



Sociedad Española  
de Reumatología -  
Colegio Mexicano  
de Reumatología

# Reumatología Clínica

[www.reumatologiaclinica.org](http://www.reumatologiaclinica.org)



Original

## Hemorragia alveolar difusa en pacientes con lupus eritematoso sistémico



Alejandro Antonio Reibaldi<sup>a,\*</sup>, Lorena Sager<sup>a</sup>, Romina Calvo<sup>a</sup>, Alberto Ortiz<sup>a</sup>, Susana Roverano<sup>a</sup>, Sergio Paira<sup>a</sup> y Elena Fernández de Carrera<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Sección Reumatología, Hospital José María Cullen, Santa Fe, Argentina

<sup>b</sup> Master Science en Biometría, Santa Fe, Argentina

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Historia del artículo:

Recibido el 18 de abril de 2020

Aceptado el 3 de septiembre de 2020

On-line el 24 de noviembre de 2020

#### Palabras clave:

Hemorragia alveolar difusa  
Lupus eritematoso sistémico  
Asistencia respiratoria mecánica  
Insuficiencia renal

### R E S U M E N

**Introducción:** La hemorragia alveolar difusa (HAD) es una complicación infrecuente pero grave en pacientes con Lupus eritematoso sistémico (LES). Su tratamiento debe ser precoz, lo cual mejora la supervivencia. Las comunicaciones de factores predictores de HAD en pacientes con LES son escasas.

**Objetivo:** Describir una serie de casos de HAD en pacientes con LES, del Servicio de Reumatología del Hospital J.M. Cullen, de Santa Fe, y compararlos con un grupo control de pacientes con LES del mismo Servicio y con los datos de la literatura.

**Material y métodos:** Se incluyeron pacientes con LES (Criterios ACR 1982-1997) y HAD definida por parámetros clínicos (tos, disnea, hemoptisis), analíticos (caída de la hemoglobina por debajo de 12 g/dL o mayor a dos puntos respecto del basal en pacientes ya conocidos), imagenológicos (infiltrado radiológico y/o tomográfico bilateral o difuso) y lavado bronquioalveolar (BAL) (retorno sanguinolento en el lavado, más de 20% de siderófagos, sin evidencia de lesiones sangrantes), quienes concurren al servicio entre junio de 1987 y diciembre de 2019. Se analizaron datos demográficos, clínicos, de laboratorio, tratamientos y pronóstico de los pacientes.

**Resultados:** Se trabajó con una base de datos de 306 pacientes con diagnóstico de LES, evaluándose 25 de ellos (8,2%) que presentaron 29 episodios de HAD (ocho de ellos como forma de inicio de la enfermedad). El compromiso renal fue el más frecuentemente asociado a la HAD (previo o concomitantemente). La actividad de la enfermedad medida por SLEDAI fue alta durante el episodio, y su media fue de 16,8 puntos. En todos los casos se constató sangrado pulmonar por BAL o tubo endotraqueal. Se halló significación estadística al relacionar la mortalidad (40,7%) con requerimiento de asistencia respiratoria mecánica (ARM) ( $p = 0,006$ ) y falla renal ( $p = 0,027$ ). Los pacientes con SLEDAI mayor a 10 al inicio de la enfermedad presentaron más posibilidades de desarrollar HAD (OR = 2,68,  $p = 0,046$ ).

Todos los pacientes recibieron metilprednisolona en pulsos y en menor porcentaje ciclofosfamida y plasmaféresis.

**Conclusión:** A pesar de los avances en los últimos años, en relación con el tratamiento del LES, sigue siendo alta la mortalidad de la hemorragia pulmonar. Sospechar su presencia nos obliga a estudiar rápidamente a estos pacientes, dado que el diagnóstico temprano y el tratamiento intensivo han demostrado mejorar la supervivencia. Hemos observado que aquellos pacientes con requerimiento de ARM y compromiso de la función renal son quienes presentan un mayor índice de mortalidad de manera estadísticamente significativa.

© 2020 Elsevier España, S.L.U. y

Sociedad Española de Reumatología y Colegio Mexicano de Reumatología. Todos los derechos reservados.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [alejandroreibaldi@outlook.com](mailto:alejandroreibaldi@outlook.com) (A.A. Reibaldi).

## Diffuse Alveolar Haemorrhage in Systemic Lupus Erythematosus Patients

### A B S T R A C T

#### Keywords:

Diffuse alveolar haemorrhage  
Systemic lupus erythematosus  
Mechanical respiratory assistance  
Kidney failure

**Introduction:** Pulmonary haemorrhage (PH) in systemic lupus erythematosus (SLE) is a rare but potentially fatal complication due to its high mortality. Early treatment benefits the outcome. Reports on predictive factors of PH in SLE patients are scarce.

**Objective:** To describe a case series of PH in SLE patients that were attended in the Rheumatology Section of the J. M. Cullen Hospital and to compare this data with published results.

**Methods:** Patients with SLE (1982-1997 ACR criteria) and PH diagnosed by clinical criteria (cough, dyspnoea, haemoptysis), haemoglobin below 12 g/dL or drop greater than 2 points, new radiological infiltrate and bronchioalveolar lavage, monitored between June 1987 and December 2019 were studied. Demographic, clinical, laboratory, treatment and prognosis data related to PH were analysed.

**Results:** From a database of 306 SLE patients, 25 (8.2%) developed 29 episodes of PH. PH was the first manifestation of SLE in 8 patients. Renal involvement was the most frequent manifestation prior to the development of PH. SLE activity (measured by SLEDAI) was high during the episodes (mean: 16.8). Renal failure ( $p = 0.027$ ) and mechanical respiratory support ( $p = 0.006$ ) were related to mortality (40.7%) with statistical significance. Patients with SLEDAI higher to 10 at SLE onset showed more likelihood of developing PH. The OR was 2.68 ( $p = 0.046$ ).

**Conclusions:** Although treatment in SLE has progressed in recent years, PH continues to be a rare and severe complication of this disease. When a PH is suspected, studies to confirm it must be done rapidly, since early diagnosis and aggressive treatment have been shown to improve survival. We observed that patients with renal involvement and mechanical respiratory support had higher mortality than SLE patients without them.

© 2020 Elsevier España, S.L.U. and Sociedad Española de Reumatología y Colegio Mexicano de Reumatología. All rights reserved.

## Introducción

El término hemorragia alveolar difusa (HAD) engloba una serie de entidades clínicas que generan hemorragia pulmonar secundaria a la lesión de la microvasculatura pulmonar (capilares alveolares, arteriolas y vénulas) en diferentes áreas y muchas veces de forma generalizada<sup>1</sup>. Agrupa una amplia gama de patologías que pueden manifestarse de manera limitada a pulmón o involucrar otros órganos como el riñón (síndrome riñón-pulmón). El síndrome de HAD puede presentarse con disnea, tos y hemoptisis, o tener un inicio más solapado o subclínico, solo evidenciado por caída de la hemoglobina. Por lo cual se necesita de una metodología rápida, y muchas veces invasiva, para arribar al diagnóstico certero ya que el tratamiento precoz ha demostrado ser lo único que mejora la sobrevida.

Usualmente se clasifica a las HAD en relación al cuadro histológico (según presenten o no capilaritis) y a la fisiopatología (como paucimunes asociadas a ANCA, por depósito de inmunocomplejos y un amplio y variado grupo de otras causas como drogas, infecciones, etc.). Dada la baja frecuencia de HAD, son pocas las series de casos que evalúan la etiología de las mismas. Algunas series de casos, como Travis et al.<sup>2</sup>, que presentaron 37 pacientes y Buendía Roldán et al.<sup>3</sup>, con 17 pacientes, observaron que las causas más frecuentes de HAD fueron vasculitis asociadas a ANCA. Ortiz et al. presentaron 14 pacientes con enfermedades del tejido conectivo y HAD donde el LES fue la enfermedad de base en 11<sup>4</sup>.

La HAD es una complicación de muy baja prevalencia en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico (LES). Puede observarse durante la evolución en el 2-5% de los pacientes lúpicos y como manifestación inicial en el 11-20%<sup>3</sup>. Si bien su descripción es de larga data (Osler en 1904)<sup>5</sup>, la misma ha presentado escasos avances en el tratamiento en comparación con otras complicaciones del LES como el compromiso renal, tal vez debido a la baja prevalencia que presenta. Se desarrolla en pacientes con enfermedad basal activa, con una mortalidad de hasta el 80%. Se caracteriza clínicamente por la presencia de hemoptisis, disnea, infiltrados pulmonares, descenso del hematócrito y fiebre. Estas manifestaciones, asociadas

con nuevos infiltrados en la radiografía de tórax, nos sugieren el diagnóstico, sobre todo en aquellos pacientes con LES ya conocido. Sin embargo, el problema radica en aquellos casos en los cuales constituye la primera manifestación de la enfermedad y en los que la expresión clínica del cuadro es escasa o nula (eventos subclínicos), evidenciando solo caída de la hemoglobina como única manifestación<sup>4</sup>. Más aún, el síntoma cardinal: la hemoptisis, no es el más frecuente de los síntomas comunicándose en 35<sup>6</sup> a 57%<sup>7</sup> de los episodios, aún en hemorragias masivas<sup>8</sup>. Por estas razones (y la necesidad imperiosa de descartar infecciones previas al inicio de terapia inmunosupresora), es que el BAL adquiere un papel fundamental en el diagnóstico precoz y tratamiento oportuno de estos pacientes.

## Objetivo

El objetivo de este trabajo es describir las características clínicas, resultados de estudios complementarios y datos de relevancia de pacientes con diagnóstico de LES que desarrollaron HAD del Servicio de Reumatología del Hospital J.M. Cullen, de Santa Fe; y realizar un estudio comparativo de estos casos con una muestra de pacientes control sin HAD del mismo servicio, para evaluar factores que predigan el desarrollo de esta complicación y la asociación con mortalidad. Realizar una comparación de la literatura con los datos obtenidos en este trabajo.

## Material y métodos

Se realizó un estudio retrospectivo, descriptivo y transversal, mediante el análisis de las historias clínicas de pacientes ( $n = 306$ ) con diagnóstico de LES (criterios ACR 1982-1997) que cumplieron con controles periódicos en la Sección de reumatología del Hospital J.M. Cullen, de la ciudad de Santa Fe, desde el año 1987 a 2019. Se procesaron datos demográficos, clínicos y analíticos durante el episodio, compromiso orgánico previo y características más relevantes de los pacientes en relación a su enfermedad de base.

Se definió HAD por criterios clínicos, analíticos e imagenológicos: A) descenso de la hemoglobina (Hb) de dos o más puntos, B) Hb menor a 12 g/dL, C) hemoptisis, D) hipoxemia, E) insuficiencia respiratoria, F) infiltrados radiológicos en 3/4 de campos pulmonares y/o G) lavado broncoalveolar (BAL) con siderófagos mayor a 20% o presencia de sangre en el tubo endotraqueal<sup>9</sup>.

Se excluyeron las HAD por otras causas (por ejemplo: tromboembolismo de pulmón, uremia, edema agudo de pulmón) y los casos que no fueron confirmados por BAL o tubo endotraqueal.

Se utilizó el *Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index* (SLEDAI) para evaluar la actividad de la enfermedad de base al inicio de la misma y en el episodio de HAD. Se definió como compromiso renal a la presencia de proteinuria mayor a 0,5 g en 24 h, sedimento urinario activo, o falla renal con aclaramiento de creatinina por debajo de 60 mL/min/1,73m<sup>2</sup>; insuficiencia respiratoria con Presión parcial de oxígeno arterial (PO<sub>2</sub>) menor de 60 mmHg; trombocitopenia a menos de 100.000 plaquetas/mL y como tiempo de demora diagnóstica al tiempo transcurrido entre el primer síntoma atribuible a la HAD y su confirmación mediante BAL.

El análisis estadístico se realizó con el *software* SPSS® Statistics 19 y se expresaron los resultados en porcentajes, media y mediana según corresponda. La comparación de medias y proporciones se realizó con la Prueba U de Mann Whitney, Prueba de Chi Cuadrado y Test exacto de Fisher; con una significación estadística de  $\alpha \leq 0,05$ . Se calculó los *Odds Ratio* (OR) entre las variables investigadas en busca de factores que predigan la posibilidad de desarrollo de HAD en pacientes con LES; y dentro de estos episodios, cuales características se asociaron a mayor mortalidad, comparando los pacientes con HAD (n = 25) con una muestra de pacientes control con LES sin HAD (n = 100) pareados por sexo y edad.

Para el análisis de la evolución y complicaciones de los pacientes con HAD, se consideró cada episodio de HAD como diferente.

## Resultados

En la evaluación de las 306 historia clínicas de pacientes con diagnóstico de LES que se realizó, 25 de ellos (8,2%) presentaron 29 episodios de HAD (tres fueron recurrentes). 22/25 pacientes fueron mujeres (88%), con una edad media en el episodio de 33 años con un IC (28-38). La HAD se presentó en promedio a los 63 meses de evolución del LES; ocho de los 25 pacientes la presentaron como primera manifestación de la enfermedad representando el 32% de la muestra.

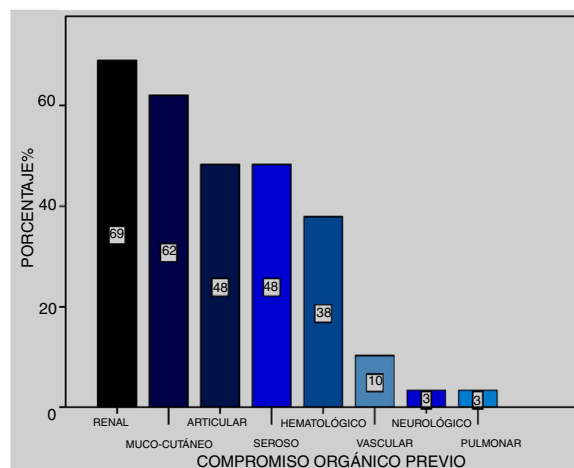
Al momento del episodio el SLEDAI fue de 16,8 con un IC (12-21). El compromiso orgánico previo en los 25 pacientes ordenados por frecuencia fue: renal (69%), mucocutáneo (62%), articular (48%), seroso (48%), hematológico (38%), vascular (10%) y neurológico (3%) (fig. 1).

Clínica: los síntomas más frecuentes durante los 29 episodios fueron disnea (83%), fiebre (69%) y tos (62%), hemoptisis (45%) y finalmente dolor torácico (14%), ninguna hemorragia fue subclínica (fig. 2).

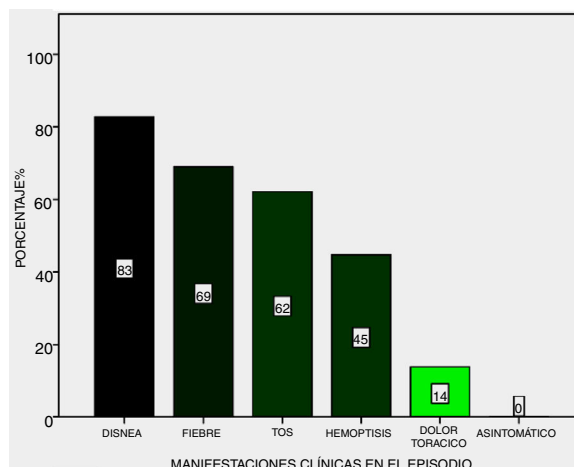
Todos los pacientes presentaron caída de la hemoglobina mayor a dos puntos y hemoglobina menor de 12 g/dL; hipocomplementemia en el 82%, insuficiencia respiratoria en el 81%, alteración en la función renal en el 45% y trombocitopenia en el 31% de ellos (fig. 3).

Todos los pacientes presentaron compromiso imagenológico en la radiografía y/o TAC, el patrón más frecuente fue de consolidaciones bilaterales parcheadas en vidrio esmerilado.

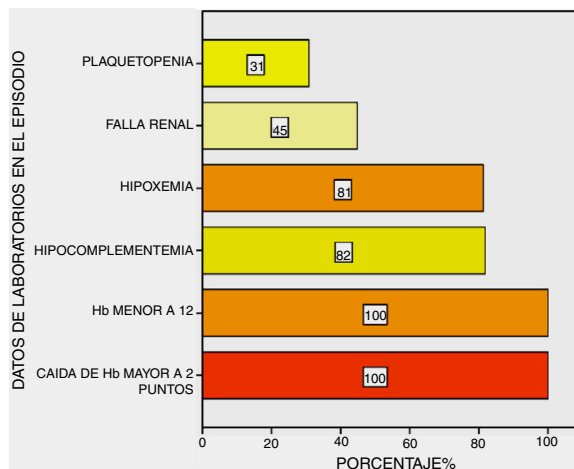
Se practicó BAL a todos los pacientes, excepto uno que fue intubado al ingreso observándose sangre por tubo endotraqueal. La media de siderófagos hallados fue del 35%. Seis de nuestros pacientes presentaron cultivos positivos en el BAL de ingreso con rescate de 3/6 *Streptococcus pneumoniae*, 2/6 *Staphylococcus aureus* sensible



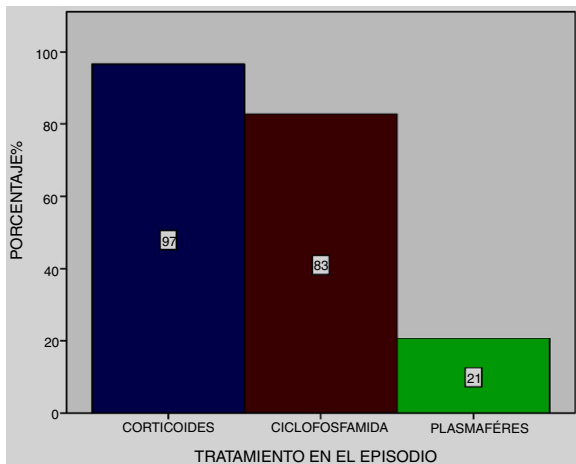
**Figura 1.** Compromiso orgánico previo a hemorragia alveolar difusa (HAD). Se observa que el compromiso renal es la complicación más frecuente previa al episodio de HAD y que el compromiso neurológico y pulmonar, son los menos frecuentes.



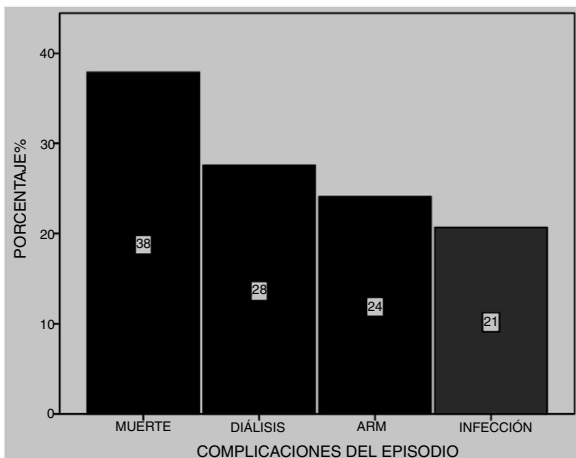
**Figura 2.** Manifestaciones clínicas durante el episodio de hemorragia alveolar difusa (HAD). Las manifestaciones clínicas que se presentaron durante el episodio con mayor frecuencia fueron disnea, fiebre y tos.



**Figura 3.** Análisis de laboratorio en el episodio de hemorragia alveolar difusa (HAD). Todos los pacientes presentaron caída de la hemoglobina mayor a dos puntos y una hemoglobina menor a 12 g/dL. Hb: hemoglobina.



**Figura 4.** Tratamiento durante el episodio de hemorragia alveolar difusa (HAD). La mayor parte de los pacientes recibieron tratamiento con corticoides y ciclofosfamida.



**Figura 5.** Complicaciones durante el episodio de hemorragia alveolar difusa (HAD). El 38% de los pacientes fallecieron como consecuencia de la HAD. ARM: asistencia respiratoria mecánica.

a meticilina y el último una *Klebsiella pneumoniae* (con tratamiento antibiótico adecuado a la sensibilidad).

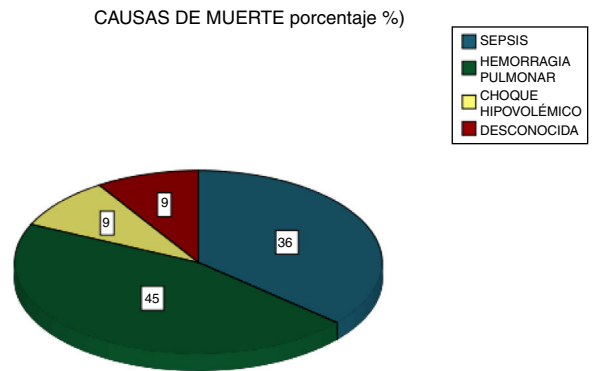
El promedio de demora diagnóstica de la HAD fue de 4,6 días (IC 2,5-6,7).

Todos los pacientes recibieron metilprednisolona en pulsos, excepto uno que falleció al ingreso a cuidados críticos, junto a ciclofosfamida en el 83% y plasmaféresis en el 21% (fig. 4).

Dentro de las complicaciones más frecuentes se observaron infecciones en 21% (cinco a bacilos gramnegativos y una por *Candida albicans*), requerimiento de diálisis en 28% y ARM en 24% de los pacientes. De estos últimos, siete fallecieron (fig. 5). Seis pacientes recibieron plasmaféresis y cuatro de ellos fallecieron. En total murieron 11 (38%) pacientes, la mayoría a causa de la hemorragia pulmonar (fig. 6).

Encontramos mayor posibilidad de mortalidad de manera estadísticamente significativa en aquellos pacientes con una edad más tardía de inicio de LES (tabla 1), y en aquellos que en el episodio de HAD presentaron falla renal y requerimiento de ARM (OR = 6,9 y  $p = 0,027$  y OR = 20,4 y  $p = 0,006$  respectivamente) (tabla 2).

Se compararon una serie de pacientes con LES y HAD (casos) con 100 pacientes con LES sin HAD (controles), detectando que la anemia hemolítica y el compromiso renal como inicio de la enfermedad, fueron predominantes en los pacientes que presentaron



**Figura 6.** Causas de muerte. De los pacientes fallecidos, la mayor parte de ellos fue consecuencia de la hemorragia alveolar difusa (HAD).

HAD con un OR de 0,22 y una  $p = 0,05$  y un OR = 0,25 y  $p = 0,004$ , sin aumentar las posibilidades de la misma y que el SLEDAI mayor a 10 puntos de inicio elevó las oportunidades de sufrir hemorragia en 2,68 veces con una  $p = 0,046$ . La posibilidad de muerte en los pacientes con HAD comparada con los controles es 4,56 veces mayor con una  $p = 0,005$  (tabla 3).

## Discusión

Dado lo infrecuente de esta complicación, la mayor parte del conocimiento sobre esta entidad se basa en el reporte de casos y series de diferentes centros como ya lo describen Martínez-Martínez y Abud-Mendoza, en su revisión del año 2014 sobre el tema (la tabla 4 es sustraída de dicha revisión con el permiso de los autores)<sup>10</sup>.

En este trabajo se evaluaron 306 pacientes con diagnóstico de LES, 25 de ellos (8,2%) presentaron 29 episodios de HAD. La prevalencia de esta complicación varía según las series desde el 0,6<sup>11</sup> al 5,7%<sup>12</sup>.

Se encuentran series que muestran únicamente afectación en mujeres<sup>8,13-15</sup>, en este estudio el 88% de los pacientes fueron mujeres, con una edad media de presentación de 33 años en coincidencia con los trabajos de Kwok et al.<sup>16</sup> y Shen et al.<sup>17</sup>. En cambio, en la serie de Quintana et al. presentan menor porcentaje de mujeres (64,7%) con una edad de incidencia menor (28 años)<sup>18</sup>.

En cuanto a la aparición de la HAD en el transcurso de la evolución de la enfermedad es muy variable, existen series que reportan el evento desde dos meses<sup>14</sup> hasta 14 años<sup>9</sup> luego del inicio del LES, y de hecho un porcentaje no menor puede iniciar como HAD, dificultando su diagnóstico. En la casuística analizada se encontró que la hemorragia se presentó durante la evolución de la enfermedad a los 63 meses de su inicio con un IC (33-93), mientras que 8/25 (32%) pacientes lo hicieron como inicio de la enfermedad similar a lo reportado por Martínez-Martínez et al.<sup>19</sup>.

Los trabajos muestran que la HAD es una complicación que suele darse en el contexto de una enfermedad basal activa (media de SLEDAI mayor a 12 puntos), siendo en la serie trabajada la media de SLEDAI de 16,8 IC (12-21), donde el riñón fue el principal órgano que contribuyó al puntaje (similar a lo descrito en la mayoría de las series). Es de destacar que Humeira et al.<sup>20</sup> informan un aumento del SLEDAI el mes previo al evento.

Se puso en evidencia que el compromiso orgánico previo al episodio en la serie presentada ( $n = 25$ ) fue: renal (69%), mucocutáneo (62%), articular (48%), seroso (48%), hematológico (38%), vascular (10%) y psiquiátrico (3%). En este sentido Kowk et al.<sup>16</sup> realizan un análisis univariado informando mayor riesgo de desarrollo de HAD en aquellos pacientes con serositis, lupus neurosiquiátrico, SLEDAI mayor a 10, nefritis e hipertensión pulmonar y, a través del análisis multivariado, las de significación estadística fueron el LES

**Tabla 1**  
Características principales de la comparación de los pacientes con hemorragia alveolar difusa (HAD) vivos y fallecidos. La edad de inicio de la enfermedad demostró ser estadísticamente significativa

	Vivos (n = 18)	Fallecidos (n = 11)	P
<i>Sexo</i>			
Femenino	13	10	0,36
Masculino	5	1	
Edad de inicio del LES	27,8 ± 9,8	31,3 ± 15,3	0,035
Edad al momento de la HAD	31,2 ± 12,9	35,1 ± 12,3	0,80
HAD como inicio del LES	5/8	3/8	1,00
SLEDAI en el episodio	16,1 ± 9,1	14,9 ± 12,3	0,56
Hemoptisis	5/12	7/12	0,12
Hematócrito (media)	23,7 ± 5,6	17,9 ± 3,7	0,45
Plaquetas (media)	221250 ± 135953	162000 ± 118452	0,29
Complemento	11/18	7/18	0,55
Tratamiento previo con hidroxicloroquina	7/9	2/9	0,41
% de siderófagos en BAL (media)	45,3 ± 23,3	37,1 ± 22,3	0,43

**Tabla 2**  
Factores de riesgo de mortalidad de pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) y hemorragia alveolar difusa (HAD). Tanto la falla renal, como el requerimiento de asistencia respiratoria mecánica (ARM) fueron estadísticamente significativos, aumento las probabilidades de mortalidad

Características	Pacientes vivos N = 18	Pacientes fallecidos N = 11	p	OR
Falla renal (disminución de aclaramiento de Cr)	5/18 (27,8%)	8/11 (72,7%)	0,027	6,93 (1,29-37,22)
ARM	1/18 (5,6%)	6/11 (54,5%)	0,006	20,40 (1,96-211,79)
Infecciones	4/18 (22,2%)	2/11 (18,2%)	1,00	0,78 (0,12-5,16)

**Tabla 3**  
Comparación de casos y controles. Los pacientes cuyo SLEDAI al inicio de la enfermedad fue mayor a 10, presentaron más probabilidades de desarrollar hemorragia alveolar difusa (HAD) y, por lo tanto, mayor mortalidad

		Casos (HAD n = 25)	Controles (N = 100)	P	OR
<i>Sexo</i>	Femenino	3/25 (12%)	11/100 (11%)	1,00	0,91 (0,23 – 3,53)
	Masculino	22/25 (88%)	89/100 (89%)		
<i>Edad de inicio del LES (Años)</i>	Mayor a 30 años	10/25 (40%)	37/100 (37%)	0,82	1,13 (0,46 – 2,78)
	Menor a 30 años	15/25 (60%)	63/100 (63%)		
<i>Al inicio de la enfermedad</i>	Menor a 10	7/25 (28%)	51/100 (51%)	0,046	2,68 (1,02 – 6,96)
	Mayor a 10	18/25 (72%)	49/100 (49%)		
<i>Tiempo de evolución de la enfermedad</i>		3,8 años (DS 5,5)	4,60 años (DS 5,4)	0,82	-
<i>Alopecia</i>		10/25 (40%)	36/100 (36%)	0,82	0,84 (0,34 – 2,07)
<i>Artritis</i>		13/25 (52%)	65/100 (65%)	0,25	1,71 (0,71 – 4,16)
<i>Eritema malar</i>		17/25 (68%)	65/100	0,82	0,87 (0,34 – 2,23)
<i>Úlceras</i>		5/25 (20%)	25/100 (25%)	0,79	1,33 (0,45 – 3,92)
<i>Renal</i>		18/25 (72%)	39/100 (39%)	0,004	0,25 (0,09 – 0,65)
<i>Serositis</i>		7/25 (28%)	24/100 (24%)	0,79	0,81 (0,30 – 2,17)
<i>Neurológico</i>		1/25 (4%)	8/100 (8%)	0,69	2,08 (0,25 – 17,51)
<i>Anemia hemolítica</i>		4/25 (16%)	4/100 (4%)	0,05	0,22 ((0,05- 0,95)
<i>Anti-DNA</i>		15/25 (60%)	49/100 (49%)	0,38	0,41 (0,26 – 1,56)
<i>Hipocomplementemia</i>		21/25 (84%)	89/100 (89%)	0,49	1,54 (0,45 – 5,32)
<i>Fallecidos</i>		11/25 (44%)	10/68 (15%)	0,005	4,56 (1,62 – 12,85)
N 93 pacientes (32 pérdida de seguimiento)					

LES: lupus eritematoso sistémico; SLEDAI: *Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index*.

neuropsiquiátrico y el SLEDAI mayor a 10, demostrado también en el metanálisis de Xu et al.<sup>21</sup>. Cuando buscamos factores predictores de HAD en nuestros pacientes hallamos que el SLEDAI mayor a 10 puntos otorgaba una probabilidad de 2,68 veces de presentarla. Además, encontramos que la necesidad de ARM y la presencia de falla renal aumentaban la probabilidad de mortalidad en 20,4 y 6,93, respectivamente.

El cuadro clínico es muy sugestivo en la mayoría de los casos, pudiendo progresar a insuficiencia respiratoria con requerimiento de ARM, si bien existen reportes aislados de hemorragia pulmonar asintomática, aún siendo severas<sup>8</sup>. Ninguno de nuestros pacientes se presentó de esta manera. En relación a uno de los signos cardinales, como la hemoptisis, la mayoría de las series reporta alrededor

del 50% como forma de presentación del cuadro, similar a lo hallado en la serie presentada.

En cuanto a los métodos complementarios, todos los pacientes presentaron caída de la hemoglobina mayor a dos puntos y hemoglobina menor de 12 g/dL; hipoxemia e hipocomplementemia en la mayoría de ellos y alteración en la función renal en la mitad.

Algunas series comunican una asociación estadísticamente significativa de trombocitopenia con HAD, ya sea como predictor del evento en pacientes con LES<sup>16,22</sup> o en el episodio de HAD con mayor mortalidad<sup>23</sup>. En nuestra casuística encontramos trombocitopenia en 31% de los pacientes en su mayoría leve-moderada (en tres fue severa con menos de 50.000) sin relevancia estadística en el episodio (mortalidad) o previo a este (predictor de HAD); esto nos indica



**Tabla 4**Características demográficas de diferentes series. Sustraído de Martínez-Martínez y Abud-Mendoza<sup>3</sup>. Reporte de casos de HAD publicados en la literatura

Autores, año de publicación	país	Numero de episodios	frecuencia	mujeres	Edad (media)	Evolucion LES	Descenso medio de la hemoglobina (g/dl)
Araujo et al., 2012 <sup>21</sup>	Brasil	28 LESJ 13 LESA	1,6%	LESJ 77%	LESJ 15,3	LESJ 2,6a	LESJ 2,9
Martínez-Martínez y Abud-Mendoza, 2011 <sup>22</sup>	México	29	9%	LESJ 87%	LESJ 28,7	LESJ 5,6a	LESJ 5,5
Kowk et al., 2011 <sup>16</sup>	Corea del Sur	21	1,4%	90,5%	29,7	5,4a	2,1
Shen et al., 2010 <sup>17</sup>	China	29	1,4%	86,2%	31	42m	3,2 (mediana)
Rojas-Serrano et al., 2008 <sup>11</sup>	México	14	0,6%	96,8%	22,4	-	-
Cañas et al., 2007 <sup>12</sup>	Colombia	7	5,7%	71,4%	24,3	15,7m	-
Badsha et al., 2004 <sup>19</sup>	Singapur	22	1,5%	91%	31,6	0,96a	3,2
Chang et al., 2002 <sup>13</sup>	Taiwán	8	0,5%	100%	32,5	36m	3,0 (mediana)
Lee et al., 2001 <sup>23</sup>	Corea	9	-	100%	26	2m	1,9 (mediana)
Santos-Ocampo et al., 2000 <sup>24</sup>	EE.UU.	11	1%	81,8%	31,1	4,5a	-
Lee et al., 2000 <sup>14</sup>	Corea	6	-	83,3%	28	6m	2,1
Liu et al., 1998 <sup>25</sup>	Taiwán	13	4,3%	92,3%	26	23m	2,4
Zamora et al., 1997 <sup>20</sup>	EE.UU.	19	3,7%	68,4%	27	31m	7,1%ht
Koh et al., 1997 <sup>26</sup>	Singapur	10	-	80%	25	21,5m	-
Barile et al., 1997 <sup>9</sup>	México	34	5,4%	94,1%	34,5	14,1a	-
Schwab et al., 1993 <sup>27</sup>	EE.UU.	8	-	75%	37,9	2,3a	-
Abud-Mendoza et al., 1985 <sup>8</sup>	México	12	1,6%	100%	25	24m	-
Mintz et al., 1978 <sup>15</sup>	México	7	-	100%	30	3,2a	-

-: no informado; a: años; ht: hematócrito; LESA: LES adultos; LESJ: LES juvenil; m: meses.

que la trombocitopenia contribuye al SLEDAI más que como factor independiente de HAD.

Todos los pacientes presentaron compromiso imagenológico en radiografía y/o TAC, existiendo comunicaciones como la de Ortiz et al.<sup>4</sup> donde puede encontrarse HAD sin traducción imagenológica. En realidad, no existen datos clínicos, analíticos e imagenológicos patognomónicos de esta entidad y es considerable el número de patologías que pueden simular este cuadro como la insuficiencia cardíaca, el tromboembolismo de pulmón, la neumonitis lúpica<sup>24</sup> y otras causas de daño alveolar difuso solo por mencionar algunas. Además, los agentes infecciosos pueden ser simples colonizadores de la vía aérea, disparadores o causantes del cuadro, por lo que creemos que el lavado bronquioalveolar (BAL) juega un papel fundamental en el diagnóstico precoz de HAD y para descartar infecciones<sup>19</sup>. En nuestra serie se practicó BAL a todos los pacientes excepto a uno, que fue intubado al ingreso, siendo la media de sideróforos hallados del 35%; seis con cultivo positivo que recibieron antibioterapia ajustada al germen como parte del tratamiento inicial, similar a lo reportado en la literatura<sup>25</sup>.

El promedio de demora diagnóstica fue de 4,6 días con un IC (2,5-6,7). A pesar de una búsqueda más precoz e intensiva ante la sospecha de HAD en estos pacientes, notamos que al prolongar la serie previamente reportada por este servicio<sup>6</sup> no ha variado la demora diagnóstica.

En la mayoría de las series se ha usado combinación de esteroides en pulsos endovenosos (metilprednisolona 1 g/día por tres días) con otras terapias inmunodepresoras como ciclofosfamida, plasmaféresis y en menor medida rituximab. La dosis y la combinación de terapias se basa en reporte de casos. Zamora et al.<sup>26</sup> informan en su serie una variación de la mortalidad en relación con el tratamiento, con mayor sobrevida en los pacientes que recibieron ciclofosfamida. En esta serie, todos los pacientes recibieron metilprednisolona en pulsos, excepto uno que falleció al ingreso a cuidados críticos, junto a ciclofosfamida en 83% de ellos, similar a lo observado en la serie recientemente publicada de Quintana et al.<sup>18</sup>.

Dentro de las complicaciones más frecuentes se observaron infecciones, requerimiento de diálisis y ARM. En total murieron 11 (38%) pacientes, la mayoría a causa de la hemorragia pulmonar. Este es un porcentaje superior al reportado en otras series<sup>7,11,22,27</sup>; tal vez la variabilidad en la mortalidad se deba a la heterogeneidad de los pacientes, su severidad, el abordaje diagnóstico y terapéutico. Es

para destacar que no evidenciamos una mayor mortalidad en aquellos pacientes con cultivos positivos al ingreso en comparación con quienes no lo tuvieron ( $p = 1,0$  - OR = 0,78) igual que en el trabajo de Sun et al.<sup>23</sup>.

## Conclusión

La HAD en los pacientes con LES es una complicación infrecuente pero que requiere siempre de un diagnóstico precoz y un tratamiento intensivo para mejorar la sobrevida.

Coincidiendo con alguna de las series, la necesidad de ventilación mecánica y el compromiso renal resultan en una mayor mortalidad, en forma estadísticamente significativa, con una mayor probabilidad de mortalidad.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

- Collard HR, Schwarz MI. Diffuse alveolar hemorrhage. *Clin Chest Med*. 2004;25:583–92.
- Travis WD, Colby TV, Lombard C, Carpenter HA. A clinical-pathologic study of 34 cases of diffuse pulmonary hemorrhage with lung biopsy confirmation. *Am J Surg Pathol*. 1990;14:1112–1125.
- Buendía-Roldán Ivette, Navarro C, Rojas-Serrano J. Hemorragia alveolar difusa: causas y desenlaces en un instituto de tercer nivel. *Reumatol Clin*. 2010;6:196–8.
- Ortiz A, Gontero R, Roverano S, Paire S. Hemorragia pulmonar en enfermedades del tejido conectivo y comparación con lo descrito en la literatura. *Rev Arg Reumatol*. 2012;23:08–14.
- Osler W. On the visceral manifestations of the erythema group of skin diseases [Third Paper.] 1904. *Am J Med Sci*. 2009;338:396–408.
- Finucci Curi P, Pierrestegui M, Ortiz A, Ceccato F, Paire S. Hemorragia pulmonar en pacientes con lupus eritematoso sistémico. Características clínicas, pronóstico y revisión de la bibliografía. *Med Clin (Barc)*. 2014;145:375–9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2014.07.034>.
- Ednalino C, Yips J, Carsons SE. Systematic Review of Diffuse Alveolar Hemorrhage in Systemic Lupus Erythematosus: Focus on Outcome and Therapy. *J Clin Rheumatol*. 2015;21:305–10.
- Abud-Mendoza C, Diaz-Jouanen E, Alarcón-Segovia D. Fatal pulmonary hemorrhage in systemic lupus erythematosus. Occurrence without hemoptysis. *J Rheumatol*. 1985;12:558–61.
- Barile L, Jara LJ, Medina-Rodriguez F, García-Figueroa JL, Miranda-Limón JM. Pulmonary Hemorrhage in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 1997;6:445–8.

10. Martínez-Martínez MU, Abud-Mendoza C. Hemorragia alveolar difusa en pacientes con lupus eritematoso sistémico. Manifestaciones clínicas, tratamiento y pronóstico. *Reumatol Clin.* 2014;10:248–53.
11. Rojas-Serrano J, Pedroza J, Regalado J, Robledo J, Reyes E, Sifuentes-Osornio J, et al. High prevalence of infections in patients with systemic lupus erythematosus and pulmonary haemorrhage. *Lupus.* 2008;17:295–9.
12. Cañas C, Tobon GJ, Granados M, Fernández L. Diffuse alveolar hemorrhage in Colombian patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol.* 2007;26:1947–9.
13. Chang M-Y, Fang J-T, Chen Y-C, Huang C-C. Diffuse alveolar haemorrhage in systemic lupus erythematosus: a single center retrospective study in Taiwan. *Ren Fail.* 2002;24:791–802.
14. Lee C-K, Koh J-H, Cha H-S, Kim J, Huh W, Chung MP, et al. Pulmonary alveolar hemorrhage in patients with rheumatic diseases in Korea. Clinical presentation, treatment, survival, and outcome. *Scand J Rheumatol.* 2000;29:288–94.
15. Mintz G, Galindo LF, Fernández-Diez J, Jiménez FJ, Robles-Saavedra E, Enríquez-Casillas RD. Acute massive pulmonary hemorrhage in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 1978;5:39–50.
16. Kowk S-K, Moon S-J, Ju JH, Park K-S, Cho WU, Kim HY, et al. Diffuse alveolar hemorrhage in systemic lupus erythematosus: risk factors and clinical outcome: results from affiliated hospitals of Catholic University of Korea. *Lupus.* 2011;20:102–7.
17. Shen M, Zeng X, Tian X, Zhang F, Zheng X, Zhang X, et al. Diffuse alveolar hemorrhage in systemic lupus erythematosus: a retrospective study in China. *Lupus.* 2010;19:1326–30.
18. Quintana JH, Aragón CC, Santos V-A, de Las Salas A, Tafúr RA, Aguirre-Valencia D, et al. Diffuse Alveolar Hemorrhage. A Cohort of Patients With Systemic Lupus Erythematosus. *J Clin Rheumatol.* 2020;26(7S):S153–7. <http://dx.doi.org/10.1097/RHU.0000000000001228>.
19. Martínez-Martínez MU, Sturbaum AK, Alcocer-Varela J, Merayo-Chalico J, Gómez-Martin D, Gómez-Bañuelos JJE, et al. Factors associated with mortality and infections in patients with systemic lupus erythematosus with diffuse alveolar hemorrhage. *J Rheumatol.* 2020;41:1656–61. <http://dx.doi.org/10.3899/jrheum.130927>.
20. Humeira B, Teh LC, Kong KO, Lian TY, Chng HH. Pulmonary hemorrhage in systemic lupus erythematosus. *Seminars in Arthritis and rheumatism.* 2003;33:414–21.
21. Xu T, Zhang G, Lin H, Xie Y, Feng Y, Zhang X, et al. Clinical Characteristics and Risk Factors of Diffuse Alveolar Hemorrhage in Systemic Lupus Erythematosus: a Systematic Review and Meta-Analysis Based on Observational Studies. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2019. <http://dx.doi.org/10.1007/s12016-019-08763-8>.
22. Aguilera-Pickens G, Abud-Mendoza C. Pulmonary manifestations in systemic lupus erythematosus: pleural involvement, acute pneumonitis, chronic interstitial lung disease and diffuse alveolar hemorrhage. *Reumatol Clin.* 2018;14:294–300.
23. Martínez-Martínez MU, Herrera-van Oostdam DA, Abud-Mendoza C. Diffuse Alveolar Hemorrhage in Autoimmune Diseases. *Curr Rheumatol Rep.* 2017;19:27. <http://dx.doi.org/10.1007/s11926-017-0651-y>.
24. Zamora MR, Warner ML, Tuder R, Schwatz MI. Diffuse alveolar hemorrhage and systemic lupus erythematosus. Clinical presentation, histology, survival and outcome. *Medicine (Baltimore).* 1997;76:192–202. <http://dx.doi.org/10.1097/00005792-199705000-00005>.
25. Kazzaz NM, Coit P, Lewis EE, McCune WJ, Sawalha A, Knight JS. Systemic lupus erythematosus complicated by diffuse alveolar haemorrhage: risk factors, therapy and survival. *Lupus Sci Med.* 2015;2:e000117. <http://dx.doi.org/10.1136/lupus-2015-000117>.
26. Kim D, Choi J, Cho S-K, Choi C-B, Kim TH, Jun JB, et al. Clinical characteristics and outcomes of diffuse alveolar hemorrhage in patients with systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum.* 2016;46:782–7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.seminarthrit.2016.09.004>.
27. Sun Y, Zhou C, Zhao J, Wang Q, Xu D, Zhang S, et al. Systemic lupus erythematosus-associated diffuse alveolar hemorrhage: a single-center, matched case control study in China. *Lupus.* 2020;29:795–803. <http://dx.doi.org/10.1177/096120332092071>.