



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS "ISMAEL
COSÍO VILLEGAS"

**"SIGNIFICANCIA CLÍNICA DE LOS ANTICUERPOS ANTINUCLEARES
POSITIVOS EN PACIENTES CON NEUMONITIS POR HIPERSENSIBILIDAD"**

TESIS DE POSGRADO PARA OBTENER EL TÍTULO DE LA ESPECIALIDAD DE
NEUMOLOGÍA

PRESENTA

DR. BONILLA CASTRO CARLOS

TUTOR DE TESIS

DRA. MAYRA EDITH MEJÍA ÁVILA

CO-TUTOR DE TESIS

DR. JOSÉ GUILLERMO CARRILLO RODRÍGUEZ



MÉXICO, D. F. AGOSTO 2010



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

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”

AGRADECIMIENTOS

A **TODOS LOS PACIENTES** QUE ME HAN PERMITIDO APRENDER DE ELLOS.

A **MIS TUTORES DE TESIS**, SIN SU AYUDA, ESTE TRABAJO NO HUBIERA SIDO POSIBLE.

A LA **GUARDIA A (VILLALUZ, ABURTO, MARCELA, ALDO, AMADO, ARTURO, CESAR, CASTAÑÓN, CHAMPET, CARLOS AGUIRRE, TERESA, SHIRLEY Y CEBALLOS)**, Y A LOS COMPAÑEROS: **GÓMEZ Y MATEOS**, POR HACER EL CAMINO MÁS FÁCIL Y HACERME CREER QUE LAS COSAS PUEDEN CAMBIAR.

A LA **UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MÉXICO** QUE ME CONCEDIO EL HONOR DE SER PARTE DE ELLA Y DARME UNA LICENCIATURA, UNA ESPECIALIDAD Y UNA SUBESPECIALIDAD.

AL **HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO**, POR HABERME FORMADO COMO MÉDICO Y PROPORCIONARME LAS HERRAMIENTAS PARA SEGUIR AVANZANDO.

DEDICATORIAS

A MI **FAMILIA**

A **NANCY**, LA MUJER QUE HA CAMBIADO MI VIDA

A TODOS LOS QUE HAN SIDO, SON Y SERAN **MÉDICOS RESIDENTES**

ÍNDICE

RESUMEN.....	1
INTRODUCCIÓN.....	3
JUSTIFICACIÓN.....	7
HIPÓTESIS.....	8
OBJETIVO.....	9
MATERIAL Y MÉTODOS.....	10
CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	13
RESULTADOS.....	14
DISCUSIÓN.....	18
CONCLUSIONES.....	23
REFERENCIAS.....	25
TABLAS Y FIGURAS.....	27

RESUMEN

INTRODUCCIÓN. La neumonitis por hipersensibilidad cuenta con una prevalencia hasta del 30% en las personas expuestas a polvos orgánicos. A diferencia de las neumopatías intersticiales idiopáticas en las cuales se han descrito la presencia de manifestaciones clínicas y de laboratorio sugestivas de autoinmunidad, dicho fenómeno no se ha estudiado en los pacientes con neumonitis por hipersensibilidad. Por lo que se desconoce el impacto que tiene la presencia de anticuerpos antinucleares a títulos altos en la neumonitis por hipersensibilidad.

OBJETIVO. Conocer si existen diferencias clínicas, de laboratorio y gabinete entre los pacientes con neumonitis por hipersensibilidad con anticuerpos antinucleares a títulos mayores a 1: 160 con respecto a los pacientes con neumonitis por hipersensibilidad con anticuerpos antinucleares a títulos menores o iguales a 1: 160.

MATERIAL Y MÉTODOS. Se realizó un estudio retrospectivo, observacional, descriptivo, mediante la revisión de los expedientes clínicos de los pacientes con diagnóstico de neumonitis por hipersensibilidad que contaran con determinación de anticuerpos antinucleares y se dividieron en dos grupos: aquellos con títulos menores o iguales a 1:160 y aquellos con títulos mayores de 1:160. Posteriormente se compararon las características demográficas, clínicas, de estudios de laboratorio, tomográficas, de función pulmonar, de lavado bronquioloalveolar y en los que fue posible se realizó seguimiento al año de diagnóstico de las pruebas de función respiratoria.

RESULTADOS. Se revisaron un total de 89 expedientes, de los cuales 51 contaban con determinación de anticuerpos antinucleares. Veinte pacientes (39.2%) contaban con títulos mayores de 1: 160. Los pacientes con títulos mayores de 1: 160 se encontraron con mayor hipoxemia al momento del diagnóstico, en comparación de los pacientes con títulos menores o iguales a 1:160 (47.1 ± 7.3 mmHg vs 54.4 ± 10.7 mmHg $p=.011$). Y una mayor presión arterial de oxígeno al año de seguimiento con el tratamiento con inmunosupresores (56.8 ± 6.6 mmHg vs 45.8 ± 6.7 mmHg $p=.017$). En el resto de las variables analizadas no se encontraron diferencias estadísticamente significativas.

CONCLUSIONES. Los pacientes con neumonitis por hipersensibilidad y anticuerpos antinucleares positivos a títulos altos presentan al momento del diagnóstico una mayor hipoxemia, con mejoría de la misma posterior al tratamiento inmunosupresor. Lo que sugiere un comportamiento clínico diferente a los pacientes con títulos antinucleares bajos.

INTRODUCCIÓN

Las neumopatías intersticiales son un grupo heterogéneo de enfermedades difusas del parénquima pulmonar, de tipo no neoplásico, caracterizadas por una combinación entre diferentes grados de inflamación y fibrosis, que afectan primordialmente el intersticio pulmonar asociados a la presencia de restricción pulmonar y alteración del intercambio gaseoso (hipoxemia).^{1,2}

Actualmente este tipo de patologías se encuentran clasificadas en cuatro grandes grupos: 1) Idiopáticas, 2) las de etiología conocida, que incluyen las secundarias a enfermedad colágeno vascular y exposicionales, 3) las granulomatosas de etiología no infecciosa y 4) otras.¹ Dentro del segundo grupo destaca la neumonitis por hipersensibilidad, la cual se define como una enfermedad pulmonar intersticial granulomatosa causada por la inhalación de diversas partículas orgánicas antigénicas. (**Tabla 1**)^{3,4}. Cuya prevalencia varía según el tipo de población estudiada, reportándose en cuidadores de palomas entre el 8 y 30 % y en granjeros entre 0.5 y 5%.⁵

Tradicionalmente la presentación clínica de la neumonitis por hipersensibilidad se ha clasificado en aguda, subaguda y crónica. Siendo la frecuencia e intensidad de la exposición al antígeno lo que determina los diferentes tipos de presentación. El diagnóstico de esta patología es complicado ya que las manifestaciones clínicas no son específicas y los patrones radiográficos e histopatológicos pueden simular otras enfermedades. Por lo anterior se ha

creado un modelo de predicción en base a características epidemiológicas, clínicas y de laboratorio (**tabla 2**).⁶

A diferencia de las neumopatías intersticiales idiopáticas en las cuales se han descrito la presencia de manifestaciones clínicas y de laboratorio sugestivas de autoinmunidad, como es el caso de la fibrosis pulmonar idiopática, que con cierta frecuencia se considera un hallazgo común la presencia de anticuerpos antinucleares y factor reumatoide a títulos bajos como alteraciones séricas pero sin completar los criterios para una enfermedad reumatológica específica. La contraparte a lo previamente mencionado esta representada por la neumonía intersticial no específica que representa una forma de manifestación pulmonar frecuentemente hallada en las enfermedades colágeno vasculares incluso cuando no hay cuadro sistémico asociado y aun cuando los marcadores de autoinmunidad sean negativos. Pero hasta el momento no se ha considerado dentro de este comportamiento a la neumonitis por hipersensibilidad como una de las enfermedades intersticiales pulmonares relacionadas a este fenómeno.^{7,8}

Sin embargo la relevancia de dichas manifestaciones de autoinmunidad respecto a la evolución y pronóstico de las enfermedades intersticiales es actualmente controvertida, ya que según lo publicado por Kinder y cols. los pacientes que expresaban características de autoinmunidad no presentaban diferencias en las pruebas de función pulmonar (porcentaje del predicho de capacidad vital forzada, difusión de monóxido de carbono y capacidad pulmonar total) con respecto a los pacientes que no las tenían. Encontrando únicamente diferencias significativas con respecto a un mayor porcentaje de vidrio despolido

en la tomografía de alta resolución de tórax en los pacientes con estigmas de autoinmunidad con respecto a los pacientes que no presentaban dichos estigmas (OR 49 IC 95% 10-261 $p < 0.0001$). Otros hallazgos de estos investigadores fueron que las manifestaciones de autoinmunidad frecuentes fueron las artralgiyas y la presencia de anticuerpos antinucleares, ambos presentándose en el 64% de los casos. Un punto débil de este estudio es que únicamente se evaluaron las características basales de los pacientes sin tener un seguimiento de los mismos, por lo tanto se desconoce el impacto de las manifestaciones de autoinmunidad a largo plazo.⁷

Otro estudio que explora la importancia de la presencia de características de autoinmunidad es el realizado por Nozu y cols, quienes compararon las características clínicas de los pacientes con diagnóstico de fibrosis pulmonar idiopática con y sin anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo (ANCA). No encontrando diferencias estadísticamente significativas con respecto a sintomatología, pruebas de función pulmonar, patrones tomográficos y sobrevida. Sin embargo un hallazgo importante fue que al dividir a los pacientes con títulos bajos (< 50 UE) de ANCA de aquellos con títulos altos (> 50 UE), los primeros presentaban una mayor sobrevida ($p = 0.048$) y existía una tendencia a tener una mejor sobrevida que los paciente con ANCA negativos ($p = 0.0720$).⁸

Como se menciona anteriormente los anticuerpos antinucleares son los marcadores séricos de autoinmunidad más frecuentes, no solo en las neumopatías intersticiales idiopáticas, sino también en la población general.^{9, 10} Presentándose hasta en el 31.7% de sujetos sanos a una dilución de 1: 40, sin

embargo a mayores diluciones el porcentaje de sujetos sanos disminuye de forma considerable, considerando actualmente diluciones de 1:160 o mayores clínicamente significativas, ya que excluye al 95% de la población sana.¹⁰

Como se señaló en párrafos previos el valor de manifestaciones de autoinmunidad en pacientes con neumonitis por hipersensibilidad se encuentra sin explorar, en datos no publicados hasta al momento por Carrasco y col.¹¹ se observó que los casos catalogados como neumonitis por hipersensibilidad a través de criterios específicos (**tabla 2**) en su evaluación inicial presentaron al seguimiento una enfermedad colágeno vascular hasta varios años después de su diagnóstico. Sin embargo muchos de estos casos no contaban con marcadores de autoinmunidad desde al inicio de su estudio pulmonar, por lo que se desconoce si la presencia de autoanticuerpos, específicamente anticuerpos antinucleares, tiene alguna relevancia con respecto a la evolución, el pronóstico y respuesta al tratamiento de estos pacientes.

JUSTIFICACIÓN

No hay reporte en la literatura con respecto a la importancia de la presencia de autoanticuerpos (anticuerpos antinucleares) en la neumonitis por hipersensibilidad, desconociendo si su presencia tiene repercusión en cuanto al cuadro clínico, pruebas de función pulmonar, hallazgos tomográficos, respuesta al tratamiento y evolución, por lo cual se decidió realizar el presente trabajo.

HIPÓTESIS

Los pacientes con diagnóstico de neumonitis por hipersensibilidad que cuentan con títulos de anticuerpos antinucleares positivos a una titulación mayor a 1: 160, no presentan diferencias en el cuadro clínico, laboratorio y gabinete, con respecto a los pacientes con neumonitis por hipersensibilidad con anticuerpos antinucleares a títulos menores o iguales a 1: 160.

OBJETIVO

Conocer si existen diferencias clínicas, de laboratorio y gabinete entre los pacientes con neumonitis por hipersensibilidad con anticuerpos antinucleares a títulos mayores a 1: 160 con respecto a los pacientes con neumonitis por hipersensibilidad con anticuerpos antinucleares a títulos menores o iguales a 1: 160.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo, observacional, descriptivo en el servicio clínico de enfermedades intersticiales del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias “Ismael Cosío Villegas”.

Se efectuó la revisión de los expedientes clínicos de los pacientes que contaban con diagnóstico de neumonitis por hipersensibilidad, en el periodo comprendido de enero del 2005 a diciembre del 2009, dicho diagnóstico se realizó por consenso del grupo de expertos del servicio clínico de enfermedades intersticiales, en base al modelo de predicción clínica publicado por Lacasse y cols en el 2003. (**Tabla 2**)⁶ Que tuvieran determinación sérica de anticuerpos antinucleares, por el método de inmunofluorescencia, los cuales se solicitaron a consideración del médico tratante, durante el lapso de evaluación diagnóstica inicial del paciente y que no se concluyera el diagnóstico de una enfermedad reumatológica en base a los criterios del Colegio Americano de Reumatología (ACR), al momento del diagnóstico o durante su seguimiento.

Excluyéndose a aquellos pacientes con diagnóstico de neumonitis por hipersensibilidad que no contaran con determinación sérica de anticuerpos antinucleares, así como aquellos pacientes que ingresaron con enfermedad colágeno vascular conocida con afección pulmonar.

Se revisaron en total 89 expedientes del archivo clínico, excluyéndose 38 casos debido a que no contaban con determinación sérica de anticuerpos antinucleares.

Los pacientes a quienes se realizó la determinación de anticuerpos antinucleares se dividieron en dos grupos:

1) Pacientes con títulos menores o iguales de 1: 160 (negativos) y 2) Pacientes con títulos mayores de 1: 160 (positivos). (**Figura. 1**)

Entre estos dos grupos se compararon las siguientes características:

1. **Características demográficas:** Edad, género, tabaquismo, historia de exposición a antígenos relacionados con el desarrollo de neumonitis por hipersensibilidad (aves) y presencia de co-morbilidades.
2. **Cuadro clínico:** Tiempo de evolución, síntomas respiratorios y presencia de síntomas reumatológicos (artralgias, fenómeno de Raynaud y síndrome seco)
3. **Estudios de laboratorio:** Biometría hemática, reactantes de fase aguda (velocidad de sedimentación globular y proteína C reactiva), niveles séricos de C3, C4, creatinina, fosfoquinasa, deshidrogenasa láctica, creatinina, presencia de anticuerpos contra antígeno aviario y su densidad óptica.
4. **Anticuerpos antinucleares:** Localización celular de tinción (nuclear, nucleolar y citoplasmático) y patrón de tinción (homogéneo, moteado fino y moteado grueso).

5. **Pruebas de función respiratoria:** Porcentaje de predicho de capacidad vital forzada, porcentaje de predicho de difusión de monóxido de carbono, presión arterial de oxígeno al aire ambiente, saturación de oxígeno por oximetría de pulso en reposo y ejercicio.
6. **Lavado bronquioloalveolar:** Conteo celular diferencial.
7. **Presión sistólica de la arteria pulmonar:** Calculada a partir de la realización de ecocardiograma transtóraco.
8. **Características tomográficas:** Se calculo la severidad de fibrosis y de inflamación observada en tomografía de alta resolución de tórax en base a la escala de Kazerooni ¹², (**Tabla 3**) validada para este propósito. Así como la presencia de mosaico, afección esofágica, pleural y quistes.
9. **Seguimiento de pruebas de funcionamiento respiratorio:** Cuando existían los datos en el expediente clínico se registraron y compararon el porcentaje del predicho capacidad vital forzada, difusión de monóxido de carbono y presión arterial de oxígeno.
10. **Análisis estadístico:** Se realizo una base de datos en el programa SPSS versión 16.0 y se realizaron los siguientes análisis estadísticos: para las variables categóricas, se compararon con la prueba de X^2 , las variables continuas se expresaron en medias y desviación estándar (DS), como medida de tendencia central; para las correlaciones se utilizo la correlación de Pearson.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Debido a la naturaleza descriptiva del estudio y la ausencia de alguna intervención hacia los pacientes, no se requirió la realización de consentimiento informado, ya que la revisión de los expedientes clínicos no implica riesgos para los pacientes ni modifica el tratamiento actual de los mismos.

El estudio fue aprobado previo a su realización por el comité de bioética del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias “Ismael Cosío Villegas” con numero de protocolo C22-10.

RESULTADOS

Durante el periodo estudiado se encontraron 51 pacientes con diagnóstico de neumonitis por hipersensibilidad y determinación de anticuerpos antinucleares. De los cuales 20 pacientes (39.2%) tuvieron titulación de anticuerpos antinucleares mayor de 1: 160, el resto, 31 pacientes (60.7%), la titulación de anticuerpos antinucleares fue menor o igual a 1: 160.

La media de edad de los pacientes con títulos positivos fue de 55 ± 11.3 años y de los pacientes con títulos negativos fue de 50 ± 13.2 años, sin diferencia estadísticamente significativa. Trece (65%) de los pacientes con títulos positivos fueron mujeres, con una relación 2:1 con respecto a los hombres, en comparación del 48.4% en el grupo de títulos negativos, sin significancia estadística.

Tampoco se encontraron diferencias entre los grupos con respecto al tiempo de evolución de la sintomatología, prevalencia de tabaquismo ni en la exposición a aves.

En cuanto a las co-morbilidades las más frecuentes fueron en ambos grupos la Diabetes Mellitus tipo 2 y la Hipertensión Arterial Sistémica. Sin diferencias entre los dos grupos.

El cien por ciento de la población presentaba al momento de la evaluación inicial disnea y tos, un solo paciente de la muestra del grupo de títulos negativos presentó hemoptisis. La manifestación reumatológica más frecuente fueron las artralgias sin diferencias significativas entre los grupos. (**Tabla 4**)

Con respecto a los estudios de laboratorio, no se observaron diferencias estadísticamente significativas con respecto a los niveles de hemoglobina, leucocitos, presencia de anticuerpos contra antígeno aviario, creatinin fosfocinasa, deshidrogenasa láctica, creatinina, complemento (C3, C4) y los reactantes de fase aguda. (**Tabla 5**)

En relación con la localización y patrón de tinción de los anticuerpos antinucleares, no se encontraron diferencias significativas entre aquellos con títulos bajos con respecto a los que tenían títulos altos. En cuanto al patrón de tinción, cuatro pacientes no contaban con dicho resultado en el expediente clínico, tres del grupo con títulos menores o iguales de 1: 160 y uno del grupo de títulos mayores a 1: 160. (**Tabla 6 y 7**)

Posterior a esto conjuntamos tanto la localización como el patrón de tinción encontrando que la mayoría (63%) de los pacientes, con títulos mayores tenían un patrón de tinción moteado fino. (**Tabla 8, Figura. 2**)

En las pruebas de función respiratoria, se encontró una presión arterial de oxígeno menor en los pacientes con títulos elevados de anticuerpos antinucleares en comparación de los paciente con títulos a diluciones menores o iguales de 1:160, siendo esto estadísticamente significativo (47.1 ± 7.3 mmHg vs 54.4 ± 10.7 mmHg $p=.011$). En el resto de las pruebas de función respiratoria y en la cuenta diferencial del lavado bronquioloalveolar no se encontraron diferencias significativas entre los grupos. (**Tabla 9, Figura. 3**)

Tampoco se encontró diferencias significativas en cuanto a la presión sistólica de la arterial pulmonar calculada por medio de ecocardiograma transtorácico.

Teniendo en cuenta lo anterior se realizó una correlación de Pearson entre la presión arterial de oxígeno y la titulación de anticuerpos antinucleares, encontrándose una relación inversamente proporcional entre estas dos variables con una $p = .016$. (**Figura. 4**).

La evaluación tomográfica solo se pudo realizar en 13 casos de los pacientes con títulos bajos y en 5 casos de los pacientes con títulos mayores de 1:160. No se encontraron diferencias entre los índices de fibrosis, inflamación, imagen en mosaico, afección esofágica, afección pleural y presencia de quistes. (**Tabla 10**)

Finalmente se tuvo seguimiento al año con respecto a la capacidad vital forzada en 15 y 8 pacientes con títulos bajos y altos respectivamente. Encontrándose mejoría de la capacidad vital forzada en aquellos con títulos mayores de 1: 160, no estadísticamente significativa, pero si con tendencia ($p = .058$). Así mismo el número de pacientes que contaban con seguimiento de la presión arterial de oxígeno al año de seguimiento fueron 6 en cada grupo, observándose una clara mejoría en los pacientes con títulos mayores de 1: 160 de anticuerpos antinucleares con un valor de $p = 0.17$ (**Tabla 11, Figura. 5**). Teniendo una delta de la presión arterial de oxígeno mayor el grupo de pacientes con títulos

altos de anticuerpos antinucleares. (ΔPaO_2 pacientes con títulos >1:160 de 9.13 mmHg versus títulos < 1:160 de -0.33 mmHg $p = 0.172$). (**Tabla 11, Figura 6**).

Al realizar un análisis pareado de la presión arterial de oxígeno de los pacientes con seguimiento al año, se observa una clara tendencia hacia el deterioro en los pacientes con títulos de anticuerpos antinucleares menores o iguales a 1:160 a diferencia de los pacientes con títulos altos de anticuerpos antinucleares, en dicho grupo se observa una mejoría de la oxemia al año de seguimiento. (**Tabla 12, Figura 7**).

DISCUSIÓN

En nuestro estudio encontramos que la edad media (52.7 años) de presentación de los pacientes con neumonitis por hipersensibilidad es similar a la reportada por Churg y cols ¹³, quienes reportan en su serie de casos una media de 54 años. Siendo ligeramente más afectadas las mujeres que los hombres, ya que el 54.9% (28 pacientes) de la muestra corresponden al sexo femenino, probablemente esto es secundario a la mayor exposición antigénica que tienen las mujeres en nuestro medio, tanto por cuestiones laborales como no laborales. ¹⁴

La prevalencia de tabaquismo en nuestra población fue de 17.6%, mayor que la reportada en la literatura, ya que la prevalencia de tabaquismo en los pacientes con neumonitis por hipersensibilidad mencionada en otros estudios es entre el 5 y 10% ¹⁴. Sin tener por el momento alguna explicación para este fenómeno. ¹⁵

Como era de esperarse, teniendo en cuenta la definición del grupo de estudio de la neumonitis por hipersensibilidad ¹⁶, no fue posible distinguir entre los pacientes con títulos bajos y altos de anticuerpos antinucleares, en base a los síntomas respiratorios.

Teniendo en cuenta el estudio publicado por Kinder y cols. en otro tipo de enfermedad intersticial pulmonar (Neumonía Intersticial No Especifica), quienes reportaron como manifestaciones clínicas de autoinmunidad: artralgias, fenómeno de Raynaud y síndrome seco, como las tres más frecuentes, nosotros decidimos analizar las mismas características de enfermedad sistémica, sin encontrar

diferencias estadísticamente significativas en la prevalencia de dichos síntomas entre los pacientes con títulos altos de anticuerpos antinucleares versus los paciente con anticuerpos con diluciones menores o iguales de 1: 160.⁷

Con respecto a los hallazgos de laboratorio, nuestros resultados concuerdan con los publicados por Nozu y cols, no encontrando diferencias significativas entre aquellos pacientes con títulos bajos de anticuerpos antinucleares y aquellos con títulos arriba de 1: 160.⁸

En relación a imagen de tórax a través de la tomografía computada de alta resolución, nuevamente a diferencia de lo publicado por Kinder y cols, nosotros no encontramos diferencias entre los grupos estudiados con respecto a los índices tomográficos de inflamación y fibrosis, ni en el porcentaje de afección esofágica o pleural.⁷ Sin embargo en este punto no podemos ser concluyentes, ya que el número de tomografías que se pudieron revisar fueron únicamente 13 del grupo con títulos menores o iguales de 1: 160 y 5 del grupo con títulos altos.

En cuanto a la localización y patrón de tinción de los anticuerpos antinucleares observamos que el 63% de los pacientes con títulos mayores de 1: 160 tienen un patrón moteado fino, independiente de su localización (nuclear / nucleolar) y ninguno tiene una localización citoplasmática, sin embargo desconocemos la relevancia de dicho hallazgo, ya que si bien se han descrito patrones de tinción y localización característicos de ciertas enfermedades autoinmunes, en la población general, en el contexto de la neumonitis por

hipersensibilidad no se ha descrito hasta el momento, algún comportamiento en particular de manifestaciones de autoinmunidad.⁹

El resultado más importante de nuestro estudio es que los pacientes que cuenta con anticuerpos antinucleares a títulos mas altos, presentan al momento del diagnostico una menor presión arterial de oxígeno, lo cual es estadísticamente significativo, sin tener otras diferencias en el resto de las pruebas de función respiratoria. Este resultado difiere de lo ya publicado con Kinder y Nozu.^{7,8} Nosotros atribuimos dicha manifestación a que probablemente los pacientes neumonitis por hipersensibilidad, con títulos mayores de 1: 160 se encuentran con un mayor proceso inflamatorio, si bien es cierto que no lo podemos demostrar con los resultados de nuestro estudio, ya que no existieron diferencias en los reactantes de fase aguda ni el puntaje de inflamación en la TCAR, entre los grupos, esto puede ser mediado por citocinas proinflamatorias, como la interleucina 1, 8, 12 y el factor de necrosis alfa, cuya expresión se encuentra aumentada en los pacientes con neumonitis por hipersensibilidad, tanto a nivel sérico como en el lavado bronquioloalveolar.¹⁶ Dichas mediciones no fueron parte del diseño de nuestro estudio, por lo que se podría realizar en estudios posteriores.

Otra forma de confirmar esta hipótesis, seria en base a la realización de biopsia pulmonar, para con ello determinar el porcentaje de inflamación ya que como ya se ha reportado en la literatura, los pacientes con diagnostico de neumonitis por hipersensibilidad pueden contar con patrones histopatológicos compatibles con neumonía tipo usual o neumonía intersticial no especifica.¹³

Nosotros por el momento no contamos con dicha información, ya que nuestros pacientes cumplían con los criterios diagnósticos de neumonitis por hipersensibilidad según el modelo de predicción publicado por Lacasse y cols, por lo que no se realizó estudio histopatológico.⁶

Otro punto que apoya nuestra teoría es la mejoría que presentan estos pacientes al año de seguimiento, posterior al tratamiento inmunosupresor con esteroides sistémicos, con respecto a los pacientes con títulos bajos de anticuerpos antinucleares, ya que existe un incremento de la oxemia, estadísticamente significativa entre los grupos. Así como una tendencia a la mejoría en la capacidad funcional residual. Por lo que tentativamente estos pacientes se podrían beneficiar de un tratamiento inmunosupresor más intenso. Un punto débil de nuestro estudio es que solamente se obtuvo el seguimiento al año en 6 pacientes de cada grupo.

Ahora bien, consideramos que la traducción clínica de la presencia de anticuerpos antinucleares a títulos altos en los pacientes con neumonitis por hipersensibilidad tiene tres posibles vertientes:

1. Subgrupo de pacientes con neumonitis por hipersensibilidad, con elevación de autoanticuerpos como manifestación de inflamación sistémica, propia de la enfermedad.
2. Manifestación monorgánica de una enfermedad colágeno vascular (enfermedad indiferenciada del tejido conectivo)

3. Manifestación inicial de una enfermedad colágeno vascular, que completara criterios de dicha enfermedad según criterios del Colegio Americano de Reumatología (ACR), con el paso del tiempo.

Teniendo en cuenta, todo lo ya mencionado, se abre la interrogante, acerca de cual de las tres posibles vertientes ya comentadas es la correcta. Para responder dicho cuestionamiento se requieren más estudios enfocados a esta cuestión.

CONCLUSIONES

1. Hasta el 39.2% de los pacientes con neumonitis por hipersensibilidad cuenta con títulos de anticuerpos antinucleares mayores de 1:160, a diferencia del 3.3% de la población adulta sana.
2. Los pacientes con neumonitis por hipersensibilidad con anticuerpos antinucleares a títulos mayores de 1: 160 presentan al momento del diagnóstico una menor presión arterial de oxígeno, en comparación, de los pacientes con neumonitis por hipersensibilidad con diluciones de anticuerpos antinucleares menores o iguales a 1: 160.
3. Los pacientes con neumonitis por hipersensibilidad con títulos altos de anticuerpos antinucleares, presentan al año de seguimiento mejoría en cuanto a la presión arterial de oxígeno, en comparación de los pacientes con títulos bajos.
4. No existen características clínicas, de laboratorio o de gabinete al momento del diagnóstico, que permitan distinguir a los pacientes con neumonitis por hipersensibilidad con títulos altos de anticuerpos antinucleares de aquellos con títulos menores o igual a 1: 160. Por lo que recomendamos la realización de dicho estudio como parte del protocolo de estudio de estos pacientes.
5. Los pacientes con diagnóstico de neumonitis por hipersensibilidad con títulos de anticuerpos antinucleares por arriba de 1: 160, requieren la realización de biopsia pulmonar como parte de su protocolo de estudio.

Ya que aunque cumplan criterios específicos de la enfermedad el comportamiento es diferente.

- 6.** Los pacientes con diagnóstico de neumonitis por hipersensibilidad con títulos de anticuerpos antinucleares altos, requieren seguimiento a largo plazo para determinar el impacto de dichos anticuerpos, en cuanto a su evolución clínica y pronóstico.

REFERENCIAS

1. American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus. Classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 277-304.
2. Tzelepis GE, Tova SP, Moutsopoulos. Occult connective tissue diseases mimicking idiopathic interstitial pneumonias. *Eur Respir J* 2008; 11-20.
3. Selman M. Hypersensitivity pneumonitis: a multifaceted deceiving disorder. *Clin Chest Med* 2004; 25: 531-547.
4. Silva CIS, Churg A, Müller. Hypersensitivity pneumonitis: Spectrum of high-resolution CT and pathologic findings. *AJR* 2007; 188: 334-344.
5. Enelow RI. Hypersensitivity pneumonitis. In Fishman's pulmonary diseases and disorders. *Mc Graw-Hill*. 2008: 1161-1172.
6. Lacasse Y, Selman M, Costabel U, Dalphin JC, Ando M, et al. Clinical diagnosis of hypersensitivity pneumonitis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 952-958.
7. Kinder BW, Collard HR, Koth L, Daikh DI, Wolters PJ. Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia. Lung manifestation of undifferentiated connective tissue disease? *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 691-697.
8. Nozu T, Kondo M, Suzuki K, Tamaoki J, Nagai A. A comparison of the clinical features of ANCA-positive and ANCA-negative idiopathic pulmonary fibrosis patients. *Respiration* 2009; 77: 407-415.
9. Satoh M, Vázquez-Del Mercado M, Chan EKL. Clinical interpretation of antinuclear antibody test in systemic rheumatic diseases. *Mod Rheumatol* 2009; 19: 219-228.
10. Tan EM, Feltkamp TE, Somlen JS, Butcher B, Dawkins R, et al. Range of antinuclear antibodies in "healthy" individuals. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 1601-11.
11. Carrasco A. (2009). *Presentación de enfermedades colágeno-vasculares en pacientes diagnosticados con neumonitis por hipersensibilidad*. (Tesis de especialidad – Universidad Nacional Autónoma de México).

12. Kazerooni EA, Martínez FJ, Flint A, Jamadar DA, Gross BH, 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.
13. Churg A, Muller NL, Flint J, Wright JL. Chronic hypersensitivity pneumonitis. *Am J Surg Pathol* 2006; 30: 201-208.
14. 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.
15. Mohr LC. Hypersensitivity pneumonitis. *Curr Opin Pulm Med* 2004; 10: 401-411.
16. Girard M, Lacasse Y, Cormier Y. Hypersensitivity pneumonitis. *Allergy* 2009; 64: 322-334.

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	<i>Mycropolyspora faeni</i> , <i>Termoactinomices vulgaris</i>	Heno enmohecido, abono.
Pulmón de los cuidadores de aves	Proteínas aviarias	Excretas y plumas de palomas, pichones, pericos.
Bagazosis	<i>Termoactinomices sacchari</i> , <i>Mycropolyspora faeni</i>	Caña de azúcar enmohecida
Pulmón de los descortezadores del arce	<i>Cryptostoma corticale</i>	Corteza de arce enmohecida
Pulmón de los recogedores de hongos	<i>Mycropolyspora faeni</i> , <i>Termoactinomices vulgaris</i> , <i>Termoactinomices viridis</i>	Estiércol de hongos.
Neumonitis por el uso de ventiladores y nebulizadores	<i>Termoactinomices vulgaris</i> , <i>Termoactinomices candidus</i> , <i>Micropolyspora faeni</i> , varios hongos, amibas	Polvo de equipo de aire acondicionado, hornos de calderas, nebulizadores, humidificadores.
Sequeiosis	<i>Pullularia pullulans</i>	Polvo de pinos
Pulmón de los lavadores de quesos	<i>Penicillium caseii</i>	Partículas de queso enmohecidas
NH del verano en población japonesa	<i>Trichosporon cutaneum</i>	Mohos en los hogares en época de verano
Pulmón de los trabajadores de la malta y cebada	<i>Aspergillus clavatus</i>	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	<i>Pseudomonas fluorescens</i> , <i>Aspergillus niger</i> , <i>Staphylococcus capitis</i> , <i>Rodococo sp</i>	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	<i>Mycobacterium avium</i>	Tuberías contaminadas en baños

TABLA 2. Probabilidad de tener neumonitis por hipersensibilidad ¹

EXPOSICIÓN A ANTÍGENO CONOCIDO	SÍNTOMAS RECURRENTES	SÍNTOMAS A LAS 4-8 HRS DESPUÉS DE LA EXPOSICIÓN	PERDIDA DE PESO	ESTERTORES %			
				+		-	
				PRECIPITINAS SÉRICAS	PRECIPITINAS SÉRICAS	PRECIPITINAS SÉRICAS	PRECIPITINAS SÉRICAS
				+	-	+	-
+	+	+	+	98	92	93	72
+	+	+	-	97	85	87	56
+	+	-	+	90	62	66	27
+	+	-	-	81	45	49	15
+	-	+	+	95	78	81	44
+	-	+	-	90	64	68	28
+	-	-	+	73	33	37	10
+	-	-	-	57	20	22	5
-	+	+	+	62	23	26	6
-	+	+	-	45	13	15	3
-	+	-	+	18	4	5	1
-	+	-	-	10	2	2	0
-	-	+	+	33	8	10	2
-	-	+	-	20	4	5	1
-	-	-	+	6	1	1	0
-	-	-	-	3	1	1	0

¹ Todas las variables son dicotómicas: Ausente (-), presente (+).

Tabla 3. Sistema de puntaje a través de TCAR para valorar grado de fibrosis e inflamación pulmonar.

PUNTAJE	CARACTERÍSTICAS
INFLAMACIÓN	
0	Sin vidrio despulido
1	Vidrio despulido < 5% del lóbulo
2	Vidrio despulido que abarca entre el 5 – < 25% del lóbulo
3	Vidrio despulido que abarca entre el 25 al 49% del lóbulo
4	Vidrio despulido que abarca entre el 50 al 75% del lóbulo
5	Vidrio despulido que abarca > 75% del lóbulo
FIBROSIS	
0	Sin fibrosis
1	Engrosamiento de los septos interlobulillares; sin panalización
2	Panalización (con o sin engrosamiento septal) que abarca < 25% del lóbulo
3	Panalización (con o sin engrosamiento septal) que abarca entre el 25 al 49% del lóbulo
4	Panalización (con o sin engrosamiento septal) que abarca entre el 50 al 75% del lóbulo
5	Panalización (con o sin engrosamiento septal) que abarca > 75% del lóbulo

Tabla 4. Características clínicas y demográficas.

VARIABLE	NH CON DETERMINACION ANAs MEDIA (DS) n= 51	NH CON ANAs ≤ 1:160 MEDIA (DS) n= 31	NH CON ANAs >1: 160 MEDIA (DS) n= 20	p
EDAD (AÑOS)	52.7 (± 12.5)	50.8 (± 13.2)	55.6 (± 11.1)	NS
MUJERES (%)	28 (54.9)	15 (48.4)	13 (65.0)	NS
TIEMPO DE EVOLUCIÓN (MESES)	24.9 (± 19.1)	26.1 (± 20.9)	23.1 (± 16.3)	NS
TABAQUISMO (%)	9 (6.2)	5 (16.1)	4 (20.0)	NS
EXPOSICIÓN A AVES (%)	36 (70.6)	25 (80.6)	11 (55.0)	NS
COMORBILIDADES				
DIABETES (%)	6 (11.8)	4 (12.9)	2 (10)	NS
HIPERTENSIÓN (%)	9 (17.6)	7 (22.6)	2 (10)	NS
OTRAS (%)	2 (4)	1 (3.2)	1 (5.0)	NS
DISNEA (%)	51 (100)	31 (100)	20 (100)	NS
TOS (%)	51 (100)	31 (100)	20 (100)	NS
HEMOPTISIS (%)	1 (2.0)	1 (3.2)	0	NS
HIPOCRATISMO (%)	19 (37.3)	12 (38.7)	7 (35.0)	NS
ARTRALGIAS (%)	6 (11.7)	3 (10.0)	3 (15.5)	NS
SINDROME SECO (%)	3 (5.9)	2 (6.5)	1 (5.0)	NS
RAYNAUD (%)	1 (2.0)	0	1 (5.0)	NS

Tabla 5. Hallazgos de laboratorio.

VARIABLE	NH CON ANAs ≤ 1:160 MEDIA (DS)	NH CON ANAs >1: 160 MEDIA (DS)	p
HEMOGLOBINA gr/dL	16.4 (± 2.1) n=31	15.9 (± 1.7) n=20	NS
LEUCOCITOS 10³ /mm³	8651 (± 3132) n=31	7710 (± 2942) n=20	NS
VSG	12 (± 14.1) n=2	32 (± 18.4) n=5	NS
PCR	0.65 (± 0.57) n=27	0.69 (±0.53) n=17	NS
ANTIGENO AVIARIO DENSIDAD OPTICA	0.74 (± 0.75) n=25	0.70 (±0.73) n= 19	NS
C3	118.9 (± 30.8) n= 28	118.1 (± 34.5) n=15	NS
C4	27.1 (± 29.0) n=28	19.4 (± 8.3) n=15	NS
CPK UI/L	59.5 (± 32.2) n= 29	75.0 (± 64.8) n=19	NS
DHL UI/L	460.5 (± 110.0) n=29	447.0 (± 130.4) n=19	NS
CREATININA mg/dL	0.71 (± 0.17) n=23	0.84 (± 0.24) n=11	NS

Tabla 6. Patrón de localización de anticuerpos antinucleares (ANAs).

LOCALIZACIÓN ANAs	NH CON ANAs \leq 1:160 (%) n= 31	NH CON ANAs $>$1: 160 (%) n= 20	p
NUCLEAR	9 (29.0)	7 (35.0)	NS
NUCLEOLAR	13 (42.0)	12 (60.0)	NS
CITOPLASMÁTICO	9 (29.0)	1 (5.0)	NS

Tabla 7. Patrón de tinción de anticuerpos antinucleares (ANAs).

TINCIÓN ANAs	NH CON ANAs \leq 1:160 (%) n= 28	NH CON ANAs $>$1: 160 (%) n= 19	p
HOMOGENÉO	7 (25.0)	4 (21.1)	NS
MOTEADO FINO	7 (25.0)	12 (63.2)	NS
MOTEADO GRUESO	14 (50.0)	3 (15.8)	NS

Tabla 8. Distribución de localización y patrón de tinción combinados.

	NH CON ANAs ≤ 1:160 (%) n= 28	NH CON ANAs >1: 160 (%) n= 19
NUCLEAR HOMOGENÉO	1 (3.5%)	1 (5.2%)
NUCLEAR MOTEADO FINO	1 (3.5%)	6 (31.5%)
NUCLEAR MOTEADO GRUESO	6 (21.4%)	0 (0%)
NUCLEOLAR HOMOGENÉO	6 (21.4%)	3 (15.7%)
NUCLEOLAR MOTEADO FINO	3 (10.7%)	6 (31.5%)
NUCLEOLAR MOTEADO GRUESO	4 (14.2%)	3 (15.7%)
CITOPLASMÁTICO HOMOGENÉO	0 (0%)	0 (0%)
CITOPLASMÁTICO MOTEADO FINO	3 (10.7%)	0 (0%)
CITOPLASMÁTICO MOTEADO GRUESO	4 (14.2%)	0 (0%)

Tabla 9. Función cardiopulmonar basal.

VARIABLE	NH CON ANAs ≤ 1:160 MEDIA (DS) n= 31	NH CON ANAs >1: 160 MEDIA (DS) n= 20	P
CVF % PRED	54.9 (± 13.4)	56.5 (± 18.6)	NS
DLCO % PRED	37.4 (± 17.0) n=20	40.7 (± 22.3) n=13	NS
PaO₂ mmHg	54.4 (± 10.7)	47.1 (± 7.3)	.011
SAT O₂ REPOSO %	89.2 (± 4.5) n=18	88.4 (± 3.5) n=11	NS
SAT O₂ EJERCICIO %	76.1 (± 6.7) n=17	77.9 (± 5.5) n=11	NS
LBA	n=26	n=14	
MACROFAGOS %	69.5 (± 110.6)	52.0 (± 20.7)	NS
LINFOCITOS %	47.8 (± 23.5)	45.5 (± 21.3)	NS
NEUTROFILOS %	1.8 (± 2.4)	1.2 (± 1.7)	NS
EOSINOFILOS %	1.6 (± 1.91)	1.1 (± 1.2)	NS
PSAP mmHg	47.6 (± 20.8) n=23	41.8 (± 18.1) n=10	NS

Tabla 10. Características tomográficas.

VARIABLE	NH CON ANAs ≤ 1:160 MEDIA (DS) n= 13	NH CON ANAs >1: 160 MEDIA (DS) n= 5	p
PORCENTAJE DE FIBROSIS	0.680 (± 0.733)	1.108 (± 0.638)	NS
PORCENTAJE DE INFLAMACIÓN	3.004 (± 0.831)	2.853 (± 0.805)	NS
MOSAICO %	69.2	40.0	NS
AFECCIÓN ESOFÁGICA %	46.2	40.0	NS
AFECCIÓN PLEURAL %	53.8	0.0	NS
QUISTES %	15.4	40.0	NS

Tabla 11. Pruebas de función pulmonar al año de seguimiento

VARIABLE	NH CON ANAS ≤ 1:160 MEDIA (DS)	NH CON ANAS >1:160 MEDIA (DS)	p
CVF % PRED	59.0 (± 18.7) n = 15	75.0 (± 16.9) n = 8	.058
DLCO % PRED	51.7 (± 16.5) n = 4	46.6 (±34.3) n = 3	NS
PaO₂ mmHg	45.8 (± 6.7) n = 6	56.8 (± 6.6) n = 6	.017
Delta de PaO₂ mmHg	-0.33 (±8.5) n = 6	9.33 (± 13.6) n = 6	NS

Tabla 12. Presion parcial de oxigeno en los pacientes con seguimiento al año.

	PaO₂ BASAL MEDIA (DS) n = 6	PaO₂ SEGUIMIENTO MEDIA (DS) n = 6	p
ANAS ≤ 1: 160	51.5 (± 8.1)	45.8 (± 6.7)	.081
ANAS > 1: 160	45.5 (± 7.0)	56.8 (± 6.6)	.063

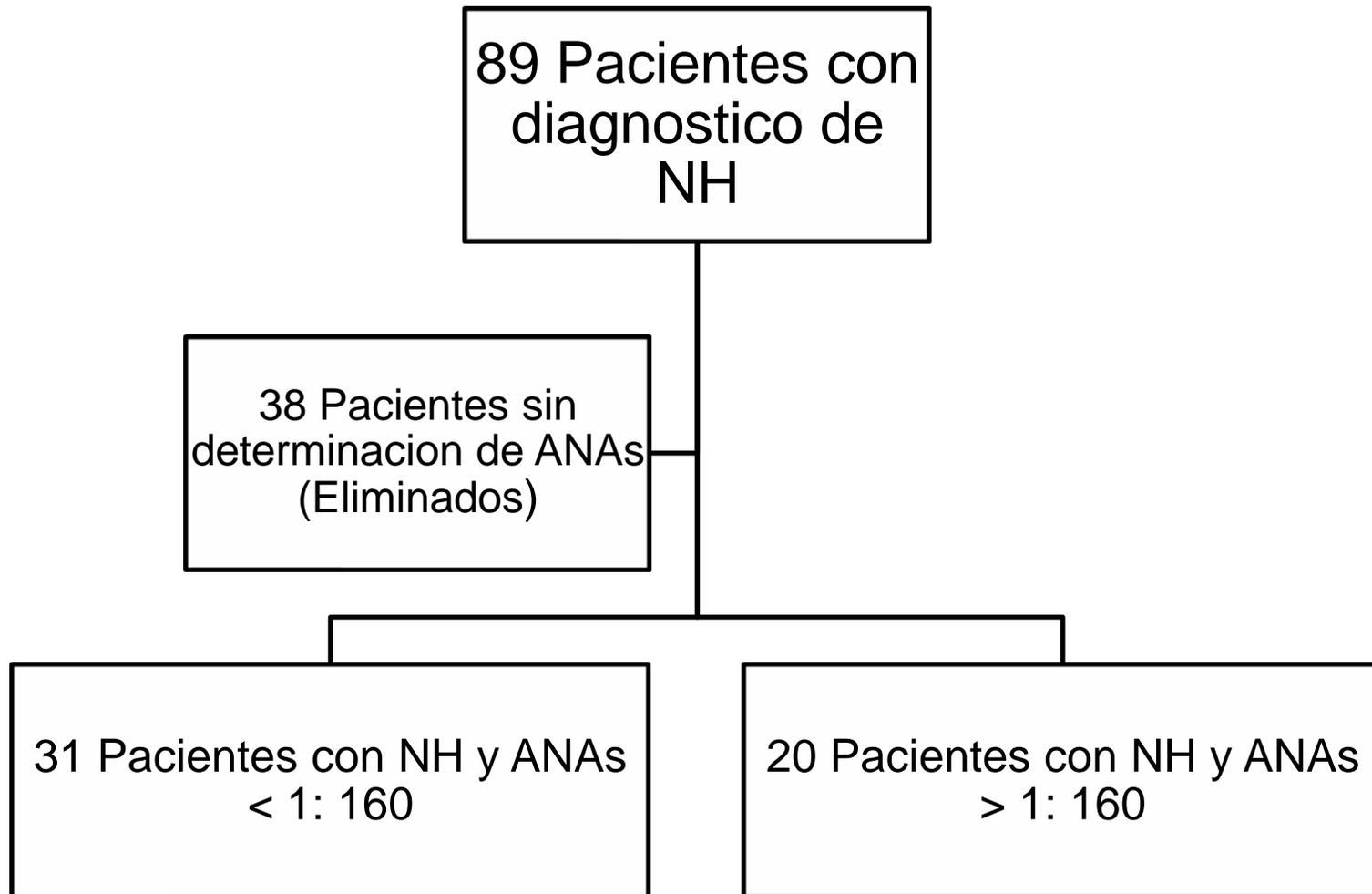


FIGURA 1. Diagrama que muestra el proceso de selección de los pacientes incluidos en el estudio.

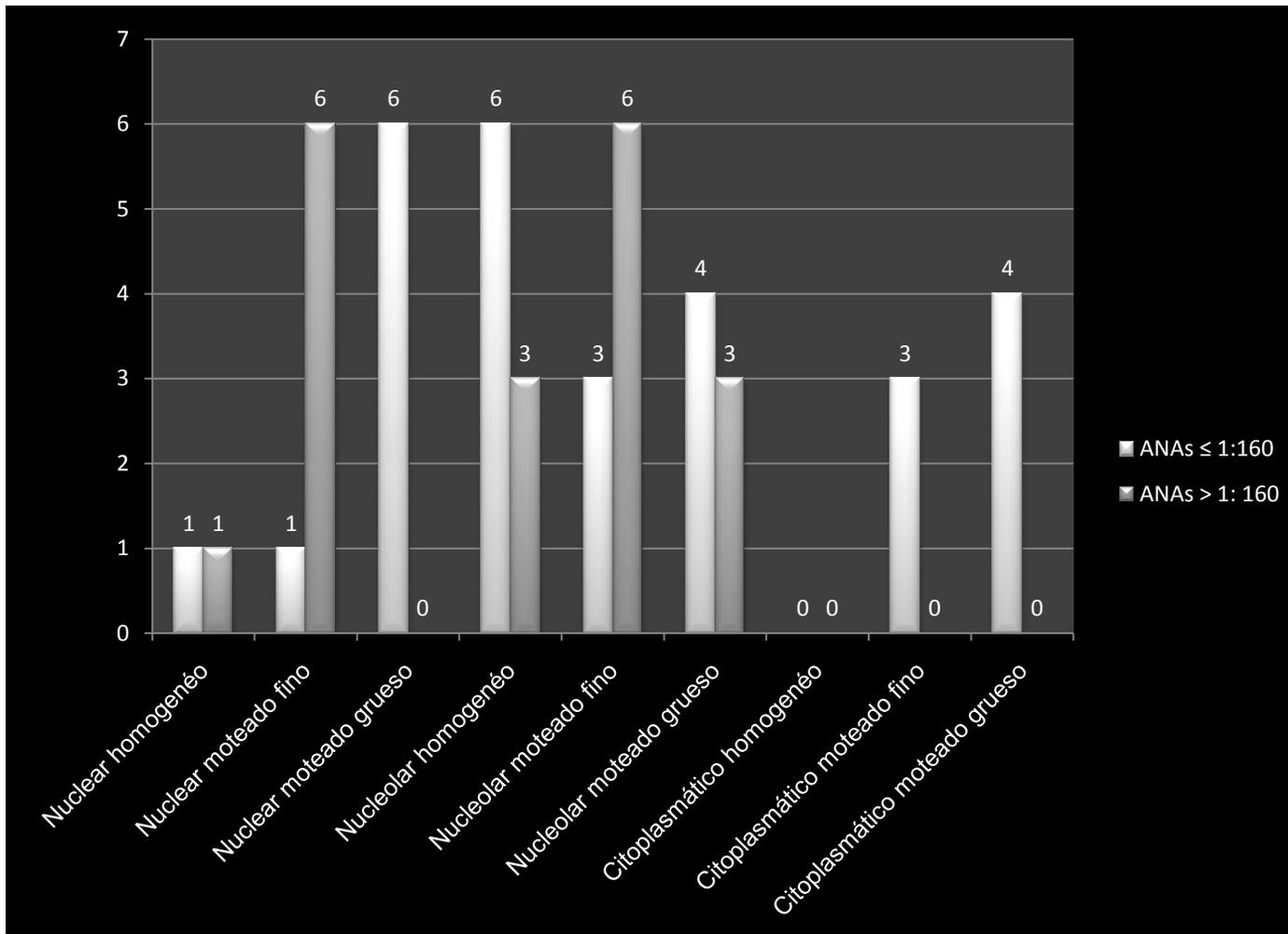


FIGURA 2. Distribución de localización y patrón de tinción de los anticuerpos antinucleares en base a la dilución.

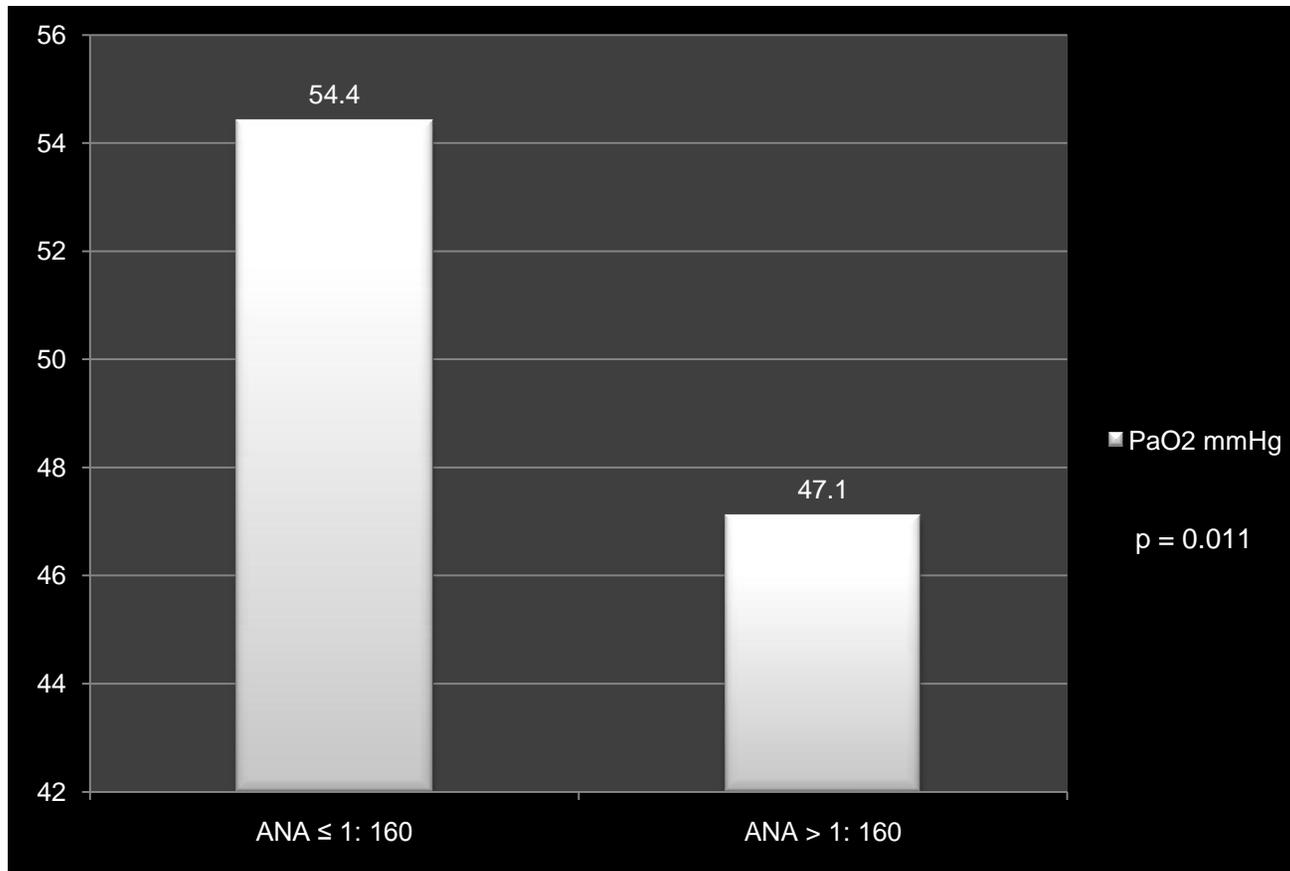


Figura 3. Diferencias en la presión arterial de oxígeno entre los grupos según la titulación de anticuerpos antinucleares. En la cual se muestra que los pacientes con títulos de ANAs > 1:160 cursan con mayor hipoxemia al momento del diagnóstico con $p = 0.011$.

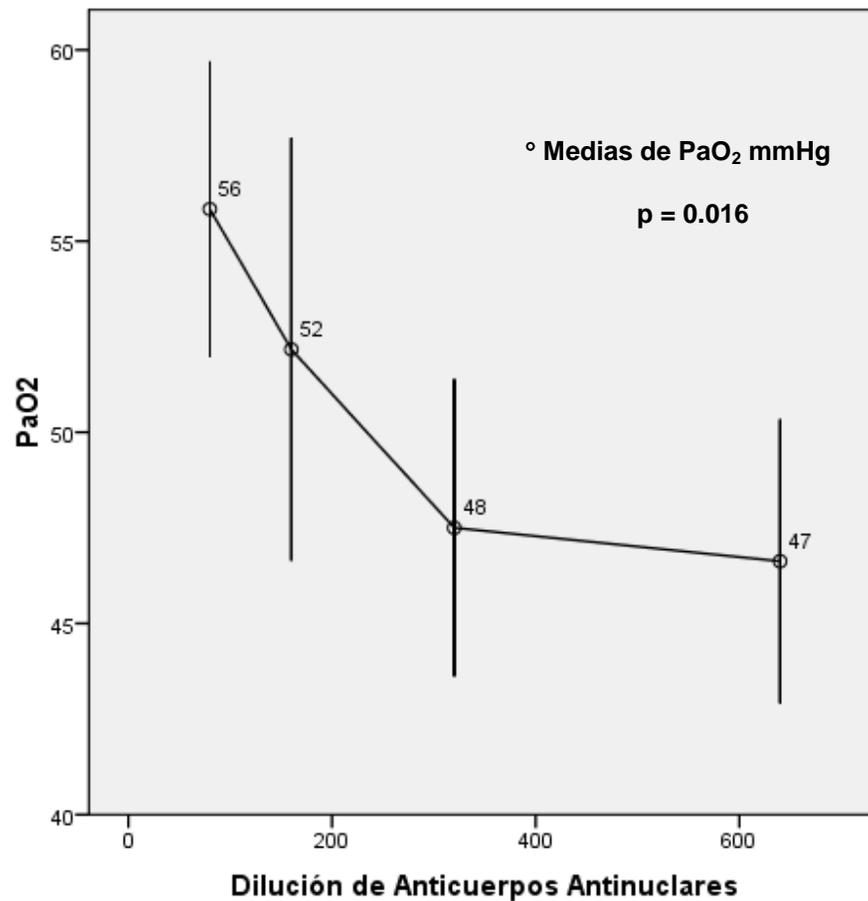


Figura 4. Correlación entre la presión arterial de oxígeno y la titulación de anticuerpos antinucleares. Se observa la disminución progresiva de la presión arterial de oxígeno conforme se incrementa la dilución de los anticuerpos antinucleares.

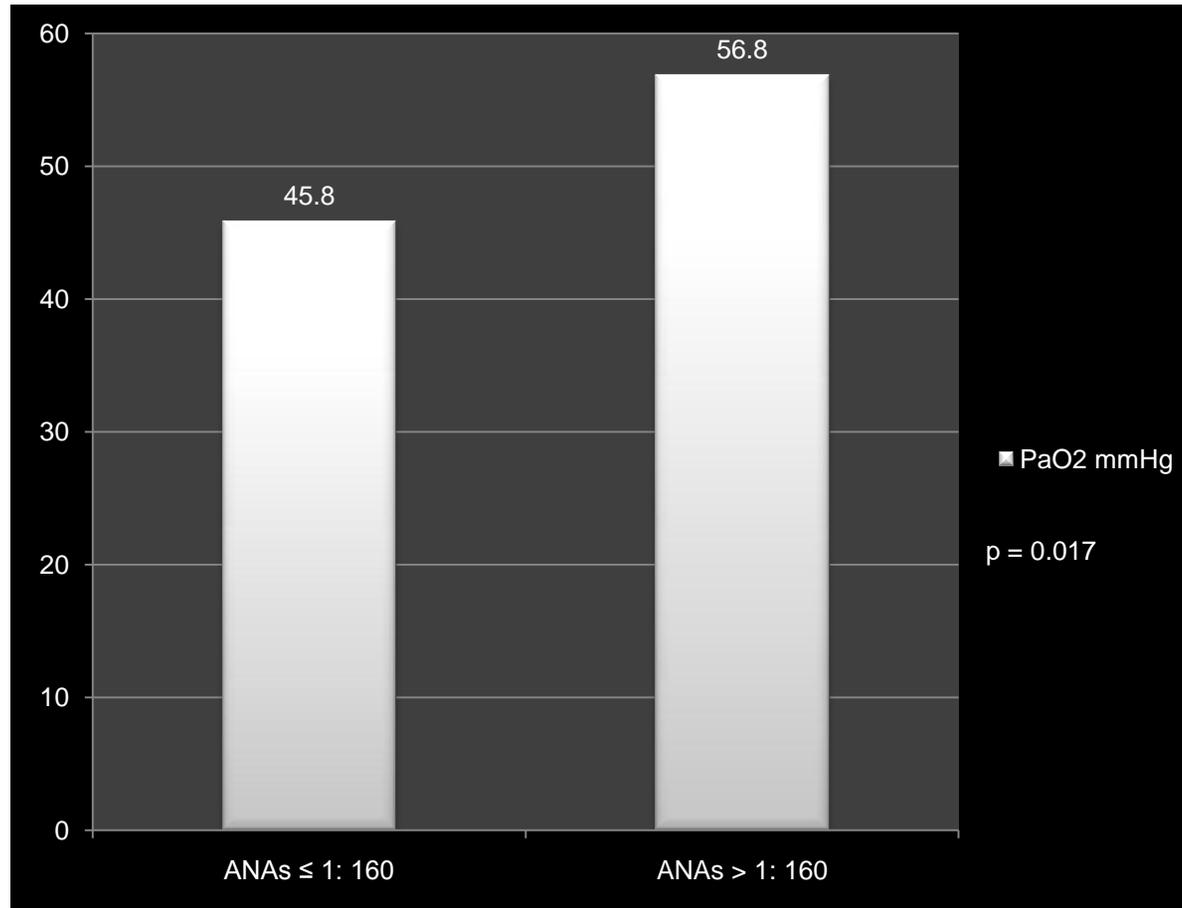


Figura 5. Presión arterial de oxígeno al año de seguimiento. Se observa una diferencia estadísticamente significativa a favor de los pacientes con títulos de anticuerpos mayores de 1:160.

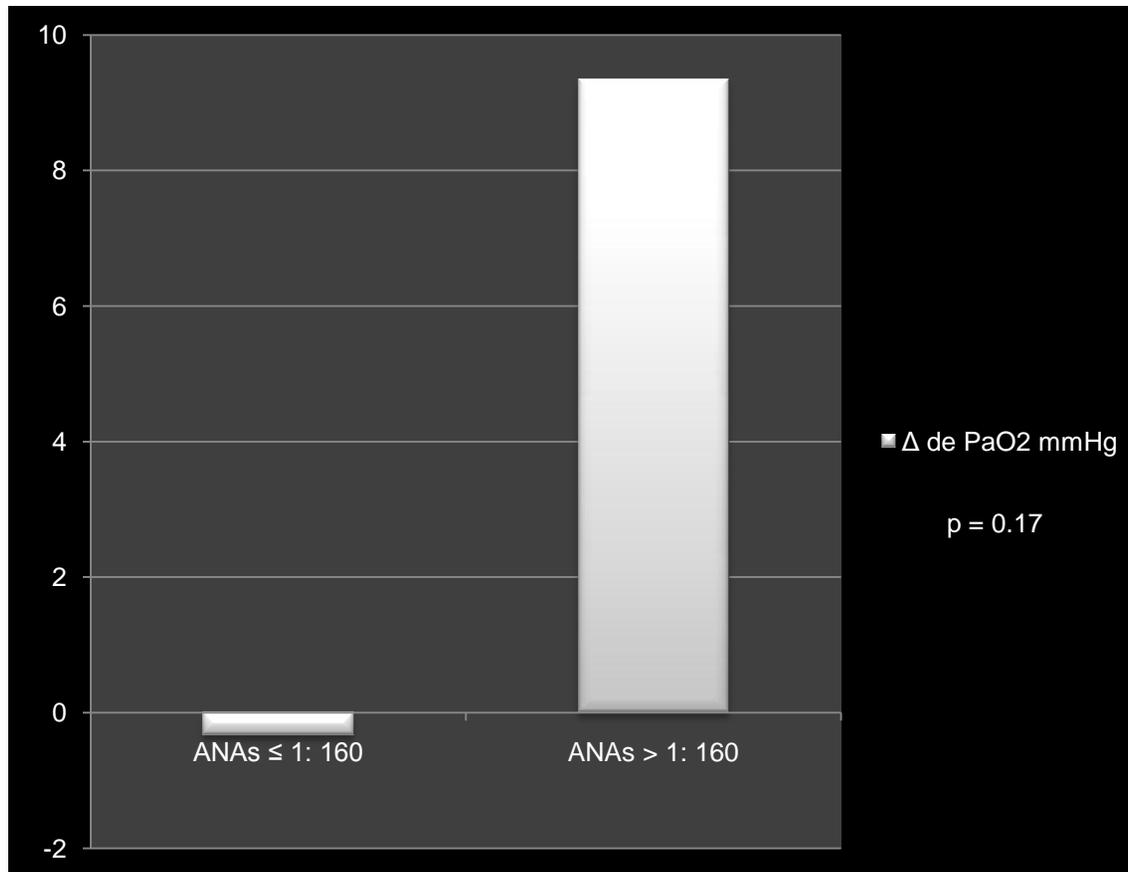


Figura 6. Delta de presión arterial de oxígeno al año de seguimiento. Siendo dicha delta mayor en los pacientes con títulos de anticuerpos antinucleares de 1:160, sin embargo dicha diferencia no es estadísticamente significativa probablemente esto se deba a la muestra con la que contamos.

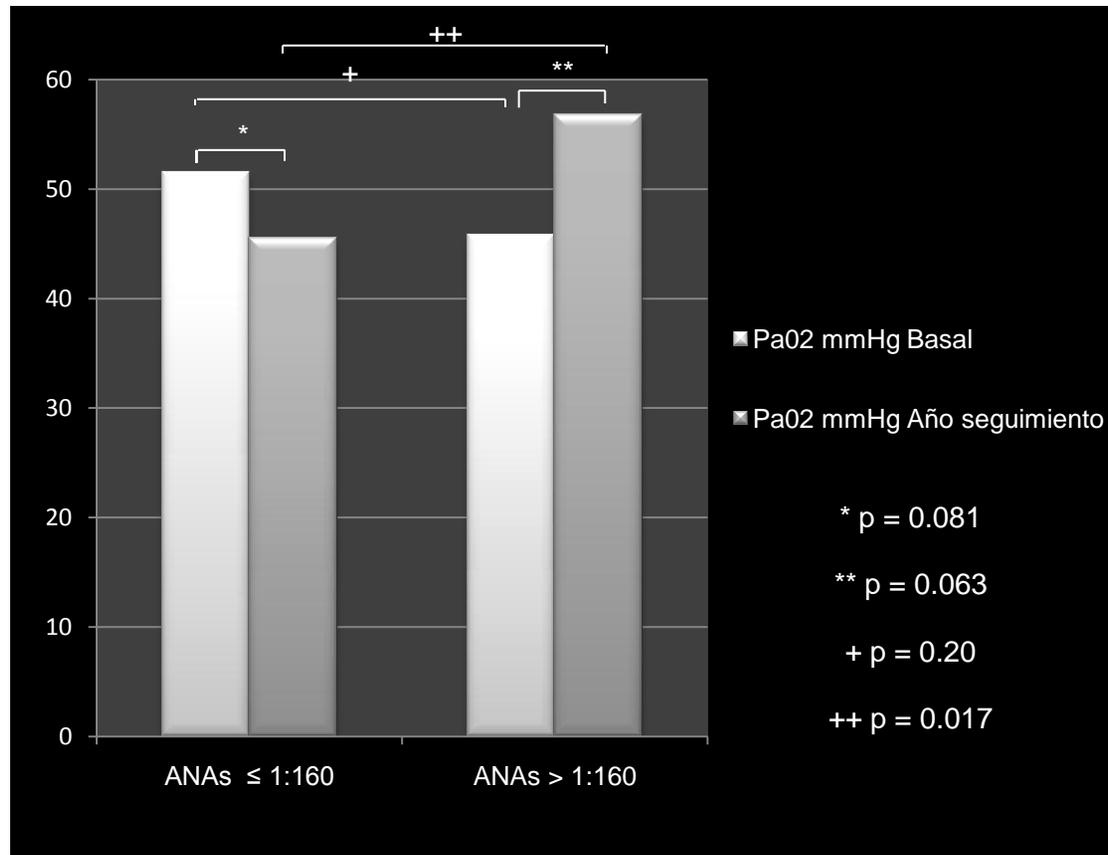


Figura 7. Comparación de las oxemias de los pacientes que contaron con seguimiento al año. Se observa una tendencia hacia el deterioro de la oxemia en los pacientes con ANAs \leq 1:160 y tendencia hacia la mejoría en los pacientes con títulos altos de ANAs.