,34%	84,5%	0,7519

Figura 16. Curvas ROC de las escalas ECLAM, SLEDAI 2K y SLEDAI MEX para reingreso hospitalaria

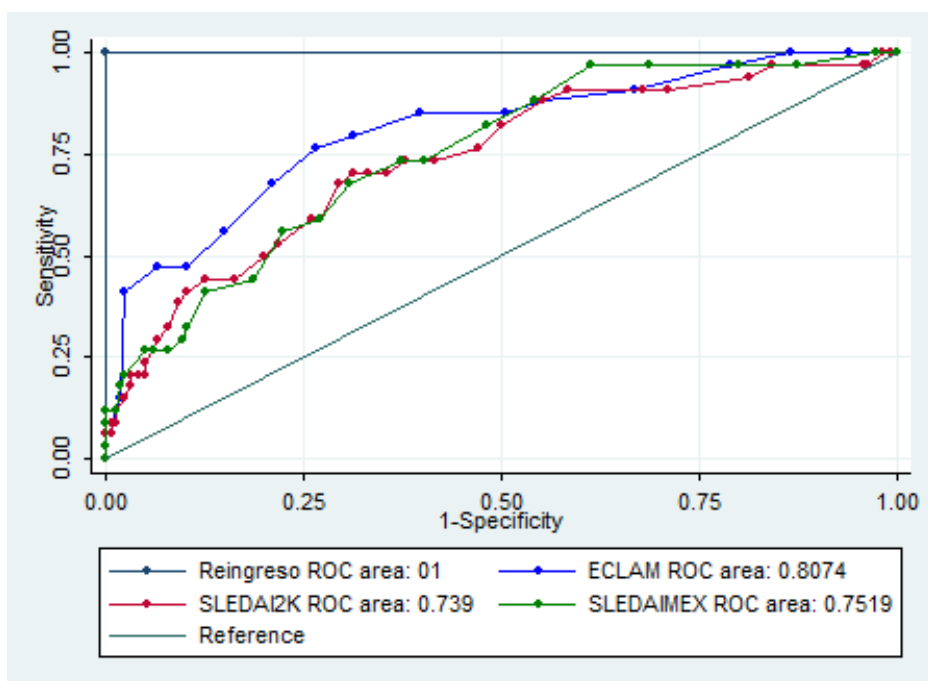


Figura 17. Curvas de sensibilidad y especificidad de la escala ECLAM para el desenlace reingreso hospitalaria

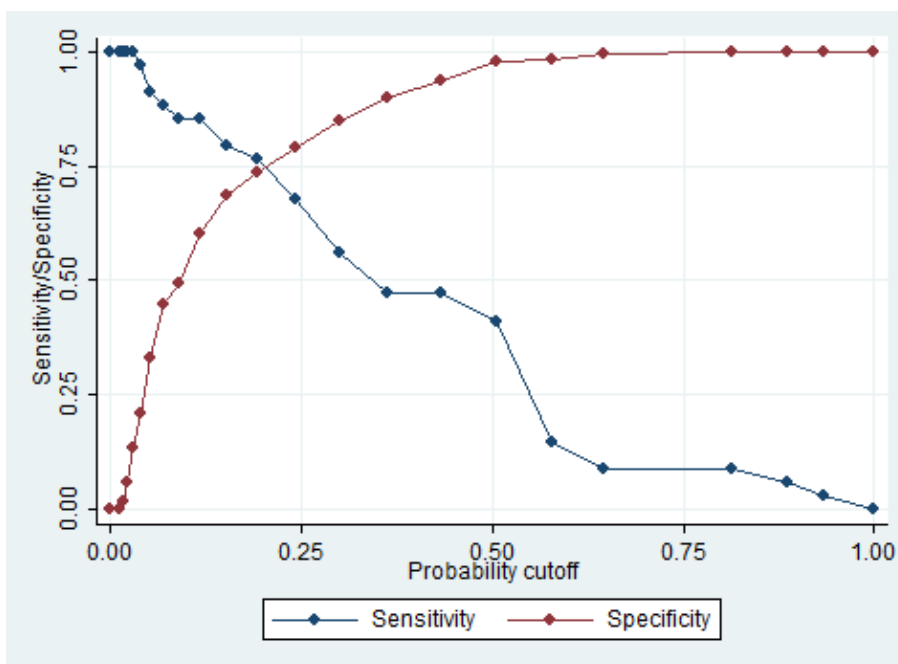


Figura 18. Curvas de sensibilidad y especificidad de la escala SLEDAI 2K para el desenlace reingreso hospitalario

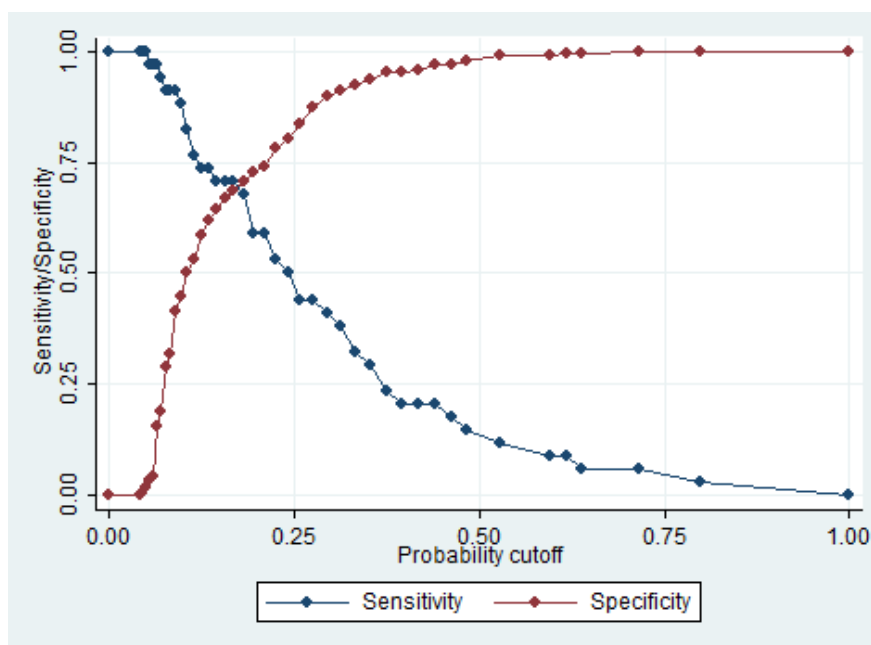
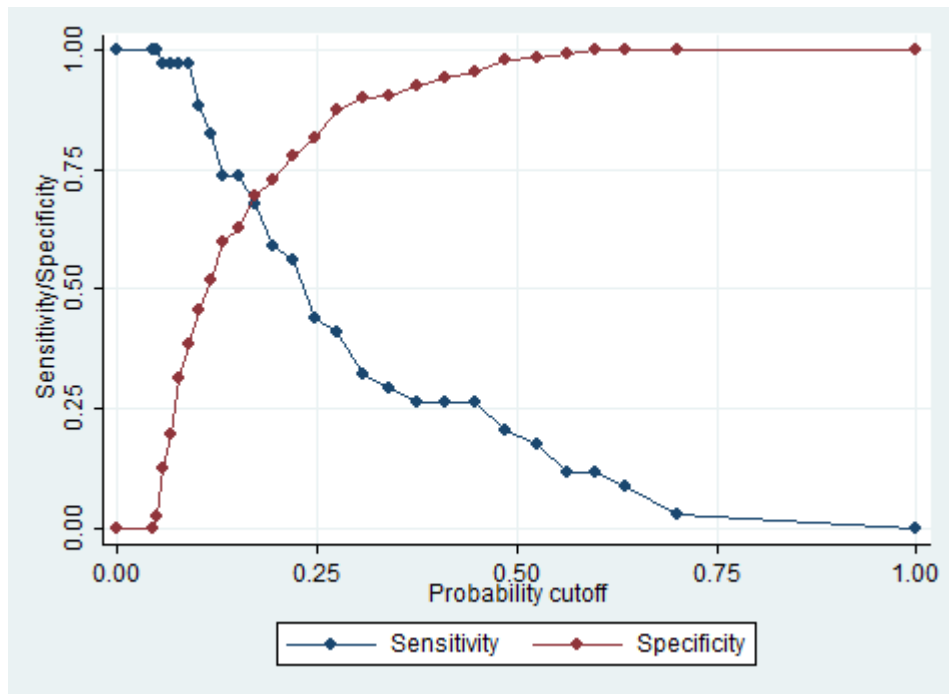
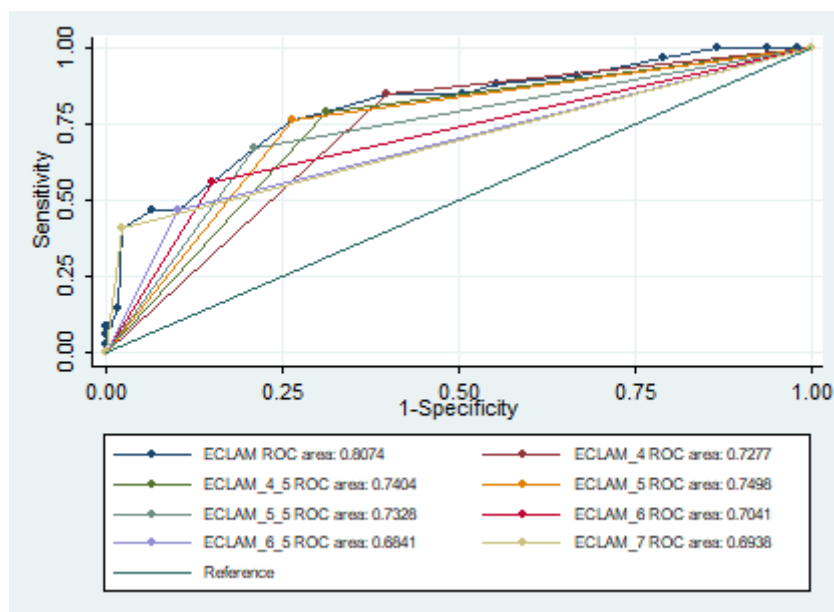


Figura 19. Curvas de sensibilidad y especificidad de la escala SLEDAI MEX para el desenlace reingreso hospitalario



Posteriormente para evaluar los diferentes puntos de corte de la escala, se calculó el valor de la curva ROC. Se usaron los mismos puntos de cortes usados para el desenlace mortalidad. El punto de corte con mayor valor de curva ROC fue de 5 puntos con una predicción de 0,7498. En la gráfica 20 se muestran los valores de las diferentes curvas ROC para cada punto de corte en función de la variable reingreso hospitalario de la escala ECLAM.

Figura 20. Puntos de corte para predicción de reingreso hospitalario de la escala ECLAM



En la escala SLEDAI 2K el punto de corte con mejor desempeño fue 16 puntos con una predicción de 0,6963 (Figura 21), mientras que en SLEDAI MEX, el punto de corte de 10, fue el que tuvo mejor desempeño con 0,6845 (Figura 22)

Figura 21. Puntos de corte para predicción de reingreso hospitalario de la escala SLEDAI 2K

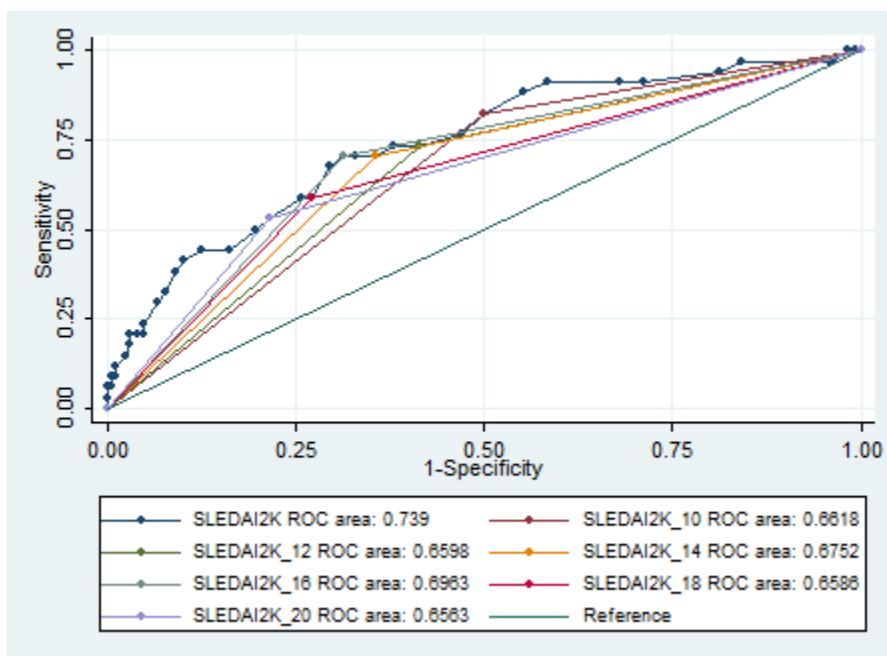
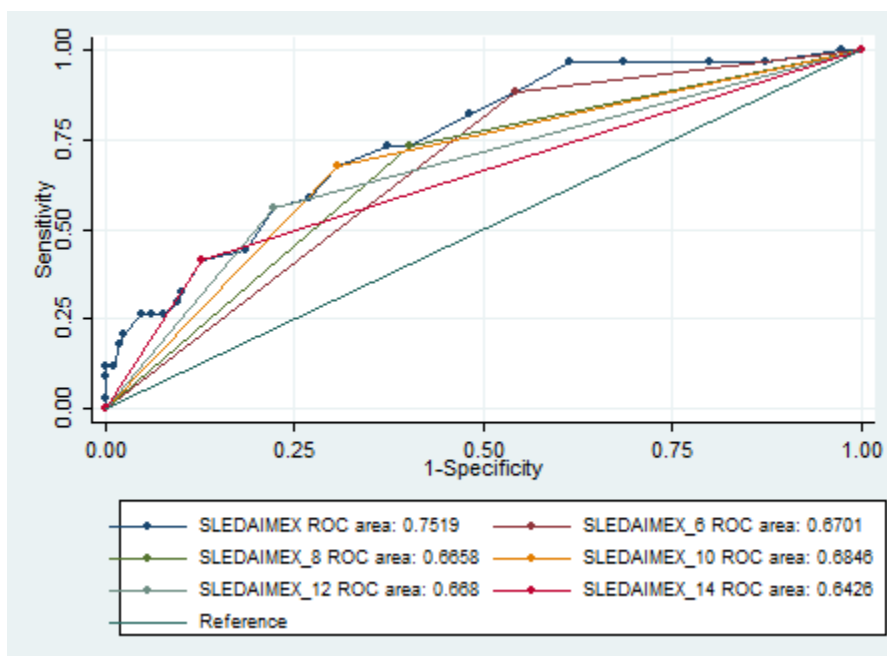


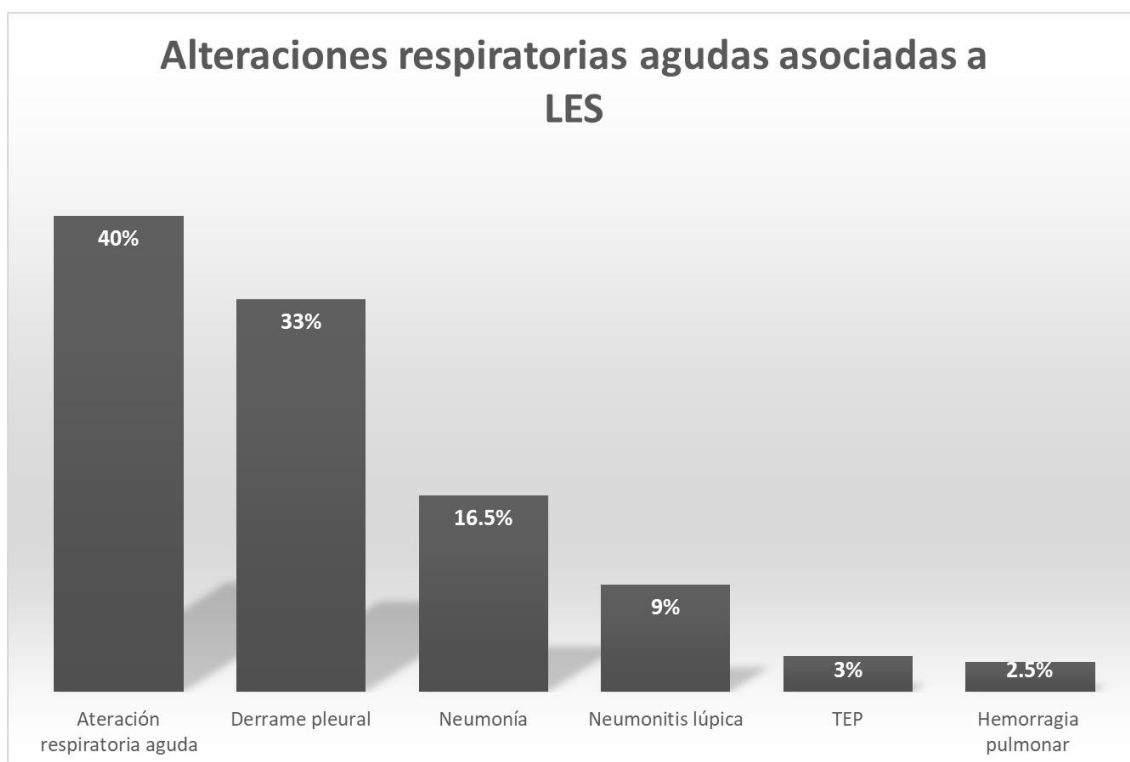
Figura 22. Puntos de corte para predicción de reingreso hospitalario de la escala SLEDAI MEX



12.7 NEUMOPATÍA AGUDA

Del total de pacientes evaluados, se determinó la prevalencia de neumopatía aguda asociada a LES del 40%. De las diferentes manifestaciones de alteraciones pulmonares agudas, la más frecuente fue el derrame pleural en el 33%, seguido por neumonía en el 16,5%, neumonitis lúpica en el 9%, tromboembolismo pulmonar en el 3% y hemorragia pulmonar en el 2,5%. En la gráfica 23 se muestra la prevalencia de las alteraciones respiratorias agudas.

Figura 23. Alteraciones respiratorias agudas en pacientes con LES



Posteriormente se realizó análisis bivariado y multivariado para determinar las variables que se asocian a la presencia de alteraciones respiratorias agudas. En este análisis se determinó que ser hombre, tener nefropatía, alteración hematológica, alteración pericárdica, síndrome antifosfolípidos, aumento en la actividad de la enfermedad, VSG, PCR y anticuerpos anti-dcDNA y disminución del complemento se vio asociado a la presencia de alteraciones respiratorias agudas. Por su parte el uso de metotrexate se asoció con menor probabilidad de presentar el desenlace mencionado. También se determinó que los pacientes con alteraciones respiratorias agudas, tienen mayor probabilidad de tener estancia hospitalaria prolongada, reingresos hospitalarios y muerte. En la tabla 14 se muestra el resumen del análisis bivariado y multivariado del desenlace alteración respiratoria aguda.

Tabla 14. Variables asociadas a la presencia de alteraciones respiratorias agudas en pacientes colombianos con LES

Variable	Análisis bivariado			Análisis multivariado		
	OR	IC 95%	P	OR	IC 95%	P
Hombre	2.80	1.21 – 6.16	0,01	2.71	1.17 – 6.28	0.02
Nefropatía	7.16	3.69 – 13.89	<0,0001	7.53	3.73 – 15.19	<0.0001
Hematuria	3.81	2.07 – 7.02	<0.0001	3.55	1.88 – 6.71	<0.0001
Proteinuria	4.49	2.44 – 8.27	<0.0001	4.63	2.41 – 8.921	<0.0001
Leucocituria	4	2.13 – 7.48	<0.0001	4.63	2.37 – 9.04	<0.0001
Cilindruria	5.02	2.01 – 12.62	0.001	5.11	1.95 – 13.40	0.001
Creatinina > 1.2 mg/dL	3.22	1.69 – 6.12	<0.0001	3.29	1.68 – 6.41	<0.0001
BUN > 20 mg/dL	4.36	2.27 – 8.36	<0.0001	4.76	2.38 – 9.51	<0.0001
Alteración hematológica	5.53	2.60 – 11.77	<0,0001	7.81	3.30 – 18.48	<0.0001
Anemia	2.95	1.64 – 5.31	<0.0001	3.56	1.88 – 6.71	<0.0001
Linfopenia	2.14	1.2 – 3.83	0.002	2.35	1.27 – 4.33	0.006
Trombocitopenia	3.54	1.78 – 7.06	<0.0001	3.7	1.79 – 7.65	<0.0001
Alteración pericárdica	10.1	4.87 – 20.76	<0,0001	11.5	5.35 – 24.9	<0.0001
Síndrome antifosfolípidos	2.01	1.13 – 4.15	0.04	2.28	1.01 – 5.14	0.046
Uso de Metotrexato	0.32	0.12 – 0.83	0.019	0.33	0.12 – 0.9	0.031

Variable	Análisis bivariado			Análisis multivariado		
	OR	IC 95%	P	OR	IC 95%	P
ECLAM > 5	10.7	4.73 – 24.27	<0.0001	9.06	4.42 – 18.58	<0.0001
SLEDAI 2K > 10	12.9	4.94 – 33.68	0.0001	10.1	4.31 – 23.85	<0.0001
MEX-SLEDAI > 5	19.1	5.49 – 66.13	<0.0001	9.96	4.05 – 24.49	<0.0001
VSG > 25 mm/hour	3.02	1.29 – 7.07	0.01	2.55	1.15 – 5.65	0.021
PCR > 20 mg/dL	3.41	1.60 – 7.23	0.001	1.96	1.03 – 3.74	0.038
Complemento C3 < 90 mg/dL	3.15	1.69 – 5.88	<0.0001	2.94	1.51 – 5.77	0.002
Complemento C4 < 10 mg/dL	2.56	1.41 – 4.64	0.002	2.54	1.32 – 4.88	0.005
Anticuerpos anti-dcDNA > 300 UI/mL	3.29	1.78 – 6.05	<0.0001	3.69	1.89 – 7.19	<0.0001
Estancia hospitalaria > 7 days	8	4.11 – 2.57	<0.0001	9.91	4.69 – 20.94	<0.0001
Reingreso hospitalario	42.3	5.56 – 322.57	<0.0001	68.4	7.51 – 623.06	<0.0001
Hospital readmission	5.61	2.45 – 12.82	<0.0001	7.03	2.82 – 17.48	<0.0001

13. DISCUSIÓN

13.1 NEUMOPATÍA CRÓNICA

El presente trabajo es el primer estudio colombiano que muestra las alteraciones respiratorias crónicas que afectan a los pacientes con Lupus Eritematoso sistémico, así como los factores de riesgo para su presentación.

Encontramos una prevalencia de alteraciones respiratorias del 30,5% en la población estudiada. En estudios previos y según la serie de pacientes evaluados, se han reportado prevalencias entre el 28 y el 85% ^{74, 75, 76}. La prevalencia más baja encontrada corresponde a la de la cohorte GLADEL⁷⁷, que incluyó varios países latinoamericanos entre ellos Colombia, prevalencia que es similar a la encontrada en nuestro estudio. Por su parte, el estudio realizado por Alamoudi y colaboradores⁷⁸ en Arabia Saudí mostró mayor prevalencia a la encontrada en Colombia, sin embargo, los criterios diagnósticos utilizados fueron diferentes, lo que podría explicar la diferencia en el valor de prevalencia encontrado.

A lo largo del estudio del LES, se ha mencionado que los hombres afectados por la condición médica tienden a tener un curso más tórpido de la enfermedad. En este estudio, encontramos que las personas del género masculino tienen una mayor probabilidad de presentar alteraciones intersticiales en comparación con las

⁷⁴ ALAMOUDI, ATTAR, Óp. Cit.

⁷⁵ SALINAS, MJH.; CAEIRO, F.; SAURIT, V.; ALVARELLOS, A.; WOJDYLA, D.; SCHERBARTH, HR.; et al. Pleuropulmonary involvement in patients with systemic lupus erythematosus from a Latin American inception cohort (GLADEL). *Lupus*. 2017;0:1–10

⁷⁶ OHNO, Y.; KOYAMA, H.; YOSHIKAWA, T.; SEKI, S. State-of-the-Art Imaging of the Lung for Connective Tissue Disease (CTD). *Curr Rheumatol Rep*. 2015;17(69):1–12

⁷⁷ SALINAS, CAEIRO, SAURIT, ALVARELLOS, WOJDYLA, SCHERBARTH, et al. Óp. Cit.

⁷⁸ ALAMOUDI, ATTAR, Óp. Cit.

mujeres, tal como se observó en el estudio realizado por Riveros Frutos y colaboradores⁷⁹. Es de resaltar del presente estudio, que los pacientes provenientes de zonas rurales y con exposición a humo de leña tienen mayor riesgo de presentar alteraciones respiratorias crónicas asociadas al LES. Esto es importante ya que en nuestro país, existe una alta prevalencia de exposición a combustión de biomasa, llegando a presentarse hasta en el 83% de la población en estudios realizados previamente.⁸⁰ Lo anterior permite determinar que la presencia de alteraciones respiratorias crónicas en pacientes con LES, si bien tienen un componente inmunológico y secundario a la enfermedad, no debe desmeritarse el riesgo generado por cuestiones exposicionales.

Como ya es ampliamente conocido, el LES es una enfermedad multisistémica y es una de las razones por las cuales se ha encontrado una importante asociación entre las alteraciones respiratorias y las presentadas en otros órganos o sistemas. De importancia se resalta la asociación con las alteraciones renales, hematológicas y pericárdicas, lo cual es concordante con datos encontrados en estudios previos.

⁸¹, ⁸², ⁸³, ⁸⁴

En relación con los hallazgos paraclínicos, cabe mencionar la importancia de la presencia de marcadores serológicos de actividad de la enfermedad como variables independientemente relacionadas a la afectación respiratoria. Dentro de ellos se encuentran la VSG, la PCR, el complemento C3 - C4 y los anticuerpos anti-dcDNA.

⁷⁹ GALINDO, M.; FERNA, A.; FRUTOS, AR.; CASAS, I.; RU, I.; OLIVE, A. Systemic lupus erythematosus in Spanish males : a study of the Spanish Rheumatology Society Lupus Registry (RELESSER) cohort. *Lupus*. 2016;0:1–9

⁸⁰ DENIS, R.; MALDONADO, G.; NORMAN, S. Exposición a humo de leña y riesgo de enfermedad pulmonar obstructiva en mujeres. *Chest*. 1996

⁸¹ ALAMOUDI, ATTAR, Óp. Cit.

⁸² SALINAS, CAEIRO, SAURIT, ALVARELLOS, WOJDYLA, SCHERBARTH, et al. Óp. Cit.

⁸³ VEIGA, CS.; COUTINHO, DS.; NAKAIE, CMA.; CAMPOS, LMA.; SUZUKI, L.; CUNHA, MT.; et al. Subclinical pulmonary abnormalities in childhood-onset systemic lupus erythematosus patients. *Lupus*. 2016;0:1–7

⁸⁴ HUANG, C.; LI, M.; LUI, Y.; WANG, Q.; GUA, X. Baseline Characteristics and Risk Factors of Pulmonary Arterial Hypertension in Systemic Lupus Erythematosus Patients. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(10):1–7

Esta conclusión es similar a la encontrada en otros estudios en Latinoamérica, Brasil, España y China.^{85, 86, 87, 88}

Otro aspecto relevante del presente estudio es lo concerniente a la actividad de la enfermedad. Los datos obtenidos son contundentes, al mostrar que a mayor actividad de la enfermedad, mayor probabilidad de complicaciones respiratorias, similar a lo encontrado en el estudio GLADEL⁸⁹ y RELESSER⁹⁰. La medición de actividad de la enfermedad se realiza mediante el cálculo de escalas de actividad, de las cuales el SLEDAI 2K es la más ampliamente ejecutada. En nuestro trabajo evaluamos dos escalas más (SLEDAI MEX y ECLAM), que requieren un menor costo para su medición, a su vez que su medición es más simplificada y se encontró que el riesgo presentado para alteraciones respiratorias es similar al del SLEDAI 2K, lo cual sería útil en países con bajos ingresos, permitiendo realizar una medición equivalente de la actividad de la enfermedad a un menor costo.

Dentro de las alteraciones respiratorias crónicas asociadas al LES evaluadas, la más estudiada ha sido la hipertensión pulmonar. Se ha documentado una prevalencia que va desde el 0,5 hasta el 17% en las poblaciones con LES⁹¹. En este estudio se encontraron hallazgos imagenológicos de hipertensión pulmonar en el 18% de los casos. Es importante recalcar que en nuestro trabajo no se realizó diagnóstico definitivo de hipertensión pulmonar a través del cateterismo cardiaco derecho, lo que podría explicar una mayor prevalencia, ya que algunos de los

⁸⁵ SALINAS, CAEIRO, SAURIT, ALVARELLOS, WOJDYLA, SCHERBARTH, et al. Óp. Cit.

⁸⁶ VEIGA, COUTINHO, NAKAIE, CAMPOS, SUZUKI, CUNHA, et al. Óp. Cit.

⁸⁷ LI, M.; WANG, Q.; ZHAO, J.; LI, Z.; YE, Z.; LI, C.; et al. Chinese SLE Treatment and Research group (CSTAR) registry : II . Prevalence and risk factors of pulmonary arterial hypertension in Chinese patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2014;23:1085–91

⁸⁸ PÉREZ-PEÑATE, GM.; RÚA-FIGUEROA, I.; JULIÁ-SERDÁ, G.; GARCÍA-QUINTANA, A.; ORTEGA-TRUJILLO, JR.; RODRÍGUEZ-LOZANO, C.; et al. Pulmonary Arterial Hypertension in Systemic Lupus Erythematosus: Prevalence and Predictors. *Rheumatology*. 2015;43(2):1–7

⁸⁹ SALINAS, CAEIRO, SAURIT, ALVARELLOS, WOJDYLA, SCHERBARTH, et al. Óp. Cit.

⁹⁰ GALINDO, FERNA, FRUTOS, CASAS, RU, OLIVE, Óp. Cit.

⁹¹ PÉREZ-PEÑATE, RÚA-FIGUEROA, JULIÁ-SERDÁ, GARCÍA-QUINTANA, ORTEGA-TRUJILLO, RODRÍGUEZ-LOZANO, et al. Óp. Cit.

pacientes clasificados con el diagnóstico podrían no tenerlo. Similar a lo encontrado en otros estudios, hubo algunos factores asociados a la presencia de hipertensión pulmonar como: el aumento de la actividad de la enfermedad, la hipocomplementemia, la alteración pericárdica y la presencia de síndrome antifosfolípidos.^{92,93,94,95,96,97} De manera novedosa, la afectación renal por LES resultó ser un factor asociado a hipertensión pulmonar, en nuestra población colombiana, lo cual permite la generación de nuevas hipótesis para futuros trabajos de investigación.

Otro hallazgo de relevancia es la determinación de las variables asociadas a los desenlaces secundarios engrosamiento pleural y enfermedad intersticial. Los factores que se encontraron son similares a los reportados para las alteraciones respiratorias como el aumento en la actividad de la enfermedad, la hipocomplementemia, el aumento de títulos de anticuerpos anti-dcDNA, el compromiso hematológico y renal. Los pacientes con enfermedad intersticial se asociaron a variables de exposición a tóxicos inhalados (cigarrillo o humo de combustión de leña), lo que podría suponer que estas alteraciones intersticiales no son necesariamente explicadas por la enfermedad, si no que existe un componente que involucra el aspecto medioambiental. Estos datos no habían sido mencionados en la literatura, siendo uno de los principales aportes de la presente investigación.

⁹² HUANG, LI, LUI, WANG, GUA, Óp. Cit.

⁹³ LI, WANG, ZHAO, LI, YE, LI, et al. Óp. Cit.

⁹⁴ ANUARDO, P.; VERDIER, M.; GORMEZANO, NWS.; FERREIRA, GRV.; AIKAWA, NE.; TERESA, M.; et al. Subclinical Pulmonary Hypertension in Childhood Systemic Lupus Erythematosus Associated with Minor Disease Manifestations. *Pediatr Cardiol.* 2016;38(2):234–9

⁹⁵ GHOFRAH, L.; MIRFEIZI, Z.; KHABBAZ, FS.; VAKILIAN, F.; ESLAMI, S.; DISEASE, L.; et al. Correlation of echocardiographic findings of pulmonary hypertension with six-minute walk test and plasma prob-type natriuretic peptide level in systemic lupus erythematosus. *Electron physician.* 2017;9(8):5122–8

⁹⁶ WANG, J.; QIAN, J.; WANG, Y.; ZHAO, J.; WANG, Q.; TIAN, Z.; et al. Serological biomarkers as risk factors of SLE-associated pulmonary arterial hypertension : a systematic review and meta-analysis. *Lupus.* 2017;0:1–11

⁹⁷ RUIZ-IRASTORZA, G.; GARMENDIA, M.; VILLAR, I.; EGURBIDE, M.; AGUIRRE, C. Pulmonary hypertension in systemic lupus erythematosus: prevalence, predictors and diagnostic strategy. *Autoimmun Rev* [Internet]. Elsevier B.V.; 2013;12(3):410–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2012.07.010>

13.2. MORTALIDAD

En relación a la mortalidad en pacientes con LES, se han descrito varios factores, dentro de los que más se han mencionado es la elevación de las escalas de actividad de la enfermedad⁹⁸. En nuestro estudio también se observó esta tendencia. Una de las grandes oportunidades que ofrece el presente trabajo es el hecho de haber medido la actividad de la enfermedad con tres diferentes escalas de actividad, previamente validadas, con diferencias en practicidad para la aplicación y costos debido al número de variables que se requieren para su cálculo. Las tres escalas medidas muestran un patrón similar en cuanto a la variable mortalidad.

Así mismo, el compromiso multisistémico fue un factor importante para la presencia de mortalidad en los pacientes con Lupus del oriente Colombiano. Dentro de ellos se resalta la alteración hematológica, la cual ha sido mostrada como un indicador de mal pronóstico en pacientes con LES⁹⁹. También se ha mencionado a la neumopatía asociada a LES, como variable asociada a mortalidad,^{100,101} tal como se determinó en este estudio.

Dentro de los datos novedosos del estudio se encuentra la asociación de enfermedad pericárdica con mortalidad. En estudios previos se ha mencionado la

⁹⁸ KEELING, SO.; VANDERMEER, B.; MEDINA, J.; CHATTERLEY, T.; POPE, J.; ALABURUBALNABI, Z.; et al. Measuring Disease Activity and Damage with Validated Metrics : A Systematic Review on Mortality and Damage in Systemic Lupus Erythematosus. *J Rheumatol.* 2018;45:1–14

⁹⁹ MU, L.; HAO, Y.; FAN, Y.; HUANG, X.; YANG, X.; XIE, A.; et al. Mortality and prognostic factors in Chinese patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2018;0:1–11.

¹⁰⁰ PEDROZA, J.; REGALADO, J.; ROBLEDO, J.; REYES, E.; FLORES-SUÁREZ, LF. High prevalence of infections in patients with systemic lupus erythematosus and pulmonary haemorrhage. *Lupus.* 2008;17:295–9

¹⁰¹ MARTINEZ-MARTINEZ, M.; ABUD-MENDOZA, C. Predictors of mortality in diffuse alveolar haemorrhage associated with systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2011;20:568–74

poliserositis, sin embargo en la bibliografía documentada, no se determinó asociación directamente con las alteraciones en el pericardio.

13.3. REINGRESO HOSPITALARIO

El reingreso hospitalario en pacientes con LES, ha sido un tema poco estudiado y fue otro de los desenlaces medidos en el trabajo fue el reingreso hospitalario, debido al impacto económico presentado por los pacientes que requieren estas nuevas atenciones hospitalarias. En estudios previos se ha mencionado que aquellos pacientes con índices de actividad más elevados tienen aumento de la probabilidad de presentar estos reingresos¹⁰², de la misma manera como se observó en nuestra población, usando las tres escalas mencionadas previamente.

En un estudio realizado en Estados Unidos, se determinó que la trombocitopenia, la alteración renal y la serositis se asociaron a reingreso hospitalario¹⁰³. En nuestra serie, a excepción de la trombocitopenia, las demás variables estaban involucradas en el aumento de la posibilidad de reingreso hospitalario.

Adicional a lo anterior, agregamos a los datos aportados previamente el ser hombre, tener menos de 40 años, las alteraciones respiratorias y alteraciones en el perfil inmunológico. De resaltar se encuentra el uso de ciclofosfamida en los tres meses previos, lo cual debe llamar la atención a los médicos encargados de la formulación del medicamento, ya que es posible que esto sea debido a limitación en el proceso de aplicación o cuidado posterior al inicio de la terapia.

¹⁰² NANGIT, A.; LIN, C.; ISHIMORI, ML.; SPIEGEL, BMR.; MICHAEL, H.; NANGIT, A.; et al. Erythematosus Causes and Predictors of Early Hospital Readmission in Systemic Lupus Erythematosus. *J Rheumatol.* 2018;45:1–5

¹⁰³ YAZDANY, J.; MARAFINO, BJ.; DEAN, ML.; BARDACH, NS.; DUSEJA, R.; WARD, MM.; et al. Thirty-day Hospital Readmissions in Systemic Lupus Erythematosus: Predictors and Hospital and State-level Variation. *Arthritis Rheum.* 2014;66(10):2828–36

13.4 COMPARACIÓN DE ESCALAS

Otro de los objetivos del estudio fue comparar tres escalas de actividad de enfermedad (ECLAM, SLEDAI 2K y SLEDAI MEX). La comparación se realizó en cuanto a mortalidad y reingreso hospitalario. De la misma manera se evaluaron diferentes puntos de corte para los mismos desenlaces.

Para el desenlace mortalidad la escala con mejor desempeño fue el SLEDAI MEX, con un punto de corte de 12 puntos. En el desenlace de reingreso hospitalario, la escala con mejor predicción fue el ECLAM con un punto de corte de 5 puntos.

Al revisar literatura médica, no se encontraron estudios que realizaran comparación de escalas de actividad de enfermedad. En nuestro medio la actividad de la enfermedad es medida predominantemente con la escala SLEDAI 2K. Con los resultados encontrados, podemos sugerir el uso de cualquiera de las otras dos escalas de actividad de la enfermedad (ECLAM o SLEDAI MEX), ya que el desempeño comparativo es muy similar, e incluso levemente mejor en ambos desenlaces, con la ventaja de que son escalas con menor cantidad de variables, lo que las hace más fáciles de aplicar y a menor costo.

13.5 NEUMOPATÍA AGUDA

Los pacientes con LES, tienen predisposición a presentar alteraciones respiratorias agudas como neumonía, derrame pleural, neumonitis lúpica, hemorragia pulmonar y tromboembolismo pulmonar.^{104, 105, 106, 107, 108, 109, 110} Las alteraciones respiratorias agudas en el lupus, se han asociado con aumento de la mortalidad y de la estancia hospitalaria. Su verdadera prevalencia no ha sido determinada, sin embargo en el presente estudio, en población colombiana intrahospitalaria, por primera vez se determinó la presencia de estas alteraciones en el 40% de los pacientes con LES, siendo el derrame pleural la causa la frecuente lo cual es concordante con lo encontrado en otros estudios^{111, 112}. Las prevalencias encontradas de hemorragia pulmonar y de tromboembolismo pulmonar fueron similares a las de otras latitudes:

¹⁰⁴ PEDROZA, REGALADO, ROBLEDO, REYES, FLORES-SUÁREZ, Óp. Cit.

¹⁰⁵ MARTÍNEZ-MARTÍNEZ, MU.; ABUD-MENDOZA, C. Hemorragia alveolar difusa en pacientes con lupus eritematoso sistémico. Manifestaciones clínicas, tratamiento y pronóstico. Reumatol Clínica [Internet]. SEGO; 2014;1–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.reuma.2014.02.002>

¹⁰⁶ CURI, PF.; PIERRESTEGUI, M.; ORTIZ, A.; CECCATO, F.; PAIRA, S. Hemorragia pulmonar en pacientes con lupus eritematoso sistémico. Características clínicas, pronóstico y revisión de la bibliografía. Med Clin (Barc). 2014;10(4):248–53

¹⁰⁷ ZÖLLER, B.; LI, X.; SUNDQUIST, J.; SUNDQUIST, K. Risk of pulmonary embolism in patients with autoimmune disorders: a nationwide follow-up study from Sweden. Lancet [Internet]. Elsevier Ltd; 2012;379(9812):244–9. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)61306-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61306-8)

¹⁰⁸ BLEAU, N.; PATENAUE, V.; ABENHAIM, HA. Risk of Venous Thromboembolic Events in Pregnant Patients With Autoimmune Diseases: A Population-Based Study. Clin Appl Thombosis/hemostasis. 2016;22(3):285–91

¹⁰⁹ CHUNG, W.; LIN, C.; CHANG, S.; LU, C.; KAO, H. Systemic lupus erythematosus increases the risks of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a nationwide cohort study. J Thromb Haemost. 2014;12:452–8

¹¹⁰ THE, CL.; WAN, S.; LING, G. Severe infections in systemic lupus erythematosus: disease pattern and predictors of infection-related mortality. Clin Rheumatol. Clinical Rheumatology; 2018;April:1–6

¹¹¹ QUADRELLI, ALVAREZ, ARCE, PAZ, SARANO, SOBRINO, et al. Óp. Cit.

¹¹² RÚA-FIGUEROA, I.; NÓVOA, J.; GARCÍA-LAORDEN, MI.; ERAUSQUIN, C.; CASTRO, FR. De.; HERRERA-RAMOS, E.; et al. Clinical and Immunogenetic Factors Associated with Pneumonia in Patients with Systemic Lupus Erythematosus: A Case-Control Study Clinical and Immunogenetic Factors Associated with Pneumonia in Patients with Systemic Lupus Erythematosus: A Case-Control S. J Rheumatol. 2014;41(9):1801–7

2.5% vs 1.6%, 2%^{113, 114} para la hemorragia pulmonar y 3% vs 1.62%, 2.22%^{115, 116} para el tromboembolismo pulmonar. Se observó una diferencia en la prevalencia de neumonitis lúpica, la cual fue mayor en la población colombiana en comparación a la de otros estudios (9% vs 4%, 5.3%)^{117, 118}.

En relación con las variables sociodemográficas, se encontró que el ser hombre aumenta el riesgo de presentar alteraciones respiratorias agudas, derrame pleural e infección respiratoria, tal como se determinó en España para presentar tromboembolismo pulmonar¹¹⁹ y en Estados Unidos para la probabilidad de presentar neumonía¹²⁰ y TEP¹²¹. Lo cual es un marcador del mayor compromiso de la enfermedad en el género masculino. Otro dato sociodemográfico que mostró significancia estadística, fue la duración de la enfermedad en relación al derrame pleural, este dato no se había mencionado previamente en la literatura.

Una de las comorbilidades que más asociación mostró con la presencia de alteraciones respiratorias agudas, tanto como desenlace compuesto, como con cada uno de los desenlaces secundarios, fue la nefropatía, tanto la variable compuesta (presencia de hematuria y/o leucocituria y/o proteinuria y/o cilindruria),

¹¹³ ANDRADE, C.; MENDONCA, T.; FARINHA, F.; CORREIA, J.; MARINHO, A.; ALMEIDA, I.; et al. Alveolar hemorrhage in systemic lupus erythematosus : a cohort review. *Lupus*. 2016;25:75–80

¹¹⁴ CARMIER, D.; MARCHAND-ADAM, S.; DIOT, P.; DIOT, E.; BERGERON, A.; NUNES, H.; et al. Respiratory involvement in systemic lupus erythematosus. *Rev Mal Respir [Internet]*. Elsevier Masson SAS; 2010;27(8):e66–78. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmr.2010.01.003>

¹¹⁵ ANNANGI, S.; DAMMALAPATI, TR.; NUTALAPATI, S.; HENRIQUES, King MN. Prevalence of Pulmonary Embolism Among Systemic Lupus Erythematosus Discharges. *J Clin Rheumatol*. 2017;23(4):200–6

¹¹⁶ AVIÑA-ZUBIETA, JA.; VOSTRETSOVA, K.; DE VERA, M.; SAYRE, EC.; CHOI, HK. The Risk of Pulmonary Embolism and Deep Venous Thrombosis in Systemic Lupus Erythematosus: A general population-Based study. *Semin Arthritis Rheum*. 2017;45(3):195–201

¹¹⁷ KIM, WU.; KIM, SI.; YOO, WH.; PARK, JH.; MIN, JK.; KIM, SC.; et al. Adult respiratory distress syndrome in systemic lupus erythematosus : causes and prognostic factors : a single center , retrospective study. *Lupus*. 1999;8:552–7

¹¹⁸ KEANE, MP.; III, JPL. Pleuropulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus. *Thorax*. 2000;55:159–66.

¹¹⁹ GALINDO, FERNA, FRUTOS, CASAS, RU, OLIVE, Óp. Cit.

¹²⁰ KINDER, FREEMER, Jr TEK.; RAYMOND, NITITHAM, TAYLOR, et al. Óp. Cit.

¹²¹ AVIÑA-ZUBIETA, VOSTRETSOVA, DE VERA, SAYRE, CHOI, Óp. Cit.

como la alteración en la función renal (elevación de creatinina o de nitrógeno ureico). Similar a lo anterior, en un estudio realizado por Kinder y Colaboradores, se encontró su asociación con neumonía¹²², así como en el estudio realizado por Martinez-Martinez, donde la nefritis fue asociada a la presencia de hemorragia pulmonar.¹²³

También se observó la alteración hematológica y sus diferentes ítems (anemia, neutropenia, linfopenia y trombocitopenia), como factores que aumentan la probabilidad de desarrollar una alteración pulmonar aguda, especialmente derrame pleural, neumonitis lúpica e infección respiratoria. En estudios previos, la variable hematológica que más ha mostrado aumento del riesgo de presentar alteraciones respiratorias agudas, en especial hemorragia pulmonar, es la anemia, tal como se muestra en nuestro estudio^{124, 125, 126, 127, 128}. En un estudio en Estados Unidos se encontró asociación entre leucopenia y neumonía¹²⁹, y en uno realizado en México entre trombocitopenia y hemorragia pulmonar¹³⁰ en concordancia con los datos colombianos del presente estudio.

En cuanto a las demás comorbilidades, en nuestro estudio se determinó que la presencia de síndrome antifosfolípidos predispone a la presencia de tromboembolismo pulmonar. En estudios similares, esta asociación ha sido

¹²² KINDER, FREEMER, Jr TEK.; RAYMOND, NITITHAM, TAYLOR, et al. Óp. Cit.

¹²³ MARTINEZ-MARTINEZ, ABUD-MENDOZA, Óp. Cit.

¹²⁴ Ibid.

¹²⁵ BARILE, L.; JARA, L.; MEDINA-RODRIGUEZ, F.; GARCÍA-FIGUEROA, J.; MIRANDA-LIMÓN, J. Pulmonary hemorrhage systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 1997;(6):445–8

¹²⁶ KIM, D.; CHOI, J.; CHO, S.; CHOI, C.; KIM, T.; JUN, J.; et al. Clinical Characteristics and outcomes of diffuse alveolar hemorrhage in patients with Systemic Lupus Erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* [Internet]. Elsevier; 2017;46(6):782–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.semarthrit.2016.09.004>

¹²⁷ ARAUJO, D.; BORBA, E.; SILVA, C.; CAMPOS, L.; PEREIRA, R.; BONFA, E.; et al. Alveolar hemorrhage : distinct features of juvenile and adult onset systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2012;21:872–7

¹²⁸ BADSHA, H.; THE, CL.; KONG, KO.; LIAN, TY.; CHNG, HH. Pulmonary Hemorrhage in Systemic Lupus Erythematosus. *Semin Arthritis Rheum*. 2003;33(6):414–21

¹²⁹ KINDER, FREEMER, Jr TEK.; RAYMOND, NITITHAM, TAYLOR, et al. Óp. Cit.

¹³⁰ MARTINEZ-MARTINEZ, ABUD-MENDOZA, Óp. Cit.

establecida^{131, 132, 133}. Uno de los aportes importantes del presente trabajo es el hallazgo de la enfermedad pericárdica como marcador de alteraciones respiratorias agudas, derrame pleural, neumonitis lúpica e infección respiratoria, ya que se encontró asociación estadísticamente significativa tanto en el análisis bivariado como en el multivariado, lo cual no ha sido reportado en otros estudios hasta el momento, identificando así un factor de riesgo de importante valor en los pacientes con LES.

En estudios realizados en España y Estados Unidos, se encontró que el uso de medicamentos inmunomoduladores se asociaba con aumento en el riesgo de presentar neumonía^{134, 135}, tal como fue el comportamiento de la ciclofosfamida en los pacientes con lupus evaluados. Por el contrario, el uso de metotrexato en los últimos 3 meses se asoció con disminución de la probabilidad de presentar alteraciones respiratorias agudas. Podría explicarse esto por un efecto directo del fármaco que no pueda extenderse a los demás medicamentos inmunomoduladores, por el posible menor compromiso por lupus de los pacientes que están siendo tratados con metotrexate o por un comportamiento idiosincrático de nuestra población. En todo caso, en el futuro deberá realizarse estudios con mayor rigurosidad científica que puedan confirmar estas hipótesis. En cuanto a otros medicamentos no se logró determinar riesgo o beneficio de su uso, dado que durante la recolección de datos, no se realizó estratificación de la dosificación de los medicamentos, lo cual puede ser un factor que influya en los resultados obtenidos.

¹³¹ ANNANGI, DAMMALAPATI, NUTALAPATI, HENRIQUES, Óp. Cit.

¹³² TARABORELLI, M.; LAZZARONI, MG.; MARTINAZZI, N.; FREDI, M.; CAVAZZANA, I.; FRANCESCHINI, F.; et al. The role of clinically significant antiphospholipid antibodies in systemic lupus erythematosus. *Reumatismo*. 2016;68(3):137–43

¹³³ HAMDANI, MA.; AL-ARFAJ, ARS.; PARVEZ, K.; NASEEB, F.; IBRAHIN, A.; HOPE, J. Pulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus patients with and without antiphospholipid syndrome. *Pak J Med Sci*. 2015;31(1):3–8

¹³⁴ RÚA-FIGUEROA, NÓVOA, GARCÍA-LAORDEN, ERAUSQUIN, CASTRO, HERRERA-RAMOS, et al. Óp. Cit.

¹³⁵ KINDER, FREEMER, Jr TEK.; RAYMOND, NITITHAM, TAYLOR, et al. Óp. Cit.

Otro factor importante en la presencia de alteraciones pulmonares agudas es la actividad de la enfermedad; probablemente sea uno de los más importantes, ya que puede ser un factor de potencial intervención y al disminuir la actividad de la enfermedad, se disminuirían las complicaciones sistémicas del LES. En nuestro estudio, como en otros realizados en Singapur¹³⁶ y España¹³⁷, se determinó que el aumento en la actividad de la enfermedad aumenta el riesgo de presentar alteraciones respiratorias agudas. Resaltamos que en el presente estudio se realizó la medición de la actividad de la enfermedad con las escalas SLEDAI 2K, MEX-SLEDAI y ECLAM, donde las tres escalas presentaron un comportamiento similar de riesgo.

En relación al perfil inmunológico, en un estudio realizado en Korea se encontró el aumento del riesgo de presentar hemorragia pulmonar en pacientes con hipocomplementemia¹³⁸, del mismo modo, en el presente estudio se encontró la asociación entre alteraciones pulmonares agudas, derrame pleural y neumonitis lúpica con la presencia de hipocomplementemia C3 y C4. Otros hallazgos inmunológicos que previamente no se habían mencionado como variables asociadas a las alteraciones respiratorias agudas, sin embargo con plausibilidad biológica, que fueron determinadas en esta cohorte colombiana fueron la elevación del valor de VSG, PCR y títulos de anticuerpos anti-dcDNA.

Los tres desenlaces secundarios (mortalidad, reingreso hospitalario y estancia hospitalaria prolongada), se presentaron con mayor frecuencia en el grupo de pacientes con alteraciones respiratorias agudas, en especial en el derrame pleural, infección respiratoria, hemorragia pulmonar y neumonitis lúpica, con asociación estadísticamente significativa. En el caso del reingreso hospitalario, los datos son concordantes con un estudio español, donde los pacientes con neumonía tuvieron

¹³⁶ BADSHA, THE, KONG, LIAN, CHNG, Óp. Cit.

¹³⁷ RÚA-FIGUEROA, NÓVOA, GARCÍA-LAORDEN, ERAUSQUIN, CASTRO, HERRERA-RAMOS, et al. Óp. Cit.

¹³⁸ KIM, CHOI, CHO, CHOI, KIM, JUN, et al. Óp. Cit.

más de riesgo de reingreso hospitalario¹³⁹. De igual manera, la mortalidad se ha visto aumentada en pacientes con alteraciones respiratorias agudas en otros estudios^{140, 141, 142, 143, 144}. En cuanto a la estancia hospitalaria, no se encontraron datos similares, sin embargo es un aporte interesante del presente estudio. En relación a estos desenlaces secundarios, se concluye que los pacientes con infecciones respiratorias agudas tienen aumento del riesgo de presentarlos y secundariamente generan impacto en el pronóstico de la enfermedad y en los costos de atención de sus patologías respiratorias.

Así como el presente estudio tiene notables ventajas, una de las desventajas es la naturaleza retrospectiva, lo cual implica la presencia de sesgo de información y de clasificación, no obstante, se intentó mitigar esto con la minuciosidad en la recolección de la información y con el adecuado entrenamiento del personal que realizó el proceso. Otra desventaja es que no fue posible realizar el diagnóstico de hipertensión pulmonar a través del cateterismo cardiaco derecho que como se mencionó anteriormente, pudo haber aumentado la prevalencia de esta condición con respecto a datos conocidos. También es necesario mencionar que el presente estudio fue realizado en una institución de alta complejidad y de referencia en el nororiente colombiano, lo que implica que el tipo de pacientes evaluados tienen mayor compromiso de la enfermedad, lo que a su vez genera un posible aumento en la prevalencia de las alteraciones evaluadas, por lo que la extrapolación de los datos deberá realizarse de manera cuidadosa.

¹³⁹ RÚA-FIGUEROA, NÓVOA, GARCÍA-LAORDEN, ERAUSQUIN, CASTRO, HERRERA-RAMOS, et al. Óp. Cit.

¹⁴⁰ Ibid.

¹⁴¹ ANDRADE, MENDONCA, FARINHA, CORREIA, MARINHO, ALMEIDA, et al. Óp. Cit.

¹⁴² BARILE, JARA, MEDINA-RODRIGUEZ, GARCÍA-FIGUEROA, MIRANDA-LIMÓN, Óp. Cit.

¹⁴³ ARAUJO, BORBA, SILVA, CAMPOS, PEREIRA, BONFA, et al. Óp. Cit.

¹⁴⁴ NARATA, R.; WANGKAEW, S.; KASITANON, N.; LOUTHRENOO, W. Community- Acquired pneumonia in Thai patients with Systemic Lupus Erythematosus. Southeast Asian J Trop Public Heal. 2007;38(3):528–236

14. CONCLUSIONES DE LA POBLACIÓN ESTUDIADA

- Casi un tercio de los pacientes con LES, tienen como complicación una neumopatía crónica, con importante aumento de la probabilidad de mortalidad, reingreso hospitalario y estancia hospitalaria prolongada.
- La alteración pulmonar crónica más frecuente fueron las alteraciones imaginológicas compatibles con hipertensión pulmonar, por lo que es necesario sospechar esta alteración en los pacientes con LES, para así definir posibilidades de tratamientos oportunos con mejoría en la calidad de vida y desenlaces negativos.
- De importancia como factor predisponente a presentar alteración pulmonar crónica se encuentra el aumento en la actividad de la enfermedad, por lo que se hipotetiza que un adecuado control de la enfermedad puede disminuir la prevalencia de dichas alteraciones
- La enfermedad pulmonar intersticial en pacientes con LES, tiene un componente ambiental, dado que pacientes con exposiciones respiratorias tienen aumento de la posibilidad de presentar este tipo de alteración
- La mortalidad y el reingreso hospitalario son desenlaces adversos que se pueden presentar en pacientes con LES. Estos se asocian a enfermedad con actividad clínica y paraclínica
- El uso de ciclofosfamida, se asoció a múltiples desenlaces adversos en la población estudiada. Se hace necesario determinar si la dosis, forma de aplicación y vigilancia posterior a su uso son las más adecuadas en nuestro medio, ya que pueden haber características diferenciales en nuestra población que requieran un manejo diferente del medicamento.
- La actividad de la enfermedad, importante variable en el curso de la enfermedad, requiere una adecuada medición. El SLEDAI 2K es la más ampliamente usada, sin embargo su costo es elevado. Dos escalas adicionales, ECLAM y SLEDAI MEX, con menor número de variables y por lo tanto con menor costo, tienen un

comportamiento similar al SLEDAI 2K, con incluso un leve mejor desempeño estadístico en los pacientes evaluados. Por lo anterior sugerimos el uso de alguna de las otras dos escalas lo que hace el proceso más práctico y económico.

- El 40% de los pacientes con LES tienen alteraciones pulmonares agudas, siendo la más frecuente el derrame pleural. Se asocian a su presentación aquellos datos relacionados con compromiso multisistémico y de actividad de la enfermedad.
- El presentar alteraciones pulmonares agudas asociadas a LES, se aumenta de manera importante el riesgo de mortalidad, reingreso hospitalario y estancia hospitalaria prolongada.

BIBLIOGRAFIA

ALAMOUDI, O.; ATTAR, S. Pulmonary manifestations in systemic lupus erythematosus: Association with disease activity. *Respirology*. 2015;20:474–80.

ALLEN, D.; FISCHER, A.; BSHOUTY, Z.; HITCHON, C.; MEYERS, M.; MITTOO, S. Evaluating systemic lupus erythematosus patients for lung involvement. *Lupus*. 2012;21:1316–25.

ANDRADE, C.; MENDONCA, T.; FARINHA, F.; CORREIA, J.; MARINHO, A.; ALMEIDA, I.; et al. Alveolar hemorrhage in systemic lupus erythematosus : a cohort review. *Lupus*. 2016;25:75–80.

ANNANGI, S.; DAMMALAPATI, TR.; NUTALAPATI, S.; HENRIQUES, King MN. Prevalence of Pulmonary Embolism Among Systemic Lupus Erythematosus Discharges. *J Clin Rheumatol*. 2017;23(4):200–6.

ANUARDO, P.; VERDIER, M.; GORMEZANO, NWS.; FERREIRA, GRV.; AIKAWA, NE.; TERESA, M.; et al. Subclinical Pulmonary Hypertension in Childhood Systemic Lupus Erythematosus Associated with Minor Disease Manifestations. *Pediatr Cardiol*. 2016;38(2):234–9.

ARAUJO, D.; BORBA, E.; SILVA, C.; CAMPOS, L.; PEREIRA, R.; BONFA, E.; et al. Alveolar hemorrhage : distinct features of juvenile and adult onset systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2012;21:872–7.

AVIÑA-ZUBIETA, JA.; VOSTRETSOVA, K.; DE VERA, M.; SAYRE, EC.; CHOI, HK. The Risk of Pulmonary Embolism and Deep Venous Thrombosis in Systemic Lupus Erythematosus: A general population-Based study. *Semin Arthritis Rheum*.

2017;45(3):195–201.

BADSHA, H.; THE, CL.; KONG, KO.; LIAN, TY.; CHNG, HH. Pulmonary Hemorrhage in Systemic Lupus Erythematosus. *Semin Arthritis Rheum.* 2003;33(6):414–21.

BARILE, L.; JARA, L.; MEDINA-RODRIGUEZ, F.; GARCÍA-FIGUEROA, J.; MIRANDA-LIMÓN, J. Pulmonary hemorrhage systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 1997;(6):445–8.

BLEAU, N.; PATENAUDE, V.; ABENHAIM, HA. Risk of Venous Thromboembolic Events in Pregnant Patients With Autoimmune Diseases : A Population-Based Study. *Clin Appl Thombosis/hemostasis.* 2016;22(3):285–91.

BOMBARDIER, C.; GLADMAN, DD.; UROWITZ, MB.; CARON, D.; CALIFORNIA, S.; COREY, PN.; et al. Derivation of the SLEDAI: A disease Activity Index for Lupus Patients. *Arthritis Rheum.* 1992;35(6):630–40.

CALVO-ALÉN, J.; SILVA-FERNÁNDEZ, L.; ÚCAR-ANGULO, E, Pego-reigosa JM, Olivé A, Martínez-fernández C, et al. Consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre el uso de terapias biológicas en el lupus eritematoso sistémico. *Reumatol clínica.* 2016;9(5):281–96.

CARMIER, D.; MARCHAND-ADAM, S.; DIOT, P.; DIOT, E.; BERGERON, A.; NUNES, H.; et al. Respiratory involvement in systemic lupus erythematosus. *Rev Mal Respir [Internet]. Elsevier Masson SAS;* 2010;27(8):e66–78. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmr.2010.01.003>

CASTREJÓN, I.; RUA-FIGUEROA, I.; ROSARIO, M.; CARMONA, L. Índices compuestos para evaluar la actividad de la enfermedad y el daño estructural en pacientes con lupus eritematoso: revisión sistemática de la literatura. *Reum Clin.* 2016;10(5):309–20.

CHEEMA, GS.; QUISMORIO, FP. Interstitial lung disease in systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Pulm Med.* 2000;6:424–9.

CHUNG, W.; LIN, C.; CHANG, S.; LU, C.; KAO, H. Systemic lupus erythematosus increases the risks of deep vein thrombosis and pulmonary embolism : a nationwide cohort study. *J Thromb Haemost.* 2014;12:452–8.

CURI, PF.; PIERRESTEGUI, M.; ORTIZ, A.; CECCATO, F.; PAIRA, S. Hemorragia pulmonar en pacientes con lupus eritematoso sistémico. Características clínicas, pronóstico y revisión de la bibliografía. *Med Clin (Barc).* 2014;10(4):248–53.

DENIS, R.; MALDONADO, G.; NORMAN, S. Exposición a humo de leña y riesgo de enfermedad pulmonar obstructiva en mujeres. *Chest.* 1996

GALINDO, M.; FERNA, A.; FRUTOS, AR.; CASAS, I.; RU, I.; OLIVE, A. Systemic lupus erythematosus in Spanish males : a study of the Spanish Rheumatology Society Lupus Registry (RELESSER) cohort. *Lupus.* 2016;0:1–9.

GHOFRANIHA, L.; MIRFEIZI, Z.; KHABBAZ, FS.; VAKILIAN, F.; ESLAMI, S.; DISEASE, L.; et al. Correlation of echocardiographic findings of pulmonary hypertension with six-minute walk test and plasma prob-type natriuretic peptide level in systemic lupus erythematosus. *Electron physician.* 2017;9(8):5122–8.

GLADMAN, DD.; IBAÑEZ, D.; UROWITZ, MB.; GLADMAN, DD.; IBAÑEZ, D.; UROWITZ, MB. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. J Rheumatol. 2002;29(2).

GOOD, J.T.; KING, T.E.; VEENA, B.A.; STEVEN, A.S. Lupus pleuritis. Clinical features and pleural fluid characteristics with special reference to pleural fluid antinuclear antibodies. Chest [Internet]. The American College of Chest Physicians; 1963;84(6):714–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1378/chest.84.6.714>

GUZMAN, J.; CARDIEL, MH.; ARCE-SALINAS, A.; SÁNCHEZ-GUERRERO, J.; ALARCÓN-SEGOVIA, D. Measurement of disease activity in systemic lupus erythematosus . Prospective validation of 3 clinical indices. J Rheumatol. 1992;19(10):1551–8.

HABIB, H.; ARAFAT, W.; MARIE, M.; EISSA, A. Pulmonary involvement in early systemic lupus erythematosus. Egypt Rheumatol. 2013;35:225–31.

HAMDANI, MA.; AL-ARFAJ, ARS.; PARVEZ, K.; NASEEB, F.; IBRAHIN, A.; HOPE, J. Pulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus patients with and without antiphospholipid syndrome. Pak J Med Sci. 2015;31(1):3–8.

HUANG, C.; LI, M.; LIU, Y.; WANG, Q.; GUO, X.; ZHAO, J.; et al. Baseline Characteristics and Risk Factors of Pulmonary arterial hypertension in Systemic Lupus Erythematosus patients. Medicine (Baltimore). 2016;95(10):1–7.

HUANG, C.; LI, M.; LUI, Y.; WANG, Q.; GUA, X. Baseline Characteristics and Risk Factors of Pulmonary Arterial Hypertension in Systemic Lupus Erythematosus Patients. Medicine (Baltimore). 2016;95(10):1–7.

KAMEN, DL.; STRANGE, C. Pulmonary Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus. Clin Chest Med [Internet]. Elsevier Ltd; 2010;31(3):479–88. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ccm.2010.05.001>

KARIM, MY.; MIRANDA, LC.; TENCH, CM.; GORDON PA.; CRUZ, DPD.; KHAMASHTA, MA.; et al. Presentation and Prognosis of the Shrinking Lung Syndrome in Systemic Lupus Erythematosus. Semin Arthritis Rheum. 2002;31(5):289–98.

KEANE, MP.; III, JPL. Pleuropulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus. Thorax. 2000;55:159–66.

KEELING, SO.; VANDERMEER, B.; MEDINA, J.; CHATTERLEY, T.; POPE, J.; ALABURUBALNABI, Z.; et al. Measuring Disease Activity and Damage with Validated Metrics : A Systematic Review on Mortality and Damage in Systemic Lupus Erythematosus. J Rheumatol. 2018;45:1–14.

KIM, D.; CHOI, J.; CHO, S.; CHOI, C.; KIM, T.; JUN, J.; et al. Clinical Characteristics and outcomes of diffuse alveolar hemorrhage in patients with Systemic Lupus Erythematosus. Semin Arthritis Rheum [Internet]. Elsevier; 2017;46(6):782–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.semarthrit.2016.09.004>

KIM, WU.; KIM, SI.; YOO, WH.; PARK, JH.; MIN, JK.; KIM, SC.; et al. Adult respiratory distress syndrome in systemic lupus erythematosus : causes and prognostic factors : a single center , retrospective study. Lupus. 1999;8:552–7.

KINDER, BW.; FREEMER, MM. Jr TEK.; RAYMOND, F.; NITITHAM, J.; TAYLOR, K.; et al. Clinical and Genetic Risk Factors for Pneumonia in Systemic Lupus Erythematosus. Arthritis Rheum. 2010;56(8):2679–86.

LI, M.; WANG, Q.; ZHAO, J.; LI, Z.; YE, Z.; LI, C.; et al. Chinese SLE Treatment and Research group (CSTAR) registry : II . Prevalence and risk factors of pulmonary arterial hypertension in Chinese patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2014;23:1085–91.

LOPEZ, P.; MOZO, L.; GUITIERREZ, C. SA. Epidemiology of systemic lupus erythematosus in a northern Spanish population: gender and age influence on immunological features. *Lupus*. 2003;12(11):860–5.

LYNCH, DA. Lung Disease Related to Collagen Vascular Disease. *J Thorac Imaging*. 2009;24(4):299–309.

MARTINEZ-MARTINEZ, M.; ABUD-MENDOZA, C. Predictors of mortality in diffuse alveolar haemorrhage associated with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2011;20:568–74.

MARTÍNEZ-MARTÍNEZ, MU.; ABUD-MENDOZA, C. Hemorragia alveolar difusa en pacientes con lupus eritematoso sistémico. Manifestaciones clínicas, tratamiento y pronóstico. *Reumatol Clínica* [Internet]. SEGO; 2014;1–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.reuma.2014.02.002>

MOSCA, M.; VITALIL, C.; CARRAIL, P.; NERIL, R.; BOMBARDIERIL, S. The validity of the ECLAM index for the retrospective evaluation of disease activity in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2000;9.

MU, L.; HAO, Y.; FAN, Y.; HUANG, X.; YANG, X.; XIE, A.; et al. Mortality and prognostic factors in Chinese patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2018;0:1–11.

NANGIT, A.; LIN, C.; ISHIMORI, ML.; SPIEGEL, BMR.; MICHAEL, H.; NANGIT, A.; et al. Erythematosus Causes and Predictors of Early Hospital Readmission in Systemic Lupus Erythematosus. *J Rheumatol*. 2018;45:1–5.

NARATA, R.; WANGKAEW, S.; KASITANON, N.; LOUTHRENOO, W. Community-Acquired pneumonia in Thai patients with Systemic Lupus Erythematosus. *Southeast Asian J Trop Public Heal*. 2007;38(3):528–236

OHNO, Y.; KOYAMA, H.; YOSHIKAWA, T.; SEKI, S. State-of-the-Art Imaging of the Lung for Connective Tissue Disease (CTD). *Curr Rheumatol Rep*. 2015;17(69):1–12.

PEDROZA, J.; REGALADO, J.; ROBLEDO, J.; REYES, E.; FLORES-SUÁREZ, LF. High prevalence of infections in patients with systemic lupus erythematosus and pulmonary haemorrhage. *Lupus*. 2008;17:295–9.

PEGO-REIGOSA, JM.; MADEIROS, DA.; ISENBERG, DA. Respiratory manifestations of systemic lupus erythematosus : old and new concepts. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2009;23:469–80.

PÉREZ-PEÑATE, GM.; RÚA-FIGUEROA, I.; JULIÁ-SERDÁ, G.; GARCÍA-QUINTANA, A.; ORTEGA-TRUJILLO, JR.; RODRÍGUEZ-LOZANO, C.; et al. Pulmonary Arterial Hypertension in Systemic Lupus Erythematosus: Prevalence and Predictors. *Rheumatology*. 2015;43(2):1–7.

PINES, A.; KAPLINSKY, N.; OLCHOVSKY, D.; ROZENMAN, J.; FRANKL, O. Pleuro-pulmonary Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus: Clinical Features of its Subgroups. Prognostic and Therapeutic implications. *Chest* [Internet]. The American College of Chest Physicians; 1985;88(1):129–35. Available from: <http://dx.doi.org/10.1378/chest.88.1.129>

PRABU, A.; PATEL, K.; YEE, C.; NIGHTINGALE, P.; SITUNAYAKE, RD.; THICKETT, DR.; et al. Prevalence and risk factors for pulmonary arterial hypertension in patients with lupus. *Rheumatology*. 2009;48:1506–11.

QUADRELLI, SA.; ALVAREZ, C.; ARCE, SC.; PAZ, L.; SARANO, J.; SOBRINO, EM, et al. Pulmonary involvement of systemic lupus erythematosus : analysis of 90 necropsies. *Lupus*. 2009;18:1053–60.

RAMSEY-GOLDMAN, R.; ISENBERG, DA. Systemic Lupus Erythematosus Measures British Isles Lupus Assessment Group (BILAG), European Consensus Lupus Activity Measurement (ECLAM), Systemic Lupus Activity Measure (SLAM), Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Measure (SLEDAI), and Systemic. *Arthritis Rheum*. 2003;49(5).

RÚA-FIGUEROA, I.; NÓVOA, J.; GARCÍA-LAORDEN, MI.; ERAUSQUIN, C.; CASTRO, FR. De.; HERRERA-RAMOS, E.; et al. Clinical and Immunogenetic Factors Associated with Pneumonia in Patients with Systemic Lupus Erythematosus : A Case-Control Study Clinical and Immunogenetic Factors Associated with Pneumonia in Patients with Systemic Lupus Erythematosus : A Case-Control S. *J Rheumatol*. 2014;41(9):1801–7.

RUANO, CA.; LUCAS, RN.; LEAL, CI. Thoracic Manifestations of Connective Tissue Diseases. *Curr Probl Diagn Radiol*. 2014;1–13.

RUIZ-IRASTORZA, G.; GARMENDIA, M.; VILLAR, I.; EGURBIDE, M.; AGUIRRE, C. Pulmonary hypertension in systemic lupus erythematosus: prevalence, predictors and diagnostic strategy. *Autoimmun Rev* [Internet]. Elsevier B.V.; 2013;12(3):410–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2012.07.010>

SALINAS, MJH.; CAEIRO, F.; SAURIT, V.; ALVARELLOS, A.; WOJDYLA, D.; SCHERBARTH, HR.; et al. Pleuropulmonary involvement in patients with systemic lupus erythematosus from a Latin American inception cohort (GLADEL). *Lupus*. 2017;0:1–10.

SWIGRIS, J.; FISCHER, A.; GILLES, J.; MEEHAN, RT.; BROWN, KK. Pulmonary and Thrombotic Manifestations of Systemic Lupus. *Chest* [Internet]. The American College of Chest Physicians; 2008;133(1):271–80. Available from: <http://dx.doi.org/10.1378/chest.07-0079>

TANSEY, D.; WELLS, AU.; COLBY, T V. Ip S.; NIKOLAKOUPOLOU, A.; BOIS, RM, et al. Variations in histological patterns of interstitial pneumonia between connective tissue disorders and their relationship to prognosis. *Histopatology*. 2004;44:585–96.

TARABORELLI, M.; LAZZARONI, MG.; MARTINAZZI, N.; FREDI, M.; CAVAZZANA, I.; FRANCESCHINI, F.; et al. The role of clinically significant antiphospholipid antibodies in systemic lupus erythematosus. *Reumatismo*. 2016;68(3):137–43.

THE, CL.; WAN, S.; LING, G. Severe infections in systemic lupus erythematosus : disease pattern and predictors of infection-related mortality. *Clin Rheumatol. Clinical Rheumatology*; 2018;April:1–6.

TOYA, SP.; TZELEPIS, GE. Association of the Shrinking Lung Syndrome in Systemic Lupus Erythematosus with Pleurisy : A Systematic Review ILLUSTRATIVE CASES. *Semin Arthritis Rheum* [Internet]. Elsevier Inc.; 2008;39(1):30–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.semarthrit.2008.04.003>

VEIGA, CS.; COUTINHO, DS.; NAKAIE, CMA.; CAMPOS, LMA.; SUZUKI, L.; CUNHA, MT.; et al. Subclinical pulmonary abnormalities in childhood-onset systemic lupus erythematosus patients. *Lupus*. 2016;0:1–7.

VITALI, C.; BENCIVELLI, D.; ISEMBERG, D.; SMOLEN, J.; SNAITH, M.; SCIUTO, M.; et al. Disease activity in systemic lupus erythematosus : report of the Consensus Study Group of the European Workshop for Rheumatology Research. Clin Exp Rheumatol. 1992;10:541–7.

WANG, J.; QIAN, J.; WANG, Y.; ZHAO, J.; WANG, Q.; TIAN, Z.; et al. Serological biomarkers as risk factors of SLE-associated pulmonary arterial hypertension : a systematic review and meta-analysis. Lupus. 2017;0:1–11.

YAZDANY, J.; MARAFINO, BJ.; DEAN, ML.; BARDACH, NS.; DUSEJA, R.; WARD, MM.; et al. Thirty-day Hospital Readmissions in Systemic Lupus Erythematosus: Predictors and Hospital and State-level Variation. Arthritis Rheum. 2014;66(10):2828–36.

ZÖLLER, B.; LI, X.; SUNDQUIST, J.; SUNDQUIST, K. Risk of pulmonary embolism in patients with autoimmune disorders : a nationwide follow-up study from Sweden. Lancet [Internet]. Elsevier Ltd; 2012;379(9812):244–9. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)61306-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61306-8)