



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

**INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES
RESPIRATORIAS**

**ENFERMEDAD PULMONAR INTERSTICIAL ASOCIADA A
ANTICUERPOS ANTICROMATINA. DESCRIPCIÓN DEL
CUADRO CLÍNICO, RESPUESTA A TRATAMIENTO Y
PRONÓSTICO**

T E S I S

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN

NEUMOLOGÍA

PRESENTA:

Dr. Mariano Arturo Díaz Orta

ASESOR:

Dr. Jorge Rojas Serrano

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”

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

Tutor: Dr. Jorge Rojas Serrano
Medico Adscrito al Servicio de Reumatología
Maestro en Ciencias
Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias “Ismael Cosío Villegas”

CONTENIDO

1.	Introducción	1
2.	Planteamiento	7
3.	Justificación	8
4.	Objetivos	8
5.	Metodología	9
6.	Resultados	10
7.	Discusión	15
8.	Conclusiones	19
9.	Bibliografía	20

RESUMEN

ENFERMEDAD PULMONAR INTERTICIAL ASOCIADA A ANTICUERPOS ANTICROMATINA. DESCRIPCIÓN DEL CUADRO CLÍNICO, RESPUESTA A TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO.

Las EPI son un grupo complejo en la evaluación clínica, como en la decisión de tratamiento y con pronósticos variables. En la experiencia de la clínica de enfermedades intersticiales del pulmón del INER, se han observado a pacientes con serología positiva a títulos elevados con anticuerpos anti cromatina, (Anti DNAdc, antinucleosomas) sin cumplir criterios para ser clasificados con LES. El propósito de esta investigación es conocer las características clínicas. Se realizó un estudio descriptivo de 9 pacientes mayores de 50 años de edad, 55% hombres, los síntomas predominantes fueron tos con producción de esputo y disnea. La mayoría mostró restricción pulmonar leve. El patrón tomográfico predominante fue de NINE. Todos recibieron tratamiento con esteroide y/o azatioprina. La mayoría presentó estabilización. En conclusión, es probable que este grupo de pacientes represente una entidad con características clínicas propias, susceptible de ser modificado con tratamiento médico.

PALABRAS CLAVE:

Enfermedad pulmonar intersticial, neumopatía intersticial no específica, enfermedad del tejido conectivo, recaída, tomografía.

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades pulmonares intersticiales (EPI) son un grupo heterogéneo de enfermedades que afectan el parénquima pulmonar, que pueden tener distintos grados de fibrosis y algunas de ellas, diferentes grados de inflamación. La distribución anatómica de esos procesos puede no solo afectar el espacio intersticial sino también al espacio alveolar, los vasos sanguíneos y la vía aérea distal. No existe un sistema de clasificación aceptado de forma universal. En cuanto a su etiología pueden dividirse en tres grandes grupos: a) aquellas donde existe una causa conocida o asociada, como las enfermedades pulmonares intersticiales relacionadas a enfermedades del tejido conjuntivo, las relacionadas a polvos orgánicos e inorgánicos y las inducidas por fármacos; b) las primarias o asociadas a procesos no bien definidos como la sarcoidosis, proteinosis alveolar, linfangioleiomiomatosis y eosinofilias pulmonares entre otras, y c) aquellas donde no es evidente una etiología y se clasifican como enfermedades pulmonares intersticiales idiopáticas, mismas que el grupo de la Sociedad Americana de Tórax/ Sociedad Europea Respiratoria clasifica en 7 grupos (1)(2):

1. Neumonía intersticial usual (NIU)
2. Neumonía intersticial no específica (NINE)
3. Neumonía criptogénica organizada (NOC)
4. Neumonía intersticial Aguda (NIA)
5. Neumonía intersticial descamativa (NID)
6. Bronquiolitis respiratoria asociada a enfermedad intersticial pulmonar (BR-NID)
7. Neumonía intersticial linfoidea (NIL)

Las enfermedades pulmonares intersticiales (EPI) comparten características fisiológicas y radiográficas. El patrón restrictivo y la disminución de la difusión son las alteraciones más frecuentes en las pruebas de función respiratorias, sin embargo pueden acompañarse de cierto grado de afección bronquial como en el caso de la sarcoidosis, la linfangioleiomiomatosis y la histiocitosis de Langerhans o coexistir con procesos obstructivos como el asma o la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y reflejar un patrón obstructivo en las pruebas de función respiratoria (3)(4). La finalidad de las pruebas de función respiratoria es establecer la gravedad de la enfermedad, vigilar la progresión e identificar predictores de mortalidad. Por otra parte, comparten diversos grados de afección intersticial e inflamación en los estudios de imagen. Es la Tomografía computada de alta resolución (TCAR) parte importante en el diagnóstico de EPI, su sensibilidad ante un patrón clásico de EPI específico llega a ser hasta del 94% comparado con el 80% de la radiografía simple de tórax (5). Sin embargo ante la presencia de un patrón tomográfico que no es clásico de una EPI específica, se debe realizar estudio de histopatología para establecer el diagnóstico específico. En un estudio realizado por McDonald, el 33% de los pacientes clasificados previamente como NIU mediante TCAR tenían estudio de histopatología compatible con NINE, mientras que el 38% de los pacientes con histología de NIU tenían patrón tomográfico compatible con NINE (6). La TCAR puede ayudar a establecer pronóstico, en un estudio realizado por Lynch et al, demostraron la relación existente entre el grado de fibrosis y panalización de los pacientes con NIU (7). Kazerooni et al, realizaron una escala de fibrosis y vidrio deslustrado para

establecer el grado de afección y asociarlo a sobrevida (8).

Por otra parte, aproximadamente del 15-20% de los pacientes con una enfermedad intersticial pueden tener una enfermedad del tejido conjuntivo oculta o la desarrollaran a posteriori en el 19% de los casos en 1-11 años (9). Las enfermedades intersticiales encontradas con mayor frecuencia en pacientes con enfermedad del tejido conjuntivo son la NINE, NIU, NIA y la NOC (10). Existen otro grupo de pacientes en los cuales se encuentran algunas características clínicas o serológicas sugestivas de enfermedad del tejido conjuntivo y que con frecuencia nunca la desarrollarán. Este grupo de pacientes pueden tener hasta en el 90% de los casos ANA positivos, sin embargo no se pueden clasificar en alguna enfermedad del tejido conjuntivo en específico de acuerdo a los criterios de clasificación del colegio americano de reumatología (ACR). Las 2 principales manifestaciones clínicas en estos casos son el fenómeno de Raynaud, la presencia de artritis

y/o artralgias, afección de las serosas, fiebre y miositis (11).

Las EPI a pesar de compartir algunas características clínicas, de imagenología e histológicas, cuentan con pronóstico diferente. La NIU que es la más común presentándose hasta en 47-71% de los casos (12) es la EPI de peor pronóstico, la media de sobrevida varía entre 3.2 y 5 años (13) en tanto en otra serie es de 28.2 meses desde el inicio de los síntomas respiratorios (14). Se ha relacionado el pronóstico con la edad de presentación, el grado de disnea y el grado de afección en las pruebas de fisiología pulmonar (15). Los pacientes con EPI relacionada a enfermedad del tejido conjuntivo tienen mejor sobrevida que los pacientes con

NIU. En un estudio publicado por Park et al, la supervivencia de los pacientes con EPI relacionada a enfermedad del tejido conjuntivo fue 10 años aproximadamente (16). El pronóstico de la NINE aun no está bien descrito ya que los estudios al respecto son derivados de pacientes los cuales contaban con diagnóstico previo de FPI y ya habían recibido tratamiento inmunosupresor, sin embargo en comparación con la FPI el pronóstico es mejor y la respuesta al tratamiento es más favorable en la NINE (17). La NOC cuenta con pronóstico variable, puede presentarse remisión espontánea hasta en 50% de los casos, aunque en algunos casos puede presentarse como una EPI fulminante. Responden al tratamiento con esteroides en 59.4% de los casos. (18)(19). El resto de las enfermedades pulmonares idiopáticas aun sin estudios que representen el pronóstico.

La ERS y la ATS han establecido criterios con la finalidad de evaluar la evolución y la respuesta al tratamiento. A) mejoría al cumplir 2 o más de los siguientes puntos: Disminución del grado de disnea y/o tos, disminución de las alteraciones radiográficas y mejoría en las pruebas funcionales (Aumento de $>$ del 10% de FVC, Aumento de $>$ del 15% de DLCO, Disminución del $(A-a)O_2 > 10$ mmHg). B) Estabilización, definido por 2 o más de los siguientes: Cambios de FVC $< 10\%$, Cambios en DLCO $< 15\%$ y Cambios $(A-a)O_2 < 10$ mmHg. C) Empeoramiento, se considera con 2 o más de los siguientes criterios: incremento de la disnea y la tos, aumento de las alteraciones radiográficas, especialmente aparición de nuevas imágenes como panalización o signos de hipertensión arterial pulmonar, deterioro de las pruebas de función respiratoria (disminución de $> 10\%$ del FVC, disminución de $> 15\%$ de DLCO y aumento de $(A-a)O_2 > 10$ mmHg) (1).

ANTICUERPOS ANTI-DNA DOBLE CADENA Y ANTI- NUCLEOSOMAS

El sistema inmune está formado por un conjunto de células y moléculas especializadas en la defensa del organismo contra la lesión (20). Sin embargo existen auto-antígenos que el sistema inmune no puede diferenciar de los antígenos extraños logrando estimular la producción de auto-anticuerpos los cuales juegan papel importante en el daño tisular (21). De esta forma los linfocitos B y T tienen la propiedad de generar autoinmunidad contra elementos del núcleo, específicamente contra elementos formadores de la cromatina, el DNA y los nucleosomas, generando de manera clonal anticuerpos de tipo IgG dirigidos contra sitios específicos de la cromatina, son los anti-DNA doblecadena y anticuerpos anti-nucleosomas (22).

Existen estudios en los cuales se ha demostrado la presencia de ANA en sujetos sanos. En un estudio realizado por Tan et al, se encontró que cerca de un tercio de personas tiene un resultado positivo a una prueba de ANA, con títulos de 1:4010 y de forma paulatina disminuyó el número de sujetos sanos con títulos más altos; los porcentajes de individuos sanos con títulos de ANA 1:80, 1:160 y 1:320 son del 13, 5 y 3% (23). Sin embargo en gran parte de los pacientes sin manifestaciones de enfermedad del tejido conjuntivo y con anticuerpos antinucleares, no se ha determinado aun la importancia clínica de su expresión (24).

Por otra parte los anticuerpos anti- DNA doble cadena se consideran la piedra angular en la fisiopatología del lupus eritematoso sistémico (LES) humano y murino. Existe relación entre la formación de dichos anticuerpos y el desarrollo de

nefritis lúpica, sin embargo aun no se establece la participación de estos anticuerpos en la producción de la nefritis lúpica, se ha observado que no todos los pacientes con Anti- DNA Dc desarrollan Nefritis lúpica y no todos los pacientes con nefritis lúpica cuentan con anticuerpos Anti-DNA Dc (25) Los anticuerpos anti-nucleosomas al igual que los anticuerpos anti-DNA Dc, se consideran parte importante en la fisiopatología del LES y la nefritis lúpica por su participación importante en la apoptosis celular del LES (26) (27). A pesar de la asociación de los anticuerpos anti-DNA Dc en la fisiopatología y el pronóstico en el LES y su alta especificidad, el papel que estos anticuerpos pudieran tener está aún por definirse.

LA RELACIÓN DE LOS ANTICUERPOS ANTI-DNA DE DOBLE CADENA Y DE LOS ANTICUERPOS ANTI- NUCLEOSOMAS CON LA ENFERMEDAD PULMONAR INTERSTICIAL.

Al momento no existen estudios que relacionen la presencia de anticuerpos anti-DNA DC y anticuerpos anti-nucleosomas con EPI en ausencia de un cuadro sistémico compatible con lupus eritematoso sistémico. En 1983 Holgate describió el perfil inmunológico de 53 pacientes con FPI, de los cuales el 20% presentaron títulos bajos de Anticuerpos antinucleares (ANAs) y factor reumatoide (FR). De estos pacientes, 2 presentaron títulos de anticuerpos anti DNAdc compatibles con el diagnóstico de LES, sin embargo no se realizó descripción de las características clínicas ni correlación entre la presencia o ausencia de dichos anticuerpos con el pronóstico o evolución de los casos (28). A partir de entonces, se han descrito algunos casos como el que informa Schattner y cols en el 2003, que reportaron el

caso de un paciente de 60 años de edad con neumopatía intersticial usual con títulos altos de anticuerpos anti- DNA e hipocomplementemia, sin otras manifestaciones de LES, el cual a pesar del tratamiento inmunosupresor la evolución fue rápida hasta la muerte en 4 meses del inicio del cuadro clínico. (29) Por otra parte está bien descrito que el LES puede afectar el intersticio del pulmón, dando lugar a cuadros que van desde la neumonitis lúpica o hemorragia alveolar difusa. Estos cuadros han sido descritos en sujetos que cumplen los criterios de clasificación del ACR para LES, por lo tanto no queda duda de que EL LES es el responsable de las alteraciones pulmonares observadas.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En la experiencia de la clínica de enfermedades intersticiales del pulmón del INER, se han observado a pacientes con serología positiva a títulos elevados con anticuerpos anti cromatina, (Anti DNAdc, antinucleosomas) sin otras manifestaciones además del intersticio pulmonar, algunos de ellos dentro del grupo de edad geriátrico. Otros autores han descrito casos similares. Estos pacientes no cumplen criterios para ser clasificados con LES. No se conoce si existe un patrón de afección común en estos pacientes, ni tampoco se ha descrito su evolución, respuesta a tratamientos instituidos y patrón de daño intersticial según la clasificación ATS/ERS. La descripción adecuada de lo anterior pudiera tener relevancia clínica y de pronóstico. El propósito de esta investigación es conocer las características clínicas de los pacientes con EPI y anticuerpos anti DNA Dc y/o antinucleosomas sin cumplir criterios clínicos para LES según ACR y

su pronóstico.

JUSTIFICACIÓN

Actualmente no existe una descripción de este grupo de pacientes. La descripción puede ser clínicamente útil y de esta forma se podrán generar hipótesis de investigación para futuros estudios.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Conocer las características clínicas en los pacientes mayores de 50 años con EPI y anticuerpos anti-DNA Dc y/o Nucleosomas positivos sin criterios diagnósticos de LES.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

1. Conocer los patrones tomográficos de enfermedad pulmonar intersticial, las características del lavado bronquioalveolar, las características con respecto a los exámenes de laboratorio clínico y las características en las pruebas de función respiratoria en pacientes mayores de 50 años con anticuerpos anti-DNA Dc y/o anticuerpos anti- Nucleosomas positivos sin criterios diagnósticos de LES.
2. Conocer la evolución y respuesta al tratamiento de las enfermedades pulmonares intersticiales, en relación a las pruebas de función respiratoria en pacientes mayores de 50 años con anticuerpos anti-DNA Dc y/o anticuerpos anti-Nucleosomas positivos sin cumplir criterios diagnósticos de LES.

METODOLOGÍA

TIPO DE ESTUDIO Y DISEÑO GENERAL

Se realizará un estudio de investigación clínica de diseño no experimental (observacional) de tipo retrospectivo en el cual se describirán las características clínicas y de las pruebas de función pulmonar de pacientes mayores de 50 años de edad quienes cuenten con diagnóstico de EPI y cuente con anticuerpos anti-DNA Dc y/o anticuerpos anti-nucleosomas positivos sin cumplir criterios diagnósticos para LES según ACR, en el período de tiempo comprendido entre Enero de 2004 a Julio de 2009. Se evaluará la TACAR por un médico neumólogo con amplia experiencia en la valoración de este estudio. Se estimará el grado de inflamación y fibrosis de acuerdo a la escala de Kazerooni (30) y se clasificará en los siguientes patrones de daño pulmonar: neumonía no específica (fibrótica, inflamatoria o mixta); neumonía intersticial usual; neumonía organizada y enfermedad de la vía aérea pequeña. Se recolectara la información de los expedientes de pacientes que cumplan con los criterios de inclusión, mediante la hoja de recolección de datos que se anexa.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

1. Pacientes mayores de 50 años de edad independiente de género.
2. Diagnóstico clínico de EPI.
3. Presencia de anticuerpos anti- DNA Dc y/o Anticuerpos Anti-nucleosomas positivos.
4. Sin criterios de clasificación de LES según ACR.

CRITERIOS DE EXCLUSION

1. Ninguno

CRITERIOS DE ELIMINACION

1. Ninguno

ANÁLISIS ESTADISTICO

Estadística descriptiva:

Las variables continuas se representaran con medianas, valores mínimos y máximos. Las variables categóricas con frecuencias y porcentajes.

La respuesta al tratamiento se evaluara con la prueba de rangos señalados de Wilcoxon y de Mc Nemar, mediante el programa estadístico STATA SE 10.1. El valor de P se establecerá como significativo menor a 0.05 a dos colas.

RESULTADOS

Durante el período comprendido de Enero de 2004 a Julio de 2009, se identificaron 9 pacientes mayores de 50 años con enfermedad pulmonar intersticial y con anticuerpos anticromatina, en ausencia de criterios diagnósticos para LES según el ACR. El 55% fueron hombres (5/9), con una media de edad 70 + 7.3 años y un tiempo de evolución desde el inicio de la enfermedad hasta la primera valoración en el instituto de 32 (RIQ 8-36) semanas.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Los síntomas predominantes fueron tos en 9(100%) pacientes, acompañada de producción de esputo en 4(44%) pacientes y disnea en 9(100%) pacientes.

A la exploración física la presencia de crepitantes fue observada en 9 (100%) pacientes y las acropaquias en 6(66%) de los casos. Dos pacientes presentaron 3 criterios de clasificación para LES de la ACR, uno presentó anticuerpos antinucleares, anticuerpos anti DNA doble cadena y anticuerpos antifosfolípidos y el otro paciente presentó anticuerpos antinucleares, anticuerpos anti DNA y serositis.

ECOCARDIOGRAMA

Se realizó Ecocardiograma transtorácico a 7 pacientes presentando una mediana de fracción de eyección del ventrículo izquierdo de 70(RIQ 68-77)% y 13 una mediana de presión sistólica de la arteria pulmonar de 30(RIQ 23-42)mmHg El resto de las características son detalladas en el cuadro (1).

LAVADO BRONQUIOALVEOLAR Y BIOPSIA PULMONAR

Se realizó LBA a 6/9 (66%) de los pacientes estudiados, obteniéndose los siguientes resultados: macrófagos mediana 79.5 (71-88)%, neutrófilos 2.5 (1-3)%, linfocitos 12 (10-20)% y Eosinófilos 1 (0-2)%. En ningún paciente se realizó biopsia pulmonar.

PERFIL INMUNOLÓGICO

En el 77% de los casos los anticuerpos antinucleares fueron positivos por inmunofluorescencia, con títulos de 1:160 en 4/7 (57%) pacientes, 1:380 en 1/7 (14%) paciente, 1/7 (14%) paciente con 1:640 y 2/7 (28%) pacientes presentaron títulos de 1:1280; mientras que el patrón citoplasmático estuvo presente en 4/9 (44%) de los casos, 1/4 (25%) pacientes con títulos de 1:40, 1/4 (25%) pacientes con título de 1:80 y 2/4 (50%) pacientes con títulos de 1:640. En 3/9 (33%) pacientes se presentaron ambos patrones.

Los anticuerpos anti DNA doble cadena estuvieron positivos en 7(77%) de los casos mediante técnica de ELISA con una mediana de 254.4 UI/ml (RIQ 115.25-376.7). Los anticuerpos antinucleosomas estuvieron presentes en 3 (33%) de los pacientes, solo 1/9 (11%) fue positivo para ambos anticuerpos. Los niveles de complemento C3 tuvieron una mediana 103.5 (RIQ 86.4-130) y de C4 una mediana de 15 (RIQ 11.6-16.9). Los valores de IgA una mediana de 455.5 (RIQ 350-663), IgM mediana de 157.5 (RIQ 92.9-174), IgG mediana 1670(RIQ 1320-1980) e IgE con mediana de 27.3 (RIQ 14.2-116).

PRUEBAS DE FUNCIÓN RESPIRATORIAS

Se realizaron los siguientes estudios basales: 1) espirometría basal a los 9/9 (100%) pacientes incluidos en el estudio, presentando una mediana de FVC de 1.76 (78%p) litros (RIQ 1.54-2.71), FEV1 con mediana de 1.2 litros (74%p) (RIQ 1.12-2.19) y FEV1/ FVC con una mediana de 80%(RIQ 78-85). 2) Pletismografía

obteniendo una TLC de 3.89 litros (70.5%p) (RIQ 3.05-4.95) y volumen residual de 1.45 litros (RIQ 1.16-1.91), 3) Prueba de difusión de monóxido de carbono a 8/9 (88%) de los pacientes, presentando una mediana en la DLCO de 69%(RIQ 44.5-86) y 4) Gasometría arterial basal a los 9 pacientes presentando una mediana de pH 7.42 (RIQ 7.39-7.45), pCO2 mediana de 35.4 mmHg (RIQ 32.4-39.6), pO2 mediana de 52.3 mmHg (RIQ 46.4-57.5), HCO3 23.5 (RIQ 22.9-24.5) y una diferencia alveolo-arterial de oxígeno de 14.5 mmHg (8.6-18.9). Cuadro 3. Las pruebas de seguimiento a los 12 meses, la mediana mostró mejoría con respecto a las medianas basales, el FEV1 aumentó 330 ml, el FVC 680 ml, el TLC 1310 ml y la DLCO aumentó 6%; solo se realizó seguimiento gasométrico a 3 pacientes sin mostrar diferencias significativas.

CARACTERÍSTICAS TOMOGRÁFICAS

Se realizó Tomografía computada de alta resolución a los 9 pacientes. Ocho pacientes presentaron un patrón compatible con NINE y 1 paciente presentó afección pleural y datos compatibles con enfermedad del tejido conjuntivo. La puntuación promedio de inflamación fue de 0.87 + 0.8 puntos y de fibrosis 1.9 + 0.7 puntos de la escala de Kazerooni, siendo los lóbulos inferiores los mayormente afectados para inflamación y fibrosis. En el cuadro 4 se encuentra una descripción más detallada por lóbulos.

RESPUESTA AL TRATAMIENTO Y EVOLUCIÓN

Ocho de los 9 pacientes recibieron tratamiento con prednisona o azatioprina. Seis

pacientes recibieron prednisona y 7 azatioprina de forma inicial, 5 pacientes recibieron tratamiento combinado con ambos medicamentos. La dosis de prednisona más baja fue de 10 mg al día y la dosis más alta de 50 mg al día, aproximadamente 0.4mg/kg/día y para la azatioprina la dosis más baja fue de 50 mg y la dosis más alta de 100 mg al día, aproximadamente 1.4mg /kg/día. Tres pacientes usaron tratamiento combinado con broncodilatador de larga acción del tipo Salmeterol 100 mcg al día y con esteroide inhalado de acción larga del tipo fluticasona a dosis de 500 mcg al día. A los 12 meses de seguimiento todos los pacientes recibieron tratamiento inmunomodulador con prednisona, azatioprina y colchicina o su combinación. Ocho pacientes recibieron prednisona, la dosis de prednisona más baja fue de 7.5 mg al día y la dosis más alta de 15 mg al día, aproximadamente 0.2 mg/kg/día y para la azatioprina la dosis más baja fue de 50 mg y la dosis más alta de 150 mg al día, aproximadamente 1.7 mg /kg/día, mientras que solo 2 pacientes recibieron colchicina 1mg al día en combinación con prednisona y/o azatioprina. Tres pacientes continuaron con esteroide y beta 2 agonista de acción larga.

Todos los pacientes tuvieron espirometría de seguimiento al año de iniciado tratamiento. Se presentó mejoría en 2/9 (22%) al año de seguimiento y estabilización en 6/9 (66%). Un paciente presentó deterioro de la FVC, éste paciente contaba con anticuerpos anti-DNA Dc a títulos bajos con respecto de los demás (primer cuartil de la muestra descrita) y los anticuerpos antinucleosomas eran negativos. La recaída se presentó al año de seguimiento.

DISCUSIÓN

En este trabajo describimos una serie de pacientes con enfermedad intersticial asociada a la presencia de anticuerpos anticromatina. La mayoría de los pacientes presentaron una estabilización o mejoría de su enfermedad pulmonar intersticial. Actualmente existe controversia en como clasificar a este grupo de pacientes, e incluso, existe controversia si estos anticuerpos en realidad tienen un papel patogénico con respecto a la enfermedad intersticial.

Nuestra postura acerca de esta situación es muy similar a la de Fisher y cols (34), quienes propone y llaman a este proceso una enfermedad de la colágena con predominio pulmonar, nosotros no estamos sin embargo de acuerdo con este último punto, ya que consideramos que no se debe incluir en la misma categoría a pacientes con por ejemplo una NID con patrón NSIP con anticuerpos antinucleares positivos con un patrón nucleolar, con por ejemplo un paciente con un BOOP con anti CCP positivos. Por el contrario nosotros proponemos que estos pacientes son diametralmente opuestos, con un pronóstico y tratamiento diferente.

Aproximadamente el 15-20% de los pacientes con una enfermedad intersticial pueden tener una enfermedad del tejido conjuntivo oculta o la desarrollaran a posteriori en el 19% de los casos en 1-11 años. Estos pacientes no cumplen con criterios de clasificación de la ACR para una enfermedad reumatológica y son clasificados como pacientes con enfermedad del tejido conjuntivo indiferenciada (9). Se ha propuesto clasificar a estos pacientes según la presencia de algunos criterios: serología positiva para alguna ETC y duración de por lo menos 1 año de síntomas o signos sugestivos de alguna ETC (31). Nosotros realizamos la

descripción de esta serie de casos de pacientes en control en la clínica de enfermedades intersticiales del pulmón de nuestro instituto, pacientes mayores de 50 años con positividad de anticuerpos anticromatina y sin criterios de clasificación para LES según ACR. En la experiencia observada en este Instituto como centro de referencia nacional, se han observado pacientes con enfermedad intersticial la cual ha sido clasificada como relacionada a enfermedad del tejido conjuntivo indiferenciada, sin embargo se han realizado un esfuerzo para la caracterización de estos subgrupos. Por otra parte existe amplio conocimiento de la participación de los anticuerpos anticromatina en la fisiopatología y el pronóstico de otras enfermedades, principalmente en LES.

En nuestra serie de casos no existió diferencia en la frecuencia del género a diferencia del estudio de casos y controles reportado por Kinder et al (33). La edad promedio fue de 70+7.3 años, mayor a la reportada en otras series, sin embargo no se debe dejar a un lado el criterio de inclusión de nuestro estudio. Ya han sido descritas las características de los pacientes con enfermedad del tejido conjuntivo indiferenciado, las principales manifestaciones clínicas de estos pacientes son: Fenómeno de Raynaud, artritis, artralgiás, pleuritis, pericarditis, eritema, afección esofágica, fiebre y miositis (32). En la serie estudiada no se cumplían criterios de clasificación de enfermedad reumatológica por ACR tampoco cumplían los criterios propuestos por Mosca et al para clasificación de enfermedad indiferenciada del tejido conjuntivo (34). Las características clínicas más frecuentes en nuestra serie fueron la tos y la disnea observadas en el 100% de los casos y las acropaquias observadas en 50% de los casos. Dado lo observado

creemos que dentro de los pacientes quienes son clasificados como Neumopatía intersticial relacionada con enfermedad indiferenciada del tejido conjuntivo, existen otros subgrupos de pacientes quienes han sido clasificados sin cumplir con los criterios de clasificación mencionados. Uno de estos subgrupos puede verse representado por nuestra serie, pacientes con anticuerpos anti DNA doble cadena y sin LES. En las pruebas de función respiratoria basales se evidencio mediante la espirometría patrón sugestivo de restricción leve el cual fue corroborado mediante pletismografía en la cual se mostró restricción pulmonar en diferentes grados en la mayoría de los pacientes, solo un paciente presentó volúmenes pulmonares normales y DLCO normal; contrastando con la población descrita por Kinder et al en la cual describieron pacientes con NINE relacionada a enfermedad no diferenciada del tejido conectivo en los cuales el FVC fue del 62% del predicho, DLCO 46% y TLC de 66% del predicho, aunado a ello que la edad de nuestra serie es mayor, serian esperadas mayores alteraciones en las pruebas de función respiratorias. El patrón tomográfico predominante en nuestra serie fue de NINE con predominio de la fibrosis en la escala de kazerooni siendo los lóbulos superiores los mayormente afectados, a diferencia de lo reportado por otros autores donde el principal patrón tomográfico reportado es el vidrio deslustrado. En la serie reportada por Kinder el patrón histológico predominante fue la NINE en los pacientes con enfermedad indiferenciada del tejido conectivo y NIU en los pacientes con

FPI. En nuestra serie a ningún paciente se le realizó biopsia pulmonar, sin embargo a pesar de los diversos reportes de sensibilidad y especificidad de 78% y 65% respectivamente, en los resultados obtenidos en el lavado bronquioalveolar y las características de tomográficas, creemos que la neumopatía intersticial predominante en este tipo de pacientes es de tipo NINE.

Todos los pacientes recibieron tratamiento inmunomodulador con esteroide y/o azatioprina a dosis variables y ajustadas a preferencia del médico, aun no existe consenso en el manejo de estos pacientes. La historia natural y el pronóstico de los pacientes con NINE aun no está del todo establecida, sin embargo en comparación con la FPI, el pronóstico es mejor. (35) En esta serie, la gran mayoría de pacientes presentó al menos estabilización de su enfermedad pulmonar. El único paciente que presentó deterioro fue uno que tenía títulos bajos de anticuerpos anti DNAdc y no tenía anticuerpos antinucleosomas. Está información, si bien proveniente de un estudio observacional con todas sus limitaciones, sugiere que el tratar a estos pacientes pudiera ser benéfico con una estabilización de la enfermedad pulmonar. Nuestro estudio presenta las siguientes limitaciones: se trata de un estudio descriptivo de una serie pequeña y a ningún paciente se le realizó biopsia pulmonar. A pesar de ello creemos que los resultados obtenidos sugieren la existencia y la necesidad de seguir subagrupando pacientes con NINE idiopática ya que el pronóstico y respuesta al tratamiento es diferente.

CONCLUSIONES

En este estudio describimos las características de un grupo de pacientes geriátricos con EIP asociada a anticuerpos anticormatina, la gran mayoría de los mismos presentó al menos una estabilización de la FVC al año de seguimiento. Es probable que este grupo de pacientes represente una entidad con características clínicas propias, susceptible de ser modificado con tratamiento médico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Xaubet A, Ancochea J, Blanquer R, et al. Normativa SEPAR. Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades pulmonares intersticiales difusas. Arch Bronconeumol 2003; 39: 580-600.
2. Wells A, Hirani. the British Thoracic Society Interstitial Lung Disease Guideline Group, a subgroup of the British Thoracic Society Standards of Care Committee, in collaboration with the Thoracic Society of Australia and New Zealand and the Irish Thoracic Society. Interstitial lung disease guideline: the British Thoracic Society in collaboration with the Thoracic Society of Australia and New Zealand and the Irish Thoracic Society. Thorax 2008; 63(suppl):v1-v58.
3. Strange C, Highland KB. Interstitial lung disease in the patient who has connective tissue disease. Clin Chest Med 2004; 25: 549–559: vii.
4. Homma Y, Ohtsuka Y, Tanimura K, et al. Can interstitial pneumonia as the sole presentation of collagen vascular diseases be differentiated from idiopathic interstitial pneumonia? Respiration 1995; 62: 248–251.
5. Padley SP, Adler B, Muller NL. High-resolution computed tomography of the chest: current indications. J Thorac Imaging 1993;8:189–99.
6. MacDonald SL, Rubens MB, Hansell DM, et al. Nonspecific interstitial pneumonia and usual interstitial pneumonia: comparative appearances at and diagnostic accuracy of thin-section CT. Radiology 2001; 221:600–605.

7. Lynch DA, Godwin D, Safrin S, et al. High-resolution computed tomography in idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and prognosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172:488–493
8. Kazerooni EA, 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 Am J Roentgenol* 1997; 169: 977-83.
9. Tansey D, Wells AU, Colby TV, et al. Variations in histological patterns of interstitial pneumonia between connective tissue disorders and their relationship topognosis. *Histopathology* 2004; 44: 585–596.
10. Woodhead F, Wells A, Desai S. Pulmonary complications of connective tissue diseases. *Clin Chest Med* 2008; 29: 149–164.
11. Tzelepis G, Toya S, Moutsipoulos H. Occult connective tissue diseases mimicking idiopatic interstitial pneumonias. *Eur Respir J* 2008; 31: 11–20.
12. Lynch J, Saggar R, Weigt S, et al. Usual interstitial pneumonia. *Semin respir crit care med* 2006; 27: 634-651.
13. Panos RJ, Mortenson RL, Niccoli SA. Clinical deterioration in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: causes and assessment. *Am J Med.* 1990; 88: 396-404.
14. Schwartz, D. A., R. A. Helmers, J. R. Galvin, D. S. Van Fossen, K. L. Frees, C. S. Dayton, L. F. Burmeister, and G. W. Hunninghake. 1994. Determinants of survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 149:450–454.

15. Noble PW. Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Natural History and Prognosis. Clin Chest Med. 2006; 27 (1 Suppl 1):S11-6.
16. Park JH, Kim DS, Park IN, et al. Prognosis of fibrotic interstitial pneumonia: idiopathic versus collagen vascular disease-related subtypes. Am J Respir Crit Care Med 2007; 175: 705–711.
17. Flaherty K, Martínez F. Nonspecific interstitial pneumonia. Semin respir crit care med 2006; 27: 652-658.
18. Cazzato S, Zompatori M, Baruzzi G, et al. Bronchiolitis obliterans-organizing pneumonia: an Italian experience. Respir Med 2000; 94:702–8.
19. Epler GR, Colby TV, McLoud TC, et al. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. N Engl J Med 1985; 312:152–8.
20. Delves P, Roitt I. The immune system. N Engl J med 2000; 343: 37-49.
21. Davidson A, Diamond B. Autoimmune diseases. N Engl J med 2001; 345: 340-50.
22. Andreassen K, Bendiksen S, Kjeldsen E, et al. T cell autoimmunity to histones and nucleosomes is a latent property of the normal immune system. Arthritis Rheum 2002; 46: 1270–81.
23. Tan EM, Feltkamp TEW, Smolen JS, et al. Range of antinuclear antibodies in 'healthy' individuals. Arthr Rheum 1997; 40: 1601-11.
24. Shmerling R. Autoantibodies in Systemic Lupus Erythematosus – There before you know it. N Engl J med 2003; 1499- 1500.
25. Rahman A, Isenberg D. Systemic lupus erythematosus. N engl J med 2008; 358: 929-39.

26. Cortés-Hernández, Ordi-Rios J, Labrador M, et al. Antihistone and Anti-double-stranded deoxyribonucleic acid antibodies are associated with renal disease in systemic lupus erythematosus. *Am J Med.* 2004; 116: 165–173.
27. Bigler C, López-Trascasa M, Potlukova E, et al. Antinucleosomas antibodies as a marker of active proliferative lupus nephritis. *Am J Kidney Dis* 2008; 51:624-29.
28. Holgate ST, Haslam P, Turner-Warwick M. The significance of antinuclear and DNA antibodies in cryptogenic fibrosing alveolitis. *Thorax* 1983; 38: 67–70.
29. Schattner A, Aviel- Ronen S, Mark E. Accelerated usual interstitial pneumonitis, anti- DNA antibodies and hypocomplementemia. *Journal of Internal Medicine* 2003; 254: 193–6.
30. Kazeroni E, Martínez F, 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: 977-83.
31. Bodolay E, Csiki Z, Szekanecz Z, et al. Five-year follow-up of 665 Hungarian patients with undifferentiated connective tissue disease (UCTD). *Clin Exp Rheumatol* 2003; 21: 313–20.
32. Doria A, Mosca M, Gambari PF, Bombardieri S. Defining unclassifiable connective tissue diseases: incomplete, undifferentiated, or both? *J Rheumatol* 2005; 32: 213–15.

33. Kinder B, Collard H, Koth L, et al. Idiopathic Nonspecific Interstitial Pneumonia. Lung Manifestation of Undifferentiated Connective Tissue Disease?. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 167: 691–7.
34. Mosca M, Neri R, Bombardieri S. Undifferentiated connective tissue diseases (UCTD): a review of the literature and a proposal for preliminary classification criteria. *Clin Exp Rheumatol* 1999; 17: 615–620.
35. Riha R, Duhig E, Clarke B, Steele R, Slaughter R, Zimmerman P. Survival of patients with biopsy-proven usual interstitial pneumonia and nonspecific interstitial pneumonia. *Eur Respir J* 2002;19:1114–1118
36. Fischer A, West S, Swigris J, et al. Connective Tissue Disease-Associated Interstitial Lung Disease: A Call for Clarification. *Chest* 2010; 138:251-256.

ANEXOS:

Cuadro 1.
Descripción de las variables, definición operacional y medida.

TIPO	NOMBRE	DEFINICIÓN OPERACIONAL	MEDIDA
CUALITATIVAS	1. Disnea	1. Sensación de falta de aire	0) NO
DICOTÓMICA	2. Tos	2. Reflejo de protección de la vía aérea consistente en contracción espasmódica de la vía aérea acompañada de sonido característico.	1) Sí
	3. Expectoración	3. Expulsión de sustancia (esputo) producida en la vía aérea.	
	4. Crepitantes	4. Ruido respiratorio anormal que se produce con la apertura de los alveolos	
	5. Mialgias	5. Síntoma caracterizado por dolor muscular que afecta a uno o varios músculos	
	6. Acropaquias	6. Ensanchamiento anormal de las falanges distales de manos y pies	
	7. Artritis	7. Inflamación de dos o más articulaciones periféricas, no erosiva.	
	8. Eritema malar	8. Dermatitis caracterizada por cambios de coloración y edema en área malar bilateral	
	9. Eritema discoide	9. Dermatitis en forma de disco caracterizada por cambios de coloración y edema en ocasiones con descamación	
	10. Fotosensibilidad	10. Cambios en la coloración de la piel a la exposición a rayos UV	

	<p>11. Úlceras orales</p> <p>12. Derrame pleural</p> <p>13. Derrame pericárdico</p> <p>14. Enfermedad renal</p> <p>15. Trastorno neurológico</p> <p>16. Anemia hemolítica</p> <p>17. Leucopenia</p> <p>18. Linfopenia</p> <p>19. Trombocitopenia</p> <p>20. ANTI – DNA Dc</p> <p>21. Anti-Nucleosomas</p> <p>22. Recaída</p>	<p>11. Erosión de la mucosa oral no dolorosas en algún momento de la vida</p> <p>12. Acumulo anormal de líquido en espacio pleural</p> <p>13. Acumulo anormal de líquido en el espacio pericardico</p> <p>14. Proteinas en orina mayor a 0.5 g/día o 3+, o cilindros celulares.</p> <p>15. Presencia de convulsiones o psicosis en ausencia de otra causa</p> <p>16. Destrucción de glóbulos rojos por anticuerpos, corroborado por hemoglobina menor de 10 g/dl, con aumento de la deshidrogenasa láctica, aumento de los niveles de bilirrubina indirecta.</p> <p>17. Cuenta de leucocitos menos de 4000/mm</p> <p>18. Cuenta de linfocitos menor de 1500/mm³</p> <p>19. Cuenta de plaquetas menor de 100000/mm³</p> <p>20. Presencia de anticuerpos anti DNA</p> <p>21. Presencia de anticuerpos antinucleosomas</p> <p>22. Disminución de la FVC en $\geq 10\%$ y/o caída de $\geq 15\%$ de la DLCO y/o aumento de la tos y/o aumento de la disnea.</p>	
	<p>1. Escala de Kazeroni</p>	<p>1. Escala de calificación del grado de inflamación y fibrosis mediante la tomografía</p>	<p>Escala de fibrosis: 0.No fibrosis</p>

	<p>2. Patrón tomográfico</p>	<p>de alta resolución de tórax</p> <p>2. Imagen predominante en el tórax obtenida mediante tomografía computada de alta resolución</p>	<p>1. Engrosamiento interlobular septal</p> <p>2. Panalización <25% del lóbulo</p> <p>3. Panalización 25-49% del lóbulo</p> <p>4. Panalización del 50-75% del lóbulo</p> <p>5. Panalización de >75% del lóbulo</p> <p>Escala de inflamación</p> <p>0. No vidrio deslustrado</p> <p>1. Vidrio deslustrado \leq5% del lóbulo</p> <p>2. Vidrio deslustrado de 5-<25% del lóbulo</p> <p>3. Vidrio deslustrado del 25-49% del lóbulo</p> <p>4. Vidrio deslustrado del 50-75% del lóbulo</p> <p>5. Vidrio deslustrado de > 75% del lóbulo.</p> <p>1. Alveolar: Opacidades de ocupación alveolar</p> <p>2. Intersticial: opacidades lineales que dependen de el intersticio peribroncovascular, y subpleural</p> <p>3. Bronquiectasias: presencia de dilatación bronquial con relación vaso-bronquio \leq1:1.5 y bronquio visible hasta la</p>
--	------------------------------	--	---

			<p>periferia.</p> <p>4. Vidrio deslustrado: opacidad que permite ver estructuras anatómicas</p> <p>5. Panalización: Imágenes de hiperclaridad areolar de distribución subpleural en 2 hileras.</p>
Cuantitativa continua	<ol style="list-style-type: none"> 1. Anti- DNA Dc 2. Dilución anti-nucleosomas 3. Hemoglobina 4. Hematocrito 5. Glucosa 6. Urea 7. Creatinina 8. Proteínas totales 9. Albumina 10. Globulina 11. DHL 12. CPK 13. FVC 14. FEV 1 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Niveles de anticuerpos anti-DNA doble cadena medidos mediante el método..... 2. Niveles de dilución de anticuerpos anti-nucleosomas medidos mediante el método..... 3. Concentración de hemoglobina 4. Porcentaje de elementos formes de la sangre 5. Niveles séricos de glucosa 6. Niveles séricos de urea 7. Niveles séricos de creatinina 8. Niveles séricos de proteínas totales 9. Niveles séricos de albumina 10. Niveles séricos de globulinas 11. Niveles séricos de deshidrogenasa láctica 12. Niveles séricos de creatininfosfoquinasa 13. Volúmen de aire espirado mediante una espiración forzada posterior a una inspiración máxima. Obtenido mediante espirometría 14. Cantidad de aire espirado durante el primer segundo mediante una espiración forzada. Obtenido 	<p>UR/L</p> <p>Dilucion</p> <p>g/dl</p> <p>%</p> <p>mg/dl</p> <p>mg/dl</p> <p>mg/dl</p> <p>g/l</p> <p>g/L</p> <p>g/L</p> <p>U/L</p> <p>U/L</p> <p>% predicho</p> <p>% predicho</p>

		mediante espirometría	
	15. Capacidad pulmonar total	15. Es el volumen de aire que se puede espirar posterior a una maniobra de capacidad inspiratoria. Medido mediante pletismografía	% predicho
	16. Volumen residual	16. Volúmen de aire contenido en los pulmones posterior a espiración forzada. Medido mediante pletismografía	% predicho
	17. pH	17. Concentración logarítmica de hidrogeniones en la sangre	mmHg
	18. pCO2	18. Presión parcial de dióxido de carbono en la sangre arterial. Obtenido mediante gasometría arterial	mmHg
	19. pO2	19. Presión parcial de oxígeno en la sangre. Obtenido mediante gasometría arterial	mEq/l
	20. HCO3	20. Concentración de bicarbonato sanguíneo, medido mediante gasometría arterial.	
	21. Diferencia alveolo - arterial	21. Cálculo del gradiente entre la presión parcial de oxígeno arterial y la presión del gas alveolar.	mmHg
Cuantitativa discontinua	1. Leucocitos 2. Neutrofilos 3. Linfocitos 4. Plaquetas 5. FEV1 / FVC		Cel/mm3 Cel/mm3 Cel/mm3 Cel/mm3 %

6. DLCO		U
7. Saturación		%
8. Fracción de eyección del ventrículo izquierdo		%
9. Presión sistólica de la arteria pulmonar		mmHg
10. Macrófagos en LBA		%
11. Linfocitos en LBA		%
12. Neutrófilos en LBA		%
13. Eosinófilos en LBA		%
14. Seguimiento		Días
15. Días de seguimiento al momento de recaída		Días

TIPO	NOMBRE	MEDIDA
CUANTITATIVA DISCONTINUA	EDAD	AÑOS
CUALITATIVA DICOTOMICA	GENERO	0) Femenino 1) Masculino

VARIABLE	N= 9
Mujeres	4 (45)
Edad. Años (media, DE)	70± 7.3
Tiempo de evolución (semanas, mediana RIQ)	32(8-36)
Síntomas	
Tos (%)	9(100)
Tos productiva (%)	4(44)

Cuadro 2.
Características generales de los pacientes

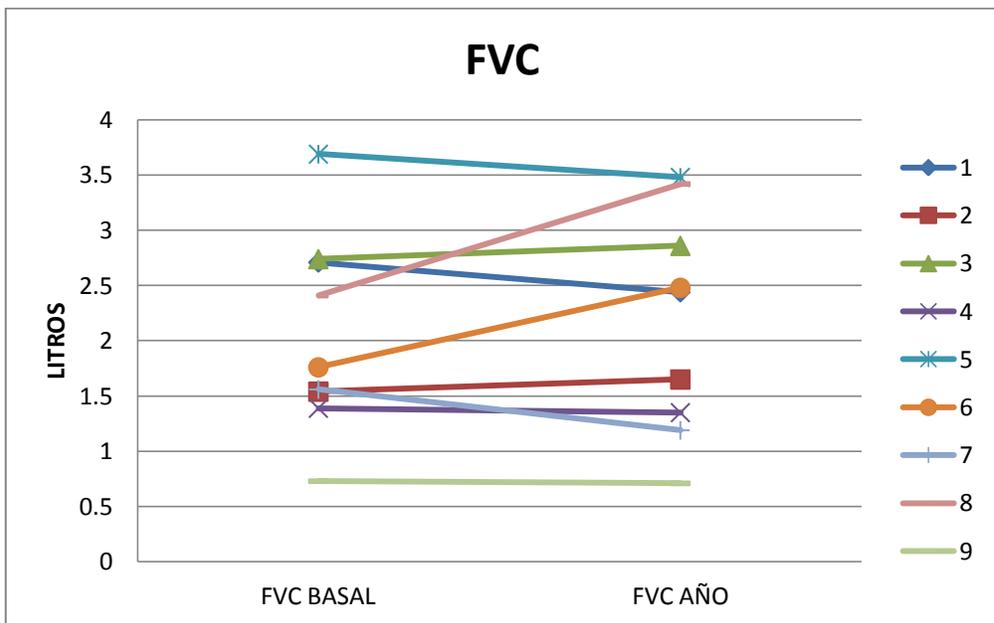
Disnea (%)	9(100)
Fiebre (%)	0(0)
Artritis (%)	0(0)
Mialgias (%)	2(22)
Estertores (%)	9(100)
Acropaquias (%)	6(66)
Anticuerpos Antinucleares (%)	9(100)
Anticuerpos anti DNA doble cadena (%)	8(88)
Anticuerpos antifosfolípidos (%)	1 (11)
Anticuerpos anti-Sm (%)	0 (0)

Cuadro 3.
Cuadro que muestra los resultados de las pruebas de función respiratoria al ingreso y a los 12 meses de seguimiento.

VARIABLE	BASALES N= 9	12 MESES N = 9	P
FVC (litros, mediana)(RIQ)	1.76(1.54-2.71)	2.44 (1.35-2.86)	0.8
% predicho, mediana (RIQ)	72 (61-80)	84(65-91)	0.46
FEV1 (litros, mediana)(RIQ)	1.2 (1.12-2.19)	1.53 (1.34-2.32)	0.19
DLCO % predicho, mediana (RIQ)*	69(44.5-86)	75(41-94)	0.4
TLC (litros, mediana) (RIQ) *	3.7 (3.29-4.82)	5.01 (3.11-6.52)	.28
% del predicho (mediana) (RIQ)	75(63-78)	99.5(82-117)	.17

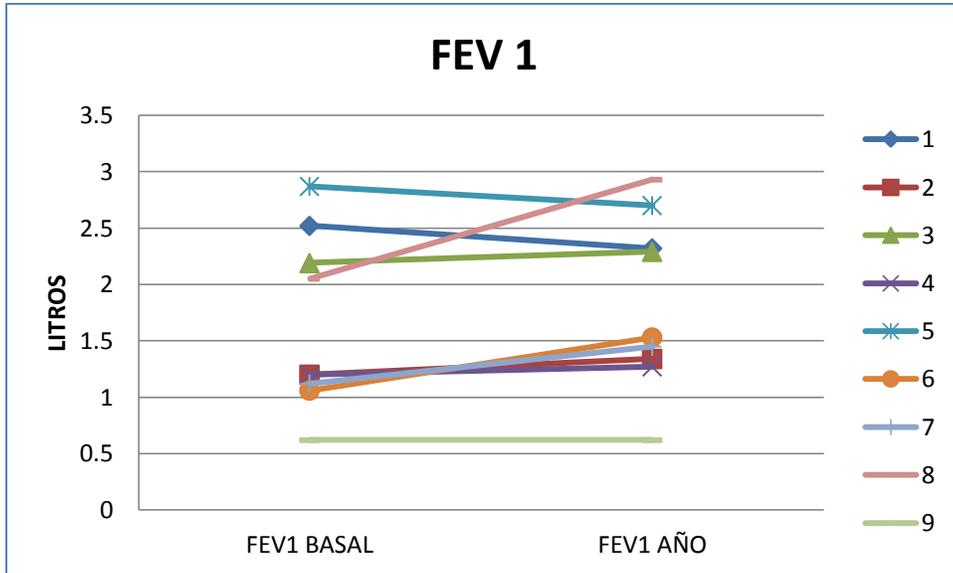
Grafica 1.

Grafica de puntos que muestra los resultados de la capacidad vital forzada por paciente, determinación basal y de seguimiento a los 12 meses.



Grafica 2.

Grafica de puntos que muestra los resultados por paciente del volumen espiratorio forzado en el primer segundo, determinación basal y de seguimiento a los 12 meses.



Cuadro 4.

Cuadro que muestra el valor obtenido en la tomografía de alta resolución con respecto a la escala de Kazerooni.

LÓBULO	INFLAMACIÓN (N=9)	FIBROSIS (N=9)
SUPERIOR DERECHO	0.7 ± 0.5	1.7 ± 1.2
MEDIO	1.0 ± 1.09	1.8 ± 1.1
INFERIOR DERECHO	1.0 ± 1.2	2.4 ± 0.5
SUPERIOR IZQUIERDO	0.7 ± 0.5	1.7 ± 1.2
LINGULA	0.7 ± 0.9	1.7 ± 1.1
INFERIOR IZQUIERDO	0.8 ± 1.2	2.0 ± 0.9