UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS
"ISMAEL COSÍO VILLEGAS"

"PRESENTACIÓN DE ENFERMEDADES COLÁGENO-VASCULARES EN PACIENTES DIAGNOSTICADOS CON NEUMONITIS POR HIPERSENSIBILIDAD"

T E S I S

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN

NEUMOLOGÍA

PRESENTA
DR. ALDO CARRASCO CARRIZOSA

TUTOR
DRA. MAYRA EDITH MEJÍA ÁVILA

CO-TUTOR
DR. JOSÉ GUILLERMO CARRILLO RODRÍGUEZ

INER

México, D.F. Agosto 2009.

Universidad Nacional Autónoma de México
UNAM
Biblioteca Central
Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

_____

Dr. Rogelio Pérez Padilla.
Director General.
Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias “Ismael Cosío Villegas”

_____

Dr. Jorge Salas Hernández.
Director de Enseñanza.
Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias “Ismael Cosío Villegas”

_____

Dra. Margarita Fernández.
Subdirectora de Enseñanza.
Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias “Ismael Cosío Villegas”

_____

Dr. Juan Carlos Vázquez García.
Profesor Titular del curso de Neumología.
Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias “Ismael Cosío Villegas”

_____

Tutora: Dra. Mayra Edith Mejía Ávila.
Médico adscrito al Servicio de Enfermedades Intersticiales.
Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias “Ismael Cosío Villegas”

_____

Co-tutor: Dr. José Guillermo Carrillo Rodríguez
Jefe del Servicio de Enfermedades Intersticiales.
Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias “Ismael Cosío Villegas”

“PRESENTACIÓN DE ENFERMEDADES COLÁGENO-VASCULARES EN PACIENTES DIAGNOSTICADOS CON NEUMONITIS POR HIPERSENSIBILIDAD”

AUTORES

Dr. Aldo Carrasco Carrizosa
Residente de tercer año de Neumología
Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias “Ismael Cosío Villegas”

TUTORES DE TESIS.

Tutor: Dra. Mayra Edith Mejía Ávila
Médico adscrito al Servicio de Enfermedades Intersticiales.
Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias “Ismael Cosío Villegas”

Co-tutor: Dr. José Guillermo Carrillo Rodríguez
Jefe del Servicio de Enfermedades Intersticiales.
Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias “Ismael Cosío Villegas”

Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias
"Ismael Cosío Villegas"

DEDICATORIA

A mis padres, por darme todo en la vida y por ser mi mayor motivación espiritual y profesional.

A mis hermanos por acompañarme a lo largo de todo el camino.

AGRADECIMIENTOS

A mis amigos, por el apoyo incondicional en todo momento.

Dra. Mayra Edith Mejía Ávila
Servicio de Enfermedades Intersticiales del INER.

Dr. José Guillermo Carrillo Rodríguez
Servicio de Enfermedades Intersticiales del INER.

Dr. Jorge Rojas Serrano
Servicio de Enfermedades Intersticiales del INER.

Dr. Alexánder Corcho Berdugo.
Departamento de Epidemiología Clínica del INER.

Dr. Miguel Octavio Gaxiola Gaxiola.
Unidad de Investigación del INER.

Y a todo el personal del Servicio Clínico No. 1 de Enfermedades Intersticiales, al departamento de Archivo Clínico y de Imagenología, que con su trabajo y dedicación contribuyen a la investigación y al tratamiento de los pacientes que acuden a este Instituto. Sin ellos no habría sido posible la realización de esta tesis.

México D.F. Agosto de 2009

CONTENIDO

1. Introducción 1
2. Justificación 6
3. Hipótesis 8
4. Objetivos 9
5. Material y métodos 10
6. Consideraciones éticas 15
7. Resultados 16
8. Discusión 19
9. Conclusiones 23
10. Bibliografía 25
11. Tablas y Figuras 29

Introducción:

La enfermedad pulmonar intersticial difusa (EPID) comprende a un grupo muy diverso de desordenes respiratorios con diferentes grados de inflamación y fibrosis que afectan predominantemente al intersticio pulmonar más que a los espacios aéreos. En algunas entidades intersticiales la etiología es conocida o esta relacionada a entidades especificas como son las enfermedades colágeno vasculares (ECV), la enfermedad pulmonar inducida por drogas y las enfermedades granulomatosas de causa no infecciosa. [1] En relación a este último tipo de afección intersticial destaca la neumonitis por hipersensibilidad (NH), también conocida como alveolitis alérgica extrínseca (AAE), que representa una entidad resultado de la inhalación repetitiva de partículas orgánicas (***tabla 1***) que provocan en el huésped susceptible una inflamación granulomatosa mediada inmunologicamente a nivel de las vías aéreas pequeñas y del parénquima pulmonar. [2-4] El diagnóstico de esta entidad en especifico conlleva un alto grado de sospecha clínica ya que hasta el momento se necesitan sumar una serie de criterios y/o normas predictivas para establecer el diagnóstico definitivo de la misma sobre todo en áreas de alta prevalencia de la enfermedad (***tabla 2 y 3***). [5,6]

En cuanto a las manifestaciones clínicas de la NH esta son variadas y pueden ocurrir en diferentes formas: aguda, subaguda y crónica. Aquí es relevante destacar que la forma de presentación en general va a depender esencialmente de la frecuencia e intensidad de exposición al antígeno causal más que a la

naturaleza del mismo. En México el principal antígeno responsable de la NH son las proteínas aviarias, y debido a que la inhalación del mismo en general es continuo por periodos de tiempo prolongados y habitualmente a niveles bajos, es mucho más común el observar un comportamiento de la NH en forma subaguda y crónica, estas formas clínicas de la entidad se caracterizan por presentar progresión lentamente evolutiva hacia la fibrosis pulmonar que se considera como una etapa de daño parenquimatoso irreversible e inexorablemente este guiara a la presencia de discapacidad funcional respiratoria lo que le confiere un mal pronóstico, presentándose una mortalidad hasta del 29% a cinco años en los casos crónicos de esta entidad. [7] Sin embargo, no solo esta el factor pronóstico que conllevan estas formas de presentación de la NH, sino que también esta el hecho de que estas formas de afección intersticial pulmonar en nuestro medio tienden a afectar que con mayor frecuencia a mujeres jóvenes, que son por cuestiones culturales las más frecuentemente expuestas el antígeno aviario, y pueden confundirse fácilmente con otras EPID, [8] de ahí el porque es necesario en la mayoría de las ocasiones realizar el diagnóstico de NH en base a criterios clínicos, radiológicos, de función respiratoria y morfológicos, con la finalidad de excluir las otras posibles entidades nosológicas que puedan generar confusión lo que implicaría un retrazo en el diagnóstico correcto y retardo en su manejo específico. Por otro lado cabe resaltar que los anticuerpos específicos para el antígeno bajo sospecha en la NH así como los títulos (densidades ópticas) observados están relacionados con el antecedente exposicional por lo que son de gran ayuda

para el diagnóstico, sin embargo y sobre todo en las formas crónicas recurrentes de la NH se ha reportado que hasta en un 50% de las veces los anticuerpos específicos contra el antígeno casual pueden estar ausentes, [9] este último punto cobra una gran relevancia debido a que la NH aunque es una de las dos causas más frecuentes de EPID en nuestro medio, tiende a presentarse primordialmente en mujeres jóvenes, y no son pocas las ocasiones en que no hay evidencia de una relación causa / efecto que nos justifique el diagnóstico de NH, que se considera una entidad con afección localizada exclusivamente a nivel pulmonar, lo que nos lleva obligadamente a tratar de identificar otros tipos de enfermedades intersticiales crónicas sobre todo las de origen autoinmune, o mejor conocidas como enfermedades colágeno vasculares (ECV), que debido a su naturaleza sistémica tendrán un comportamiento mucho más agresivo que la NH. Esta descrito que las ECV por su carácter de enfermedades sistémicas pueden afectar cualquier órgano, y al parecer el pulmón siempre ha sido considerado como un órgano poco afectado en este tipo de patologías, aunque se estima que entre un 15 a 20% de los pacientes que presentan una enfermedad intersticial pulmonar crónica tienen una ECV oculta, o bien la desarrollaran en algún momento de su evolución. [10] En este grupo particular de pacientes la presentación clínica inicial es indistinguible de cualquier otra EPID, y se tiene reportes que el rango de tiempo para su manifestación va desde un año hasta 11 años, [11] Homma et al. [12] reportaron que en 13 (19%) de los pacientes con EPID que subsecuentemente desarrollaron ECV los hallazgos de laboratorio iniciales como son niveles de

anticuerpos antinucleares (ANA) o factor reumatoide (FR) no difirieron entre los que desarrollaron o no ECV.

Cuando la EPID se presenta en la ECV, esta tiende a manifestarse no solo con un tipo específico de afección intersticial sino a través de los diferentes tipos morfológicos como son: neumonía intersticial usual (NIU / UIP), neumonía intersticial no específica (NINE / NSIP), neumonía organizada criptogenica (COP / NOC) también conocida como neumonía organizada con bronquiolitis obliterante ("BOOP" por sus siglas en ingles), daño alveolar difuso (DAD) y neumonía intersticial linfoidea (NIL / LIP). La presencia de un tipo u otro dependerá de la ECV en cuestión (***tabla 4***). [13] Por otro lado la imagen radiológica, en especial el uso de imágenes de tomografía computada de alta resolución (TCAR) de tórax, han mostrado ser una herramienta auxiliar que permite sospechar de la presencia de una ECV como causa de EPID cuando se evidencia la presencia de engrosamiento pleural o derrame pleural [14, 15]

Por ultimo, hasta hace poco se creía que la histopatología de la NH había sido bien descrita, incluso el contar con biopsia pulmonar para examen histológico del parénquima pulmonar se considera el estudio confirmatorio o "Gold Standard", en donde lo que se halla en forma típica es la presencia de una inflamación linfocítica con granulomas mal formados no casificantes, pero en estudios recientes se han descrito otras formas morfológicas en la NH como son: la neumonitis intersticial no específica (NINE / NSIP), la neumonía intersticial usual (NIU / UIP) y la Neumonía organizada criptogenica (NOC / COP) [16,17] (***figura 1***). Estos patrones no solo tienen implicación en relación a la

cronicidad de la enfermedad, sino que son hallazgos morfológicos que se han descrito en otras entidades, sobre todo en ECV, lo que en forma obligada nos obliga a ser mas inquisitivos tanto en el estudio como en el seguimiento de los pacientes con NH subaguda o crónica, debido a la posibilidad de que se trate de una ECV de inicio pulmonar sin manifestaciones sistémicas al momento del diagnóstico

Justificación:

La NH es una patología de alta prevalencia en el INER, se le considera una de las dos causas más frecuentes de EPID, debido a que su comportamiento clínico es subagudo o crónico se considera que un diagnóstico y tratamiento oportuno son fundamentales para el pronóstico de estos pacientes. A pesar de que como se mencionó con anterioridad, existen casos típicos de NH hay un subgrupo de pacientes, no solo al momento del diagnóstico sino al seguimiento, que presentan manifestaciones atípicas de su enfermedad, o bien presentan alteraciones bioquímicas no características (Antígeno aviario negativo, perfil inmunológico o reumatológico positivos que son de alta sospecha para ECV) que podrían coincidir más con otras EPID crónicas en especial con ECV más que con la misma NH.

Es de suma importancia recordar que tanto la NH y las ECV se presentan en grupos etarios similares, y cuando la ECV inicia con afección exclusivamente pulmonar a veces es difícil diferenciarla de aquellas patologías exclusivamente pulmonares como la NH.

Considerando que el tener una enfermedad local o sistémica puede influir en su evolución y pronóstico decidimos evaluar a los pacientes de la clínica de enfermedades intersticiales del pulmón del INER que en un inicio tuvieron el diagnóstico de NH y que con el tiempo presentaron manifestaciones sistémicas y encontrar cuales fueron las diferencias con los pacientes que continúan catalogados como NH, todo ello encaminado para tratar de encontrar cuales

son los datos útiles que pueden diferenciar a ambas entidades no solo al momento basal sino también al seguimiento, y aunque el tratamiento tiene similitudes, es evidente que la evolución puede ser diferente debido a las posibles alteraciones multisistémicas que se desarrollan y que deberán ser atendidas, situación que pasaría desapercibida si no se realiza un escrutinio adecuado en un tiempo oportuno.

Por lo que el presente estudio tuvo la finalidad de encontrar cuales son estas diferencias entre la NH y la ECV.

Hipótesis:

Los pacientes diagnosticados con NH subaguda o crónica pueden tener en realidad una enfermedad autoinmune en forma inicial limitada solo a pulmón que comparte signos, síntomas y manifestaciones bioquímicas, y que desarrollarán manifestaciones sistémicas propias de su patología de base a través del tiempo por lo tenderán a presentar un comportamiento mas agresivo y con mayor severidad de las alteraciones pulmonares al manifestar el cuadro sistémico de su enfermedad, lo que influirá en forma negativa sobre su pronóstico y sobrevida.

Objetivos:

Objetivo General.

Identificar cuales son aquellos pacientes que en forma inicial fueron diagnosticados con NH y que en realidad padecían o desarrollaron una enfermedad autoinmune sistémica.

Objetivos Específicos.

- Evaluar si los pacientes con enfermedad autoinmune que iniciaron solamente con manifestaciones pulmonares, presentaban datos clínicos, radiológicos, funcionales, y/o morfológicos que los pudiera diferenciar de los casos reales de NH.

- Identificar cuáles son los factores de riesgo en pacientes con NH para desarrollar una enfermedad autoinmune sistémica.

- Diferenciar cuales son los factores pronósticos entre los casos reales de NH y los de autoinmunidad de inicio pulmonar.

Material y Métodos:

Se realizo un estudio de cohorte retrospectivo, observacional y descriptivo, en el servicio clínico de enfermedades intersticiales del pulmón del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias “Ismael Cosio Villegas” (INER).

De la cohorte de pacientes con diagnóstico definitivo por consenso de Neumonitis por Hipersensibilidad (NH) [5], captados en los últimos 10 años (1998 a 2008), se seleccionaron los casos que tuvieran al menos un seguimiento mínimo de 12 meses por la consulta externa y esta fuera por los médicos pertenecientes a la clínica de enfermedades intersticiales del pulmón del INER, de todos los casos probables se seleccionaron los casos consecutivos que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión.

El servicio clínico de enfermedades intersticiales del pulmón cuenta con un grupo de médicos neumólogos dedicados en forma exclusiva al estudio de la patología intersticial, ellos fueron quienes elaboraron el diagnóstico en forma inicial de neumonitis por hipersensibilidad (NH), el cual, sin excepción alguna, fue realizado en base a criterios bien definidos y utilizados a nivel internacional (tabla criterios diagnósticos) [5,6], así mismo ellos fueron los encargados del seguimiento clínico de cada uno de los casos evaluados para este trabajo y quienes tomaron la decisión de referencia al medico reumatólogo para su evaluación cuando se considero que el paciente podría estar cursando con una enfermedad autoinmune. Por otra parte el medico reumatólogo realizo de acuerdo a su criterio la toma de estudios pertinentes para la evaluación de cada

caso dando su diagnóstico o posibilidad diagnóstica de enfermedad colágeno vascular en forma independiente al cuadro neumológico presente.

Todos los casos evaluados para este trabajo cuentan con un expediente clínico, el cual se encuentra bajo resguardo en el archivo clínico del INER, siendo facilitado el mismo para su revisión y la elaboración de una base de datos por parte del medico residente de tercer año (tesista) supervisada por uno de los asesores del trabajo, además cada caso cuenta con un expediente radiológico el cual se encontró disponible para revisión en el departamento de radiología del INER, de las múltiples imágenes disponibles se tomo la que se utilizo como criterio diagnóstico, las imágenes de tomografía computada de alta resolución (TCAR) del tórax, se tomaron en fase inspiratoria y fase espiratoria, estas fueron evaluadas por un medico neumólogo de la clínica de enfermedades intersticiales entrenado y con experiencia en la lectura de TCAR en enfermedad intersticial pulmonar, para estas lecturas se utilizo una escala validada para fibrosis e inflamación a través de TCAR de tórax (***tabla 5***) [18], y en forma concomitante se definió cual era el patrón tomográfico predominante para cada caso de acuerdo al tipo de opacidad presente en la TCAR de tórax (***tabla 6***) [19-22] , por ultimo se menciono si por imagen de TCAR había algún elemento que sugiriera la posibilidad de enfermedad autoinmune. Todas las lecturas tomograficas se realizaron en dos ocasiones independientes para calcular la variabilidad intra-observador y todas fueron en forma cegada a los datos clínicos.

Las evaluaciones de la TCAR se realizan invariablemente a tres niveles previamente seleccionados, lo cual se decidió de acuerdo a lo referido a nivel internacional [18], y estos son:

a) Cayado aórtico para lóbulos superiores derecho e izquierdo.
b) Carina para las porciones medias derecha e izquierda.
c) Por arriba de diafragma (1 cm.) para los lóbulos inferiores derecho e izquierdo.

Por ultimo, de los casos que contaron con biopsia pulmonar en el departamento de Morfología del INER, se solicito a un medico patólogo experto en patología intersticial, quien desconocía los datos clínicos y de imagen, re-evaluar los casos y emitir su diagnóstico por patrón morfológico de la neumonitis por hipersensibilidad típica o no, y si habían otros elementos por histopatología para sospechar un diagnóstico alterno a la entidad bajo estudio que sugiriera enfermedad autoinmune.

Criterios de Inclusión:

1. Se incluyeron los pacientes con diagnostico de NH por consenso [1] en la clínica de enfermedades intersticiales del pulmonar del INER.

2. Pacientes con NH que contaron con seguimiento al menos un mínimo de 12 meses al momento de la revisión del expediente clínico.

3. Paciente que contaran con imagen de TCAR de tórax al momento del diagnóstico inicial de NH.

4. Paciente con NH con expediente clínico disponible para evaluación con historia clínica y consultas subsecuentes regulares, con estudios de pruebas de función pulmonar basal y al seguimiento.

Criterios de Exclusión:

1. Se excluyeron los pacientes que no tuvieran bien definido o hubiese duda en el diagnóstico por consenso de NH.

2. Se excluyeron todos los pacientes con sospecha de NH que al momento de la biopsia pulmonar cursen con otro tipo de enfermedad intersticial pulmonar de tipo inflamatoria al momento del diagnóstico que sugiriera enfermedad autoinmune.

3. Pacientes con NH pero que no se logro obtener o que no contaran con TCAR al momento del diagnostico inicial.

4. Pacientes con NH que no contaran con al menos 12 meses de seguimiento o bien en aquellos que se desconociera su evolución al momento del presente estudio.

Estadística:

Los datos recabados de los expedientes clínicos se vaciaron en una hoja de captura de datos del paquete estadístico SPSS versión 17.0 a la cual se agregaron los datos de la lectura de las TCAR de acuerdo a la escala propuesta [18]. Se analizaron los datos de acuerdo al tipo y distribución de las variables, para las variables categóricas y ordinales se utilizaron frecuencias relativas, para las variables numéricas continuas o discretas se utilizaron promedios, media, mediana, rango y desviación estándar (DS) como medida de tendencia central y de dispersión cuando la variable adopto una distribución no parametrica; se efectúo el análisis, tanto para el grupo total como para estratos y se compararon usando la prueba de t de student para variables continuas, y la prueba de X^2 con corrección de Yates, para variables categóricas, para las correlaciones se uso la prueba de Pearson.

En todos los casos una $p < 0.05$ fue considerada como estadísticamente significativa.

Consideraciones Éticas:

Puesto que la naturaleza del estudio fue de tipo retrospectivo y que no implica revisión de pacientes, no ofreció mayores dificultades éticas, pues solamente se revisaron expedientes clínicos y radiológicos. Por lo que no se requiere de consentimiento bajo información, además de que no se afectan sus derechos humanos ni implica ningún riesgo para su salud el recabar los datos solicitados en los expedientes. Estas consideraciones están basadas en la declaración de Helsinki actualizada al 2008*.

*** Williams JR. The Declaration of Helsinki and public health. *Bulletin of the World Health Organization 2008; 86: 650-651***

Resultados:

Se revisaron un total de 100 expedientes, de los cuales 70 cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión, las características generales de los pacientes se muestran en la ***tabla 7***. Observamos que solo el 78.5% (55/70) de los casos continuaban con el diagnóstico de NH al momento de la evaluación, en donde el 82% (45/55) de los mismos correspondieron al genero femenino y 18% (10/55) al genero masculino, de manera contraria, el total de pacientes, o sea el 100% (15/15) en los que se documento o se tienen datos sugestivos de ECV pertenecen al género femenino, a pesar de esto no se logró demostrar una diferencia estadísticamente significativa, aunque el valor de p=.07 indica una tendencia hacia este género para padecer una enfermedad autoinmune. En cuando a si había diferencias en relación a edad, observamos que esta es muy semejante para ambos grupos sin encontrarse una diferencia significativa, en donde para los casos de NH la edad promedio fue de 51 ± 11.3 años mientras que en el grupo de ECV fue de 54 ± 11.3, Así mismo se evaluaron otras características clínicas y de exposición como se muestra en la ***tabla 8 y 9*** observándose que no se aprecian diferencias para poder dividir a estos dos grupos en base a datos como son: índice de masa corporal, hipocratismo digital, antecedentes exposicionales incluyendo biomasa y los antecedentes heredo familiares.

Cuando se analizó la evolución de los pacientes, observamos que en el grupo de NH 36/55 (65.4%) de los pacientes cursaron con una evolución de

estabilidad o mejoría, mientras que 8/55 (14.5%) fueron hacia la progresión sin documentarse ninguna muerte al momento de la evaluación, contamos con 11/55 (20%) casos que tenían seguimiento mayor a 12 meses, pero sin consultas recientes por lo que se desconocía al momento actual su estado de salud. Del grupo que tuvieron ECV 7/15 (46.6%) permanecieron estables o mejoraron, otros 7/15 (46.6%) tuvieron progresión y se documento una muerte, y en un solo caso 1/15 (6.6%) se desconocía su evolución al momento actual, datos relevantes ya que el haber desarrollado una ECV muestra una evolución peor lo que estadísticamente fue significativo con una p=.018 (***tabla 10***).

Al comparar las pruebas de función respiratoria se encontró que había un deterioro mayor en la difusión de monóxido de carbono (DLco) en el grupo de pacientes con diagnóstico de NH (57±23) contra los que tienen ECV (81±34) con una P=0.015 (***tabla 11***), mientras que en el ecocardiograma se evaluaron para ambos grupos la PSAP y afección a cavidades derechas, buscándose si cursaban o no cor pulmonale, tampoco hubo diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos como se muestra en la ***tabla 12***.

En lo que respecta a la imagen por TCAR ninguno de los patrones parece ser específico para NH o ECV, pero en los casos en los que fue revisada por un experto, y se emitió un diagnóstico de posibilidad entre NH o posible ECV, se logro observar que hay datos que podrían sugerir la posibilidad de ECV desde un inicio, observándose una diferencia estadísticamente significativa con una p= 0.01, (***tabla 13***)

Finalmente no se encontró algún parámetro inmuno – patológico en los casos que desarrollaron ECV que orientara en forma aislada a una entidad en especifico (***tabla 14***) por lo que algunos de ellos aun continúan sin un diagnóstico definitivo y como se observa la mayoría de los paciente necesitaron por lo menos un años de seguimiento para manifestar síntomas extra pulmonares (***tabla 15***). Tampoco encontramos factores de riesgo que incrementaran la posibilidad de desarrollar ECV en los pacientes con diagnóstico de NH.

Discusión:

Las EPID son un grupo de entidades relativamente poco frecuentes en la población general, sin embargo, en nuestro hospital (INER), representan una de las primeras 10 causas de morbi-mortalidad, aunque esto probablemente se debe a que somos un centro de referencia nacional.

La NH representa una de las dos causas más frecuentes de EPID observadas en México, además esta entidad tiende a afectar a mujeres jóvenes, y en ocasiones en sus formas subagudas / crónicas no hay una evidencia causa – efecto bien identificada, aunado a ello contamos con el gran problema de que en un alto porcentaje de los casos, en especial los crónicos, pueden cursar con anticuerpos específicos a títulos bajos o incluso estar negativos, en algunas series se ha reportado que hasta el 50% de los casos crónicos tienen este comportamiento. [9] Así mismo cada vez se reporta más que la EPID crónica puede ser un tipo de presentación mono – orgánica de varias ECV, en donde el pulmón es el sitio blanco de afección, semejante a lo que ocurre con otras entidades bien descritas como la pancreatitis y hepatitis autoinmunes. Además, es bien conocido desde hace algunos años que las manifestaciones pulmonares de las ECV ocasionalmente preceden a las manifestaciones sistémicas mas típicas de estas entidades, en donde los síntomas específicos pueden presentarse durante la evolución en un rango muy variado de tiempo que va desde meses hasta varios años.[11, 12] En nuestro estudio observamos

que de los 70 casos con diagnóstico inicial de NH, o sea enfermedad localizada a pulmón exclusivamente, 15/70 (21.4%) pacientes en algún momento de su evolución desarrollaron datos de ECV a pesar que las características clínicas – radiológicas – funcionales de la evaluación neumológica inicial no mostraron diferencias con los casos reales de NH. Se observo que la ECV se manifestó en el 93.4% de las ocasiones en un periodo de tiempo no menor a los 12 meses de seguimiento, lo cual es muy semejante a lo reportado en la literatura. [12,23] Sin embargo a pesar de que nuestros pacientes tenían síntomas extra pulmonares, principalmente a nivel articular y positividad en los anticuerpos, en cerca de la mitad de los casos no se ha podido determinar cual es la entidad autoinmune especifica en las evaluaciones reumatológicas periódicas, lo cual no es algo inusual, ya que se ha referido que hasta un 25% de los pacientes con rasgos de enfermedad autoinmune sistémica no logran cumplir los criterios de clasificación establecidos por el American College of Rheumatology para las ECV, [24] por lo que a estos pacientes se les considera que cursan con una ECV difusa o no diferenciada (Undifferentiated conective tissue disease / UCTD), en donde la mayoría de ellos (65-94%) aun después de varios años de seguimiento no pueden ser catalogados como una ECV especifica. [24,25] Por lo antes mencionado es posible que estemos ante la presencia de una manifestación aun temprana en el comportamiento de la ECV especifica que desarrollaran nuestros pacientes, dato muy parecido a lo referido en estudios internacionales previos al nuestro, aunque es de llamar la atención que esto ha sido descrito en

el grupo de las neumonías intersticiales idiopáticas (NII) y no específicamente en la NH.

Es importante mencionar que en la ultima década, sobre todo en base a algunas observaciones, en donde se hacia hincapié que existía un subgrupo de pacientes con fibrosis pulmonar idiopática (FPI) que presentaban en la biopsia pulmonar una inflamación linfoplasmacitaria, linfocitosis en el lavado broquioloalveolar y una respuesta clínica a esteroides sistémicos, la presencia de este conjunto de datos conllevaba a un mejor pronóstico a largo plazo del paciente,[26] Sin embargo, a la re-evaluación del material histopatológico de la biopsia pulmonar, se evidencio que muchos de estos pacientes no eran casos reales de FPI sino que fueron mal clasificados y actualmente pertenecen a otra entidad conocida como neumonía intersticial no específica (NINE / NSIP) y no representaban realmente FPI.[27] Así mismo, es bien conocido que el patrón histopatológico de la NINE / NSIP "idiopática" es uno de los hallazgos más frecuentes a nivel pulmonar de varias ECV, pero no olvidemos que puede ser un patrón morfológico que se puede hallar también en los pacientes con NH, por lo que pacientes con NH asociados a NINE / NSIP podrían desde un inicio ser casos reales de ECV limitada a pulmón, aquí nos enfrentamos a un dilema ya que solo 4/15 (26.6%) de los pacientes que desarrollaron autoinmunidad contaban con estudio morfológico de pulmón, pero es interesante observar que el 75% o sea 3/4 de las evaluaciones mostraron un patrón no típico de NH, reportándose la posibilidad de NINE / NSIP, esto representa un dato muy relevante ya que hasta el momento no se ha reportado previamente que los

pacientes con NH puedan estar asociados a alguna ECV, por lo que este reporte aunque es preliminar nos obliga el considerar a esta manifestación pulmonar como parte de la amplia gama de EPID subaguda / crónica asociadas a ECV, por lo que debido a que ambas entidades se presentan en mujeres jóvenes, la pregunta a contestar es: ¿Realmente se trata de una NH que en un futuro desarrolla una ECV? ó ¿más bien se trata de una ECV que se manifiesta como una NH como manifestación inicial de su afección mono orgánica temprana?. Ante esta incógnitas consideramos que es relevante el considerar un perfil inmunológico como parte de los estudios iniciales y de seguimiento en la NH, lo que podría permitirnos un diagnóstico más adecuado para discernir entre ambas entidades en forma inicial o al seguimiento; pero no olvidemos que en ocasiones se reporta positividad a títulos bajos de anticuerpos antinucleares (ANA) en varias EPID sobre todo en las NII, no porque sean las únicas en manifestarlos sino más bien porque han sido las más estudiadas hasta la fecha, pero por el otro lado pueden ser negativos en algunas ECV, de ahí que la evaluación clínica de cada caso es el parámetro mas orientador para el diagnóstico

Conclusiones:

- La presencia de una EPID crónica puede ser la manifestación mono – orgánica inicial de varias ECV, aunque es mucho más frecuente este comportamiento en las NII, y sobre todo en la NINE / NSIP, parece ser que la NH subaguda / crónica es una EPID en donde se puede presentar también este comportamiento clínico.

- Las manifestaciones sistémicas de una ECV diagnosticada en forma inicial como EPID crónica puede variar en un rango de tiempo que va de meses a varios años, en los casos evaluados en el presente estudio observamos que los síntomas sistémicos, aunque son inespecíficos de alguna entidad , tienden a presentarse en el 93.4% por lo general a 12 ó más meses del seguimiento

- En los casos de NH subaguda / crónica que manifiestan una ECV, en el 53.3% de las veces no puede definirse la entidad especifica autoinmune debido a que no cumplen con criterios específicos de alguna de ellas.

- Los casos de NH subaguda / crónica que presentan ECV asociada tienden, aunque no es estadísticamente significativo, a presentar un

evolución clínica mas tórpida que los casos que no desarrollan síntomas de ECV.

- Consideramos que el estudio representa hasta el momento una fase exploratoria de las posibles asociaciones entre NH subaguda / crónica con la ECV, por lo que se deberán incluir mas casos y posiblemente debamos contar con mas tiempo de seguimiento para identificar mejor cual es la entidad predominante de las ECV asociadas a NH.

- En conclusión, pudimos obervar en nuestro estudio que el 21.4% de los pacientes inicialmente clasificados como AAE desarrollaron alguna ECV, siendo la artritis reumatoide la más frecuente. No encontramos factores que nos permitan identificar a los pacientes que posteriormente desarrollarán una ECV.

Bibliografía:

1. Dunnill, M.S. Pulmonary Fibrosis. Histopathology. 199, 16: 321-329.

2. Mejía M, Suárez T, Arreola A, et al. Neumonitis por hipersensibilidad Neumología y Cirugía de Tórax. 2007,66(3):115-123.

3. Selman M. Hypersensitivity pneumonitis: a multifaceted deceiving disorder. Clin Chest Med 2004; 25 (3): 531-547.

4. Mohr L. Hypersensitivity pneumonitis. Current Opinion in Pulmonary Medicine. 2004, 10:401–411.

5. Girard M, Lacasse Y, Cormier Y. Hypersensitivity pneumonitis. Allergy 2009: 64: 322–334.

6. Navarro C, Mejía M, Gaxiola M, et al. Hypersensitivity pneumonitis: a broader perspective**.** Treat Respir Med 2006; 5: 167-179.

7. Pérez-Padilla R, Salas J, Chapela R, et al. Mortality in Mexican patients with chronic pigeon breeder's lung compared to those with usual interstitial pneumonia. Am Rev Respir Dis 1993; 148(1): 49-53.

8. Lacasse Y, Selman M, Costabel U, Dalphin JC, Ando M, Morell R et al. Clinical prediction rule for the diagnosis of active hypersensitivity pneumonitis (HP): the HP study. Am J Respir Crit Care Med 2003; 168: 952–958.

9. Ohtani Y, Saiki S, Sumi Y, et al. Clinical features of recurrent and insidious chronic bird fancier's lung. Ann Allergy Asthma Immunol 2003; 90(6): 604-610.

10. Strange C, Highland KB. Interstitial lung disease in the patient who has connective tissue disease. Clin Chest Med 2004, 25: 549-559.

11. Tzelepis GE, Toya SP, Moutsopoulos HM. Occult connective tissue diseases mimicking idiopathic interstitial pneumonias. Eur Respir J 2008; 31: 11-20.

12. Homma Y, Ohtsuka Y,Tanimura K, et al. Can interstitial pneumonias as the sole presentation of collagen vascular diseases be differentiated from idiopathic interstitial pneumonia? Respiration 1995; 62: 248-251.

13. Wiedemann HP, Matthay RA. Pulmonary manifestations of the collagen vascular diseases. Clin Chest Med 1989; 10: 677-503.

14. Kim EA, Lee KS, Jonkoh T, et al. Interstitial lung diseases associated with collagen vascular diseases: radiologic and histopathologic findings. Radiographics 2002; 22: s151-s165.

15. Highland KB, Heffner JE. Pleural effusion in interstitial lung disease. Curr Opin Pulm Med 2004; 10: 390-396.

16. Churg A, Muller N, Flint J, Wright J. Chronic hypersensitivity pneumonitis. Am J Surg Pathol 2006;30: 201–208).

17. Flaherty KR, Travis WD, Colby TV, et al.: Histopathologic variability in usual and nonspecific interstitial pneumonias. Am J Respir Crit Care Med 2001, 164:1722–1727.

18. Kazerooni E, Martinez FJ, Flint A, et al. Thin section CT obtained at 10 mm increments versus limited three level thin-section CT for idiopathic pulmonary fibrosis: correlation with pathologic scoring. AJR 1997; 169: 977-983.

19. Patel R, Sellami D, Gotway M, et al. Hypersensitivity pneumonitis patterns on high resolution CT. J comput Assist Tomogr 2000; 24: 965-970.

20. Webb R, Muller N, Naidich D. High resolution CT of the lung. 3rd ed. Lippincott, Williams and Wilkins editors, 2001. Diseases characterized primarily by parenchimal opacification: 355-420.

21. Silva CI, Churg A, Müller N. Hypersensitivity pneumonitis: spectrum of high resolution CT and pathologic findings. AJR 2007; 188: 334-344.

22. Hansell DM, Wells AU, Padley SP. Hypersensitivity pneumonitis: correlation of individual CT patterns with functional abnormalities. Radiology 1996, 199: 123-128.

Tablas y Figuras:

Tabla 1. Tipo de exposición a polvos orgánicos en la neumonitis por hipersensibilidad (NH), nombre de la entidad de acuerdo al antígeno causal y el lugar de exposición.

ENFERMEDAD	ANTÍGENO RESPONSABLE	ORIGEN DE LA EXPOSICIÓN
Pulmón del granjero.	*Mycropolyspora faeni, Termoactinomices vulgaris.*	Heno enmohecido, abono.
Pulmón de los cuidadores de aves.	Proteínas aviarias.	Excretas y plumas de palomas, pichones, pericos.
Bagazosis.	*Termoactinomices sacchari, Mycropolyspora faeni* Suberosis *Penicillium frequentous.*	Caña de azúcar enmohecida.
Pulmón de los descortezadores del arce.	*Cryptostoma corticale.*	Corteza de arce enmohecida.
Pulmón de los recogedores de hongos.	*Mycropolyspora faeni, Termoactinomices vulgaris, Termoactinomices viridis.*	Estiércol de hongos.
Neumonitis por el uso de ventiladores y nebulizadores.	*Termoactinomices vulgaris, Termoactinomices candidus, Micropolyspora faeni*, varios hongos, amibas .	Polvo de equipo de aire acondicionado, hornos de calderas, nebulizadores, humidificadores.
Sequeiosis.	*Pullularia pullulans.*	Polvo de pinos.
Pulmón de los lavadores de quesos.	*Penicillium caseii.*	Partículas de queso enmohecidas.
NH del verano en población japonesa.	*Trichosporon cutaneum.*	Mohos en los hogares en época de verano.
Pulmón de los trabajadores de la malta y cebada.	*Aspergillus clavatus.*	Polvo enmohecido.
Pulmón de los trabajadores con animales de laboratorio.	Proteínas de roedores.	Orina y caspa de roedores.
Pulmón de los inhaladores de pituitaria.	Proteínas de bovinos o puercos.	Polvo de pituitaria.
Pulmón de los trabajadores con resina epóxica.	Anhídrido tálico.	Resina epóxica.
Pulmón de los trabajadores del plástico.	Anhídrido trimelíco.	Anhídrido trimelíco.
Pulmón de los operadores de máquinas.	*Pseudomonas fluorescens, Aspergillus niger, Staphylococcus capitas, Rodococo sp.*	Aerosoles de líquido en manufactura de autopartes de metal.
Pulmón de los pulidores de porcelanas.	Diisocianato de tolueno.	Catalizadores de pinturas.
Pulmón de los limpiadores de alfombras.	Agentes químicos orgánicos e inorgánicos volátiles.	Polvo de alfombras.
Pulmón de los trabajadores del pescado.	Proteínas de pescado (?)	Preparación de alimentos
Pulmón de los trabajadores del café.	(?)	Tostado del grano del café
Hot tube.	*Mycobacterium avium.*	Tuberías contaminadas en baños

En esta tabla se mencionan algunas de las ocupaciones específicas de riesgo para presentar NH, en él encontramos cuáles son los antígenos causales reconocidos hasta el momento

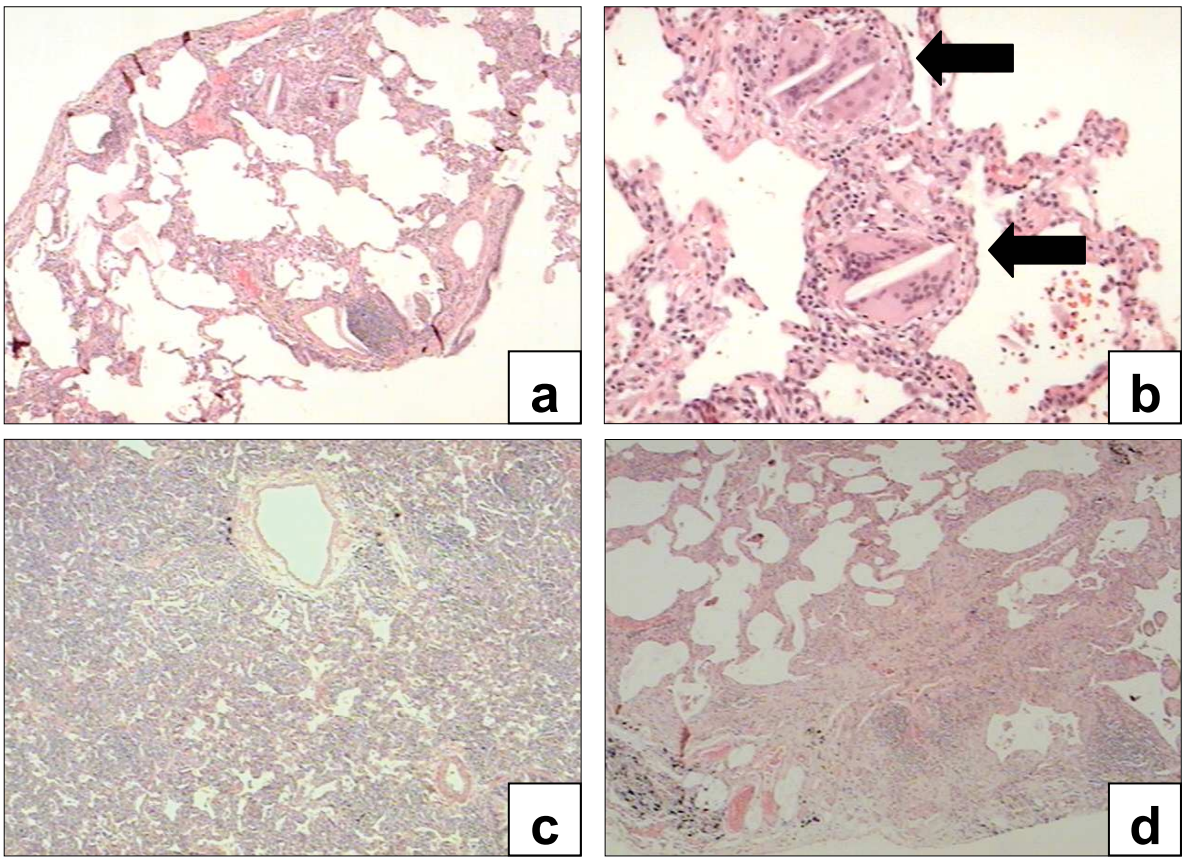

Figura 1. En el panel **a y b**: se muestra la imagen típica morfológica de la NH, en donde apreciamos una inflamación intersticial linfocítica con la presencia de granulomas mal formados, obsérvese la presencia de células gigantes que presenta un cuerpo de colesterol en su interior (flechas). En el panel **c**: observamos un patrón morfológico de una neumonía intersticial no específica (NINE / NSIP) y en el panel **d**: observamos un patrón de una neumonía intersticial usual (NIU / UIP). Todos los casos independientemente de los patrones morfológicos contaban con diagnóstico definitivo de NH a través de consenso en la clínica de enfermedades intersticiales del pulmón del INER.

Tabla 2. Criterios diagnósticos en la Neumonitis por Hipersensibilidad.

Mayores

- Síntomas compatibles.
- Evidencia de exposición / anticuerpos.
- Datos compatibles por imagen (radiográficos / tomográficos).
- Lavado bronquioloalveolar con predominio de linfocitos.
- Cambios histológicos compatibles.
- Reto antigénico positivo.

Menores

- Estertores crepitantes subescapulares.
- Difusión de monóxido de carbono (Dlco) baja.
- Hipoxemia arterial en reposo y/o al ejercicio.

Tabla 3. Predictores significativos para sospechar el diagnóstico de Neumonitis por Hipersensibilidad (NH).

Variables	OR (95% CI)
Exposición a un antígeno nocivo conocido.	38.8 (11.6-129.6)
Anticuerpos precipitantes positivos.	5.3 (2.7-10.4)
Episodios recurrentes de los síntomas.	3.3 (1.5-7.5)
Estertores inspiratorios.	4.5 (1.8-11.7)
Síntomas 4-8 hrs después de la exposición.	7.2 (1.8-28.6)
Pérdida de peso.	2.0 (1.0-3.9)

Tabla 4. Tipo de enfermedad pulmonar intersticial encontrada en las diferentes enfermedades colágeno vasculares.

Patrón morfológico	ESP	PM / DM	SSP	AR	LES	EMTC
NIU / UIP	++	++	+	++	+	+
NINE / NSIP	++++	++++	+	+	++	++
NOC / COP (BOOP)	+	++	+	+	+	-
DAD	+	++	+	+	++	-
NIL / LIP	-	-	+++	+++	-	-

Abreviaturas: ESP=Esclerosis sistémica progresiva, PM / DM=Polimiositis / Dermatomiositis, SSP=Síndrome de Sjögren primario, AR=Artritis reumatoide, LES=Lupus eritematoso sistémico, EMTC=Enfermedad mixta del tejido conectivo, NIU / UIP=Neumonía intersticial usual, NINE / NSIP=Neumonía intersticial no específica, NOC / COP=Neumonía organizada criptogenica, DAD=Daño alveolar difuso, NIL / LIP= Neumonía intersticial linfoidea. + Poco frecuente, ++++ muy frecuente.

Tabla 5. Sistema de puntaje a través de TCAR de tórax para valorar grado de fibrosis e inflamación en la EPID.

Puntaje	Datos
Fibrosis	
0	No fibrosis.
1	Engrosamiento septal interlobulillar, sin panal de abeja.
2	Panalización (con o sin engrosamiento septal) que involucra menos del 25% del lobulo.
3	Panalización (con o sin engrosamiento septal) que involucra entre el 25% a 49% del lobulo.
4	Panalización (con o sin engrosamiento septal) que involucra entre el 50% a 75% del lobulo.
5	Panalización (con o sin engrosamiento septal) que involucra más del 75% del lobulo.
Inflamación	
0	No inflamación.
1	Inflamación < 5% del lóbulo, mínimo pero no normal.
2	Inflamación que involucra hasta el 25% del lobulo.
3	Inflamación del 25% a 49% del lobulo.
4	Inflamación del 50% a 75% del lobulo.
5	Inflamación que afecta > 75% del lobulo.

Tabla 6. Hallazgos por tomografía computada de alta resolución de tórax en la neumonitis por hipersensibilidad.

Subaguda

- Opacidad en vidrio despulido en forma difusa o en parches [a]
- Opacidad de nódulos pequeños centrolobulillares [a,b]
- Sobreposición de los hallazgos anteriores [a,b]
- Áreas lobulares con disminución en la atenuación pulmonar (perfusión en mosaico) [a,b]
- Áreas lobulares de atrapamiento aéreo a la espiración [a,b]
- Hallazgos de fibrosis

Crónico

- Hallazgos de fibrosis (engrosamiento intersticial intralobulillar, interfase irregular, engrosamiento apical interlobulillar irregular, panal de abeja, bronquiectasias por tracción o bronquieloectasias) [a]
- Sobreposición de opacidad en vidrio despulido o nódulos centrolobulillares [a]
- Distribución en parche de las anormalidades [a,b]
- No predominio de alguna zona de fibrosis, con relativo respeto de los ángulos costofrénicos [a,b]

[a] ***Hallazgos más comunes.***

[b] ***Hallazgos que pueden ayudar en el diagnostico diferencial.***

Tabla 7. Características generales entre el grupo de neumonitis por hipersensibilidad (NH) y enfermedad colágeno vascular (ECV).

Variable	NH	ECV	P
Genero	n = 55	n = 15	
Mujer	45	15	< 0.07
Hombre	10	0	NS
Edad (Promedio ± DS)	51 ± 11.3	54 ± 11.3	NS
Índice de masa corporal (IMC)	27.3 ± 6.4	28.2 ± 4	NS
Hipocratismo digital			
Presente	31	11	NS
Ausente	24	4	NS

Tabla 8. Antecedentes exposicionales de los grupos de pacientes con neumonitis por hipersensibilidad (NH) y enfermedad colágeno vascular (ECV).

Antecedentes exposicionales	NH	ECV	P
Negativos	7	3	NS
Aves	48	10	NS
Polvos orgánicos	0	1	NS
Solventes	0	1	NS
Tabaquismo			
Negativo	32	11	NS
Positivo	17	3	NS
Pasivo	6	1	NS
Exposición biomasa			
Negativo	43	9	NS
Positivo	12	6	NS

Tabla 9. Antecedentes de enfermedades crónico degenerativas en los pacientes con neumonitis por hipersensibilidad (NH) y enfermedad colágeno vascular (ECV).

Antecedentes crónico – degenerativos	NH	ECV	P
Negativos	36	10	NS
Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2)	1	1	NS
Hipertensión arterial sistémica (HTAS)	15	3	NS
Neumopatías	0	1	NS
Enfermedad autoinmune	1	0	NS
DM 2 / HTAS	2	0	NS

Tabla 10. Evolución al momento actual de los paciente con neumonitis por hipersensibilidad (NH) y enfermedad colágeno vascular (ECV).

	NH	ECV	P
Evolución	**n = 44**	**n = 14**	
Mejoría/Estabilidad	**36**	**7**	**NS**
Progresión/Muerte	**8**	**7**	**0.018**

Tabla 11. Características funcionales basales de los pacientes con neumonitis por hipersensibilidad (NH) y enfermedad colágeno vasculares (ECV).

Parámetro	NH	ECV	P
Relación FEV_1/FVC	89 ± 13	94 ± 25	NS
FEV_1	54 ± 24	57 ± 21	NS
FVC	54 ± 25	53 ± 24	NS
RELACIÓN 25/75	70 ± 38	65 ± 29	NS
TLC	60 ± 17	66 ± 23	NS
VR (PLET)	70 ± 21	79 ± 26	NS
DLCO	57 ± 23	81 ± 34	0.015
PaO2	51 ± 10	54 ± 9	NS
Sat.O2	84 ± 8	85 ± 7	NS

Tabla12. Características ecocardiográficas basales en los pacientes con neumonitis por hipersensibilidad (NH) y enfermedad colágeno vascular (ECV).

Parámetro	NH	ECV	P
PSAP	42 ± 12	45 ± 15	NS
Cavidades Derechas	n = 39	n = 9	
Normales	21	5	NS
Cor pulmonale	18	4	NS
FEVI	74±12	72±6	NS

Tabla13. Características tomográficas en los pacientes con neumonitis por hipersensibilidad (NH) y enfermedad colágeno vascular (ECV).

	NH	ECV	P
Patrón	**n= 44**	**n = 9**	
Nódulos broncocéntricos	**5**	**0**	**NS**
Vidrio despulido	**17**	**3**	**NS**
Predominantemente fibrotico (NIU / UIP)	**9**	**4**	**NS**
Inflamación inespecífica (NINE / NSIP)	**14**	**2**	**NS**
Quistes	**n = 44**	**n = 9**	
No	**27**	**4**	**NS**
Si	**17**	**5**	**NS**
Atrapamiento aéreo	**n = 44**	**n = 9**	
No	**20**	**4**	**NS**
Si	**24**	**5**	**NS**
TCAR sugestiva de ECV	**n = 44**	**n = 9**	
No	**37**	**4**	**NS**
Si	**7**	**5**	**0.01**
% inflamación	**17±15**	**18±11**	**NS**
% fibrosis	**43±14**	**51±11**	**NS**

Tabla 14. Características inmuno – patológicas de los pacientes que desarrollaron enfermedad colágeno vascular (ECV).

No.	*Edad*	*FR*	*PCR*	*Ag.Av*	*Ag.Av.*	*ANA*	*ANCA*	*ANTI JO*	*ANTI LA*	*APCC*	*CEL. LBA*	*Mo.*	*PMN*	*LIN*	*EOS*	*BPCA*	*Dx. De Reumatología*
1	34	33.1	96.2	0.97	+	1.8	-	12.1	6.3	-	-	-	-	-	-	-	Artritis reumatoide
2	68	30.5	75.8	0.35	+	-	-	-	-	-	-	32	3	60	5	NH crónica	Artritis reumatoide
3	63	30.6	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	Compatible con NH crónica, a descartar proceso autoinmune. Areas de BOOP.	Indefinido.
4	44	31.2	279	0.39	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	Indefinido.
5	48	29.5	30	-	+	0.98	+	3.2	6.2	-	-	-	-	-	-	-	Indefinido.
6	54	34.1	590	0.76	+	0.47	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	Indefinido.
7	52	48.2	20	1.13	-	-	+	-	-	-	32.25	93	0	7	0	-	Pb. Lupus eritematoso sistémico
8	44	30.9	20	0.81	-	0.01	+	3.8	5.8	-	35.25	29	1	70	0	-	Indefinido.
9	42		35.4	0.53	+	0.74 2	-	-	-	-	30.25	25	1	73	0	-	Indefinido.
10	69	32.6	227	1.2	-	0.15 2	+	4.9	3	17.4	10.37	42	1	55	2	-	Artritis reumatoide
11	73		20	0.2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	Artritis reumatoide
12	50	30.3	-	-	-	-	+	-	-	-	16.5	38	4	57	1	-	Artritis reumatoide
13	63	31.8	20	0.17	+	0.22	+	18.1	11.1	-	-	34	2	64	0	NH vs NINE mixta	Indefinido.
14	61	29.8	3060	5.61	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	Indefinido.
15	51	32.6	99.9	0.55	+	0.34 5	-	-	-	-	-	66	1	31	2	NH crónica vs NINE fibrótica	Artritis reumatoide

Tabla 15. Comportamiento de la cohorte de pacientes con neumonitis por hipersensibilidad (NH) que desarrollaron enfermedad colágeno vascular (ECV).

Tiempo	NH	ECV	P
1 mes	1	0	NS
3 meses	2	1	NS
6 meses	19	0	NS
12 meses	11	5	NS
>12 meses	22	9	NS