



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE POSTGRADO E INVESTIGACIÓN  
INSTITUTO NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**“COMPORTAMIENTO CLÍNICO DE LOS PACIENTES CON NEUMONÍA  
INTERSTICIAL ASOCIADA A AUTO-ANTICUERPOS”**

T É S I S   D E   P O S G R A D O

PARA OBTENER EL TÍTULO DE LA ESPECIALIDAD DE NEUMOLOGÍA

---

P R E S E N T A

DRA. YESSICA AGUILAR NAVARRETE

TUTOR: DR. JORGE ROJAS SERRANO

CO-TUTOR: DRA. MAYRA E. MEJIA ÁVILA



MÉXICO  
2012



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

---

DRA. MARGARITA FERNÁNDEZ VEGA  
SUBDIRECTORA DE ENSEÑANZA  
INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS

---

DR. JUAN CARLOS VÁZQUEZ GARCÍA  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE POSTGRADO CONACYT EN NEUMOLOGÍA  
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS

---

DR. JORGE ROJAS SERRRANO  
ASESOR DE TESIS  
REUMATOLOGO ADSCRITO A LA CLINICA DE ENFERMEDADES INTERSTICIALES  
INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS  
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXIO

---

DRA. YESSICA AGUILAR NAVARRETE  
AUTOR DE TESIS  
RESIDENTE DE NEUMOLOGIA ADULTO  
INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS

Título del proyecto

**“COMPORTAMIENTO CLÍNICO DE LOS PACIENTES CON NEUMONÍA INTERSTICIAL ASOCIADA A AUTO-ANTICUERPOS”**

**Autor de tesis**

**Yessica Aguilar Navarrete**

Residente de Neumología Adultos de tercer año  
Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias

Funciones: Participación en el desarrollo del protocolo, revisión de los expedientes, discusión y redacción de las conclusiones

**Tutor**

**Jorge Rojas Serrano**

Médico adscrito de la Clínica de Enfermedades Intersticiales en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias. Profesor de posgrado de la Universidad Nacional de México, programa de maestría en ciencias médicas, facultad de medicina.

Funciones: Participación en el desarrollo del protocolo, desarrollo del análisis estadístico, discusión y redacción de las conclusiones.

**Co-tutor**

**Mayra Edith Mejía Ávila**

Jefa del servicio de la Clínica de Enfermedades Intersticiales en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias.

Alta especialidad en Imagenología tomográfica de tórax.

Maestra en Ciencias Médicas

## **DEDICATORIA**

Este cierre de ciclo va dedicado a mis padres que con lo poco que tienen me han dado TODO lo que está al alcance de sus manos, me abrieron los ojos hacia el horizonte y me enseñaron la meta, sin dejarme caer, siempre al pendiente de mis resbalones, sólo como apoyo y dejándome levantar sólo para así apreciar lo que verdaderamente vale en ésta vida, los amo papas.

## **AGRADECIMEINTOS**

En primer instancia a Dios que en su significado para mí, me ha permitido vivir, y vivir la vida de la forma más plena, con las capacidades aptas para desarrollarme en todos los sentidos.

Definitivamente a Miguel Ángel Villar el amor de mi vida, por todo ese apoyo desde el principio hasta el final, por los buenos y malos momentos que tiene la medicina y en los que siempre me ha ayudado a brincar todos esos obstáculos. Te amo mi amor.

A mis hermanos Dennys, Andro y Elvi por ser parte de mi formación, con los que aprendí a compartir y me dieron la estabilidad emocional y obtener la fuerza de ser una familia no plena pero sí muy amada.

A mis compañeros de generación con los que en cada servicio aprendí de ellos y me apoyaron, Vero, Pepe Charly, Sosa, Nacachely, Male, Néstor y el resto que siempre me ayudaron y compartimos el trabajo para que se hiciera menos pesado.

A esta Institución con todo su grupo de médicos adscritos y profesores que nos indujeron a la enseñanza y a hallar el interés que puede tener cada paciente y su enfermedad para lograr la sanación del mismo y la satisfacción en nuestro trabajo al mismo tiempo.

Y sobre todo a la Dra. Mayra Mejía gran mujer y pieza importante en ésta gran Institución y compartió sus conocimiento en éste trabajo; junto con el Dr. Rojas Serrano, clave y pilar en el protocolo, que sin él no hubiera sido posible.

## **INDICE**

<b>ANTECEDENTES.....</b>	<b>1</b>
<b>PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....</b>	<b>11</b>
<b>OBJETIVO.....</b>	<b>14</b>
<b>JUSTIFICACION.....</b>	<b>15</b>
<b>HIPOTESIS.....</b>	<b>15</b>
<b>PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....</b>	<b>16</b>
<b>DISEÑO.....</b>	<b>16</b>
<b>RESULTADOS.....</b>	<b>17</b>
<b>DISCUSIÓN.....</b>	<b>21</b>
<b>CONCLUSIONES.....</b>	<b>23</b>
<b>ANEXOS.....</b>	<b>24</b>
<b>BIBLIOGRAFIA.....</b>	<b>39</b>

## **ANTECEDENTES**

Las Enfermedades Pulmonares Intersticiales (EPI) son un grupo heterogéneo de padecimientos, resultado del daño en el parénquima pulmonar por una variedad de patrones de inflamación y fibrosis. [24] El intersticio incluye el espacio entre el epitelio y la membrana basal endotelial y es el sitio primario de lesión en las EPI. Sin embargo, éstos desórdenes frecuentemente no afectan sólo el intersticio sino también los espacios aéreos, la vía aérea periférica, los vasos con su respectivo epitelio y revestimiento endotelial. [24]. Es por ello que, son difíciles de evaluar y manejar. El pronóstico generalmente es malo para la vida y la función, sin embargo se ha descrito que algunos pacientes con EPI asociada a enfermedades del tejido conjuntivo (ETC) tienen un mejor pronóstico [16]. Este pronóstico esta en relación a la función pulmonar medida por FVC, a los gases arteriales (PaO<sub>2</sub>), desaturación de oxígeno y sobrevida. [16] [2]

Otra entidad con afectación en general, menos grave es la neumonía intersticial no específica (NINE). Desde 1994, Katzenstein y Fiorelli describieron las características histológicas y la importancia clínica de la NINE. Las características histológicas incluyen un mayor o menor grado de inflamación y fibrosis intersticial que parecen desarrollarse en un plazo determinado, el proceso es temporalmente homogéneo. [6] [24]



En el consenso de expertos del 2001 de las NII, se publicó en las guías ATS/ERS la definición de forma más específica, sobre la base de los aspectos histopatológicos como la naturaleza idiopática, la cual, la distingue de la neumonía intersticial usual. [24]

El hecho clínico más importante de la NINE es que el pronóstico es sustancialmente mejor que la UIP. La NINE puede ser clasificada en base a la cantidad relativa de inflamación y fibrosis pulmonar. Los pacientes con predominio de fibrosis (NINE fibrótica) tienen un pobre pronóstico más que aquéllos con un patrón histológico inflamatorio (NINE celular). Las características clínicas de la NINE son similares a aquellos con UIP, excepto que los primeros son más comúnmente mujeres y generalmente los hombres tienen una edad más joven en comparación con la UIP.[26]

Las lesiones usualmente son de predominio basal, la distribución transversa puede ser subpleural, peribroncovascular o ambas. La consolidación es poco común y la panalización es rara. [26] Las anomalías parenquimatosas de la NINE incluyen patrón reticular, bronquiectasias por tracción y vidrio deslustrado, que en las valoraciones de seguimiento, todas pueden ser reversibles.

Más recientemente, la clasificación patológica de la fibrosis pulmonar ha sido reevaluada y se ha informado que el patrón NINE es frecuentemente observado en la neumonía intersticial asociada con las ETC, sin embargo, una porción significativa de la NINE se considera no estar asociada con éstas enfermedades reumatológicas pero sí tener naturaleza idiopática.[6]

Pese a ello, los pacientes tienen claramente un mejor pronóstico en comparación con aquellos con neumonía intersticial tipo usual, en donde la progresión de la enfermedad, el

grado de fibrosis y la supervivencia a 3 y 5 años es peor en el patrón usual que en la NINE [2]

[15] En diferentes cohortes de pacientes con diagnóstico de EIP y patrón NINE, se ha observado que alrededor del 15% con esta entidad, los cuales se han seguido a través del tiempo, terminan presentando alguna enfermedad sistémica con criterios diagnósticos completos y bien definidos. [6] [21]. Sin embargo, existe un número aún no bien precisado de pacientes con patrón NINE y algún auto-anticuerpo positivo, pero sin cumplir criterios clínicos diagnósticos bien definidos para clasificarlos en alguna enfermedad sistémica. Este grupo de pacientes ha recibido diferentes denominaciones, entre ellas enfermedad del tejido conjuntivo de “predominio pulmonar”, “formas frustradas de EIP [2] enfermedad vascular de la colágena con “pulmón dominante” [20] entre otras.

#### AUTO-ANTICUERPOS NUCLEARES

Los Auto-anticuerpos Antinucleares (ANA) detectados por Inmunofluorescencia Indirecta (IFI) en líneas celulares se consideran la prueba inicial de laboratorio que apoya al diagnóstico de las enfermedades auto-inmunes debido a su alta sensibilidad. [1] Éstos Auto-anticuerpos se encuentran con una alta frecuencia en enfermedades auto-inmunes como: Lupus Eritematoso Sistémico (LES), síndrome de Sjögren, enfermedad mixta del tejido conectivo, esclerosis sistémica y otras. Aunque, su relevancia clínica aún no ha sido bien establecida. [1]

Actualmente, la técnica más utilizada para la detección de los ANA es la IFI, la cual fue desarrollada en 1950 por Conns et al y, posteriormente, modificada por Tan en 1966, que empleaba como sustratos cortes de hígado o riñón de ratón. Actualmente la técnica más

utilizada y estandarizada para su interpretación es la que utiliza células HEp-2. [1]

En la población mexicana, los ANA tienen una alta prevalencia a títulos relativamente bajos, aunque en niños y adultos mayores también se detectan, pero a títulos más altos. [1]

Los ANA detectados por IFI deben ser evaluados en base al patrón y al título. La detección específica de diversos auto-anticuerpos (anti-ENA, ADNcd, etc.) resulta útil en el diagnóstico y seguimiento de pacientes con enfermedades autoinmunes. [1]

La descripción de las características de los patrones que con mayor frecuencia se detectan por IFI en células HEp-2 en sueros de pacientes con enfermedades autoinmunes son:

*Patrón homogéneo*: se caracteriza por una tinción homogénea en el núcleo, cuya intensidad puede variar dependiendo de la concentración de los anticuerpos presentes en el suero.

El *patrón periférico* se caracteriza por tinción regular alrededor del núcleo; el centro de este patrón muestra menos tinción. [1]

Los patrones de ANA que se observan con mayor frecuencia son los moteados, tanto fino como grueso.

En cuanto al *patrón moteado fino*, éste se caracteriza por tinción del núcleo con gránulos finos o gruesos, los nucléolos no se tiñen así como tampoco se tiñe la placa de la cromatina en células en división. [1]

El *patrón centromérico* tiene como características que los núcleos se tiñen con puntos finos distribuidos de manera homogénea en el núcleo del plasma de las células en inter-fase. [1]

La tinción en las células en división muestra un punteado fino localizado en la placa de la cromatina.

El *patrón nucleolar* tiene como característica una tinción intensa de los nucléolos. La placa de la cromatina en las células en división se tiñe de manera difusa debido a reactividad cruzada de los anticuerpos dirigidos contra los RNA nucleolares con el ADN de la cromatina. [1]

El *patrón de la lámina nuclear o laminar* es aquel en el que se observa tinción concentrada alrededor del núcleo y no se extiende hacia el citoplasma. A diferencia del patrón periférico, la placa de la cromatina en las células en división es negativa. [1]

El *patrón centriolar* se identifica por la tinción intensa de los centriolos en células en división. Las estructuras teñidas se pueden identificar desde la fase G2, donde se ven dos puntos muy juntos, y en metafase, donde se localizan en los polos de la célula. Cuando se tiñen los centriolos, los filamentos del huso acromático y las células en interfase tienen un patrón moteado fino. El patrón se define como NuMA-1 (del inglés, nuclear mitótica apparatus). La tinción de los centriolos y del huso mitótico sin tinción del núcleo en células en interfase se define como NuMA-2. [1]

En relación a los *patrones citoplásmicos* identificados en células HEp-2, los más frecuentes son:

El patrón citoplásmico, que se define como tinción homogénea que cubre todo el citoplasma. El *patrón mitocondrial* se caracteriza por una tinción granular en hileras

punteadas que rodean al núcleo y se extienden hacia el citoplasma sin cubrirlo por completo.[1]

El reconocimiento de los componentes del citoesqueleto (microtúbulos, microfilamentos y filamentos intermedios) da un patrón citoplásmico que se conoce como patrón de filamentos intermedios o de músculo liso y se caracteriza por tinción en forma de hilos en el citoplasma. Un patrón de filamentos intermedios con título mayor a 1:160, de acuerdo a los valores de referencia previamente reportados en mestizos mexicanos, se debe interpretar como un resultado positivo para anticuerpos anti-músculo liso. [1]

Se han reportado otros patrones de ANA (v. g. lisosomal, Na, PCNA, peroxisomas, etc.) que pueden ser identificados en células HEp-2, pero son poco frecuentes y su valor diagnóstico está aún en estudio. [1]

Los patrones nucleares y citoplásmicos descritos anteriormente son patrones puros. Sin embargo, es importante resaltar que más del 90% de los ANA detectados en células HEp-2 se presentan combinados con al menos 2 patrones diferentes nucleares y/o citoplásmicos.[1]

La interpretación y uso clínico de los Auto-anticuerpos pueden guiar la Diagnóstico Inmunológico, por ejemplo:

*Patrón Homogéneo.* (Difuso. Lupus Eritematoso Sistémico (LES), Artritis Reumatoide (AR), Lupus Eritematoso light).

*Patrón Moteado.* (Puntos pequeños, uniformes. LES, Síndrome de Sjögren (SS), Esclerodermia, Enfermedad del Tejido Conectivo Mixto (ETCM).

*Patrón Periférico.* (Anular. LES)

*Patrón Nucleolar.* (Intenso, homogéneo de los Nucléolos. Esclerosis Sistémica): Anti Th/To, anti fibrilarina, anti PM/SCL, anti Ku, anti RNP polimerasa I, II, III.

Si bien no se ha observado una clara asociación entre patrones y títulos de ANA con manifestaciones clínicas de las diferentes patologías autoinmunes, es clara la asociación entre patrones de ANA y el reconocimiento de antígenos específicos. [1]

Los ANA no caracterizan a una enfermedad autoinmune en particular, pero grupos de auto-anticuerpos se encuentran presentes con mayor frecuencia en enfermedades autoinmunes específicas. [1]

Por lo tanto, la determinación de ANA mediante IFI es la principal prueba de tamizaje inicial cuando se sospecha de enfermedades auto-inmunes y nos pueden orientar en el abordaje diagnóstico de cada paciente en particular.

#### MANIFESTACIONES RESPIRATORIAS DE LAS ENFERMEDADES DE TEJIDO CONECTIVO

Los pacientes con ETC pueden englobar una variedad de manifestaciones respiratorias, incluyendo, Enfermedad Pleural, Hipertensión Pulmonar, Enfermedad Bronquial o Bronquiolar, Neumonía Intersticial, Enfermedad Pulmonar restrictiva secundaria a cambios músculo-esqueléticos y Enfermedad Pulmonar iatrogénica Droga-inducida[2] y pueden ser la primera manifestación de una enfermedad reumática.

En el *Lupus Eritematoso Sistémico*, se pueden presentar manifestaciones pulmonares sin reunir criterios formales para LES como pleuritis y/o neumonitis lúpica, Síndrome de pulmón atrapado, capilaritis con hemorragia alveolar, embolia pulmonar asociada a anticoagulante lúpico, entre otros.  
[14]

Histológicamente, la enfermedad Pulmonar Intersticial *Reumatoide* (EPI-AR) no se ha caracterizado. EPI-AR a menudo comienza como un infiltrado alveolar en parches que en los casos más graves progresan rápidamente a infiltrados reticulares o nodulares en la Tomografía de Alta Resolución (TACAR). Las bronquiectasias por tracción y la panalización periférica son comunes en la enfermedad más avanzada. No hay hallazgos específicos de la TACAR que puedan distinguir la AR de Fibrosis Pulmonar Idiopática (FPI).[14]

Debido a que los síntomas de artritis pueden ocurrir hasta 2 años después de la aparición de la enfermedad pulmonar, un paciente que tiene una patología o una TAC sugerente de FPI debe ser abordado con factor reumatoide (FR) y supervisado por el desarrollo de la AR. Aunque no hay una diferencia en la frecuencia de la EPI-AR, la enfermedad y la progresión son más graves en los pacientes que son positivos y se correlaciona con el título de FR.[14]

La *Esclerosis Sistémica (esclerodermia)* es una fibrosis sistémica de etiología desconocida que se presenta con dos fenotipos clínicos: Variante limitada (CREST) y variante difusa. Por lo general, los ANA son positivos en ambos subgrupos de la enfermedad: los anti-centrómero T0/TH son predominantes en la enfermedad limitada y los anticuerpos anti-SCL-70 se encuentran más comúnmente en la enfermedad difusa y se asocia con una alta prevalencia en las EPI.

Una enfermedad que se llama "Esclerosis sistémica sin esclerodermia" se ha descrito como aquella en la que, la mayoría de las características de la esclerosis sistémica están presentes, a excepción del engrosamiento en la piel. Estos pacientes tienen una alta prevalencia de alteración en la motilidad esofágica y el lecho ungueal, reflujo anormal, y la enfermedad pulmonar es típica de neumonía intersticial no específica (NINE). La fibrosis pulmonar, por lo general del tipo NINE, se produce en la mayoría de los pacientes que tienen esclerodermia, con una prevalencia del 70%. Progresar a enfermedad pulmonar restrictiva severa en aproximadamente el 15% de los pacientes que suelen tener afección cutánea difusa. [14]

La *Polimiositis PM/Dermatomiositis DM* es una enfermedad muscular rara que se caracteriza por debilidad muscular proximal. Algunos pacientes tienen DM, sin enfermedad muscular (DM amiotrófica) y pueden tener enfermedad pulmonar. La enfermedad pulmonar es una manifestación frecuente. En la PM / DM también pueden presentar afección pulmonar aguda que se presenta como SDRA.[14]

Por lo general, la histología de la enfermedad pulmonar difusa de la PM / DM es NINE, aunque la Neumonía Intersticial Usual (ingles UIP), Neumonía criptogénica (ingles CP), y el Daño alveolar difuso (DAD) también se han descrito. Típicamente, la TACAR muestra opacidades en vidrio deslustrado e infiltrados alveolares que por lo general son concordantes con la FVC y la DLCO. [14]

El *Síndrome de Sjögren* (SS) es una exocrinopatía autoinmune y una epitelitis autoinmune que se caracteriza por linfoproliferación e infiltración linfocítica de las glándulas y el tejido glandular. Típicamente, los pacientes presentan boca seca (xerostomía), ojos secos (queratoconjuntivitis), y



artritis. El SS es una complicación de muchas ETC (SS secundario), pero también puede presentarse sin otras ETC (SS primario). Los síntomas pulmonares del SS incluyen tos y disnea. Por lo general, la tos es por xerotrachea (tráquea seca), aunque la inflamación de las vías respiratorias pequeñas a menudo está presente, causa obstrucción de la fisiología respiratoria. La bronquiolitis linfocítica que está asociada con el SS puede avanzar a bronquiectasias. [14]

La enfermedad pulmonar es común en Enfermedad de Tejido conectivo Mixto sin embargo, frecuentemente es subclínica y sólo se identifica por imágenes radiográficas. Usualmente hay menos panalización como en el SS y menos vidrio deslustrado que en la PM/DM. [14]

Los pacientes también tienen un riesgo incrementado de infecciones oportunistas, frecuentemente favorecido por la terapia con Corticoesteroides y/o Inmunosupresiva o Inmunomoduladora.[2]

La frecuencia respectiva de las manifestaciones, su presentación clínico-radiológica, respuesta al tratamiento y el resultado son dependientes de la ETC subyacente.[2]

Las causas respiratorias de muerte incluyen EPI, neumonía por aspiración, falla ventilatoria secundaria a disfunción diafragmática y, raramente SIRA, Derrame pleural, Neumotórax, Hipertensión pulmonar, hemorragia alveolar difusa y disnea debida a dermatopolimiositis asociada a Enfermedad Cardíaca.[2]

### PATRONES HISTOLOGICOS

Las Neumonías Intersticiales Idiopáticas son un grupo de Enfermedades parenquimatosas difusas que comparten muchas características pero, que son suficientemente diferentes unas de otras para ser

designadas como entidades diferentes. En general incluyen Neumonía Intersticial Usual (inglés UIP), Neumonía Intersticial No específica (inglés NSIP), Neumonía intersticial Descamativa (NID), Enfermedad Pulmonar Intersticial asociada a bronquiolitis (inglés RB-ILD), Neumonía Organizada criptogénica (COP), Neumonía Intersticial Aguda (AIP) y la Neumonía Intersticial Linfoidea (LIP).

[26]

A pesar de que varios patrones histopatológicos han sido descritos en pacientes con ETC asociados a EPI, incluyendo la Neumonía Organizada, Neumonía Intersticial Usual (UIP), Daño alveolar difuso y Neumonía Intersticial Linfocítica; la Neumonía Intersticial No Específica es el patrón histopatológico más frecuente, aunque la UIP es más frecuente en la AR.[2]

La NINE Idiopática ha demostrado tener un mejor pronóstico que la FPI.[2] Debido a la alta frecuencia de NINE, la supervivencia de los pacientes con dermatomiositis relacionada con EPI es también mejor que la de la FPI. La NINE es también el patrón más frecuente de EPI en la esclerosis sistémica primaria y el Síndrome de Sjögren, mientras que la UIP puede ser más frecuente en la artritis reumatoide.[2]

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.**

Existen aún muchas lagunas con respecto a la verdadera asociación entre las EPI y las enfermedades autoinmunes. Como se planteó en la introducción, hay pacientes con diversas formas de EPI que tienen la presencia de autoanticuerpos. Esta observación ha sido reportada por diversos grupos de investigadores en el campo de las EPI. Por otra parte, se ha descrito que la EPI puede "preceder" a algunas manifestaciones sistémicas.[2] Las Enfermedades de tejido conectivo pueden ser limitadas a

“formas frustadas” ya que éstas pueden ser particularmente difíciles de reconocer. Ej: los criterios de clasificación para Esclerosis Sistémica ahora incluye Esclerosis sistémica sin escleroderma, una condición caracterizada por involucro de órganos viscerales, anormalidades en los capilares del lecho ungueal y Anticuerpos antinucleares positivos pero, con mínimo o sin involucro cutáneo, lo cual, puede ser asociado con Enfermedad Pulmonar Intersticial progresiva.[2]

El reconocimiento de una ETC subyacente puede incluso ser más difícil cuando el inicio de la enfermedad es agudo o subagudo, condición que se puede observar en los pacientes con dermatomiositis.[2] Sudan et al [36] dirigió nuevos aspectos en la presentación clínica de la Enfermedad Pulmonar Intersticial en la dermatomiositis. En una cohorte retrospectiva de 14 pacientes con dermatomiositis amiopática identifico 2 perfiles diferentes de acuerdo al inicio clínico, 5 de 12 pacientes tuvo una EPI crónica con un deterioro progresivo lento (frecuentemente con un patrón histopatológico de NINE, cuando se le pudo realizar biopsia pulmonar), la mayoría, 7/12 se presentaron como una Enfermedad pulmonar difusa aguda o subaguda, con una patrón de daño alveolar difuso en la histopatología. [2]

La Neumonía intersticial con el término “idiopática” (basado sobre todo por histopatología) según las guías americanas y europeas, (ATS/ERS) la aplicación en EPI asociada a ETC es aún discutible.

Por ejemplo, se ha demostrado que la importancia en pronóstico de acuerdo al patrón histopatológico de la enfermedad pulmonar relacionada con la esclerosis sistémica (NINE contra UIP) difiere de la idiopática en esta entidad. Se encontraron menos focos fibroblásticos en pacientes con UIP, en el contexto de la ETC que en aquellos con FPI, lo que sugiere que estas entidades pueden ser distintas.

El estudio de Suda et al. [36] tiende a indicar que algunos casos de EPI (especialmente con un inicio agudo), que ocurre en el contexto de la miopatía inflamatoria idiopática o formas frustradas de ETC, pueden incluir funciones de varios de las correspondientes entidades idiopáticas clínico-patológicas de la clasificación (es decir, NINE y daño alveolar difuso), pero no encaja bien en una sola de ellas.[2]

La detección de auto-anticuerpos levanta mayores cuestiones y puede no aclarar la clasificación. En ausencia de manifestaciones extratorácicas atribuibles a ETC (ej artritis inflamatoria, esclerodactilia) los reumatólogos son renuentes al diagnóstico de ETC incluso, cuándo los auto-anticuerpos son altamente específicos y el patrón de Neumopatía Intersticial están presentes. Por ejemplo, un hombre de 35 años con anticuerpos anti-RNP positivos y NINE en fase fibrótica sin características extratorácicas de enfermedad autoinmune. Bajo éste esquema, éste paciente no podría ser clasificado con ETC. Otro ejemplo similar es una mujer de 40 años con Neumonía Intersticial Linfoidea y títulos elevados de ANA con patrón moteado e hipomotilidad esofágica como única manifestación extratorácica que no puede ser definida como ETC; ninguno de los 2 casos reúnen los criterios para ETC y tampoco se pueden considerar con el término “Idiopático” por los neumólogos, ya que presentan auto-anticuerpos positivos.[3]

Aryeh Fisher y cols desde el 2009 proponen un abordaje multidisciplinario y sugieren usar el término “ETC pulmón-dominante” para los casos de ETC en donde la Neumonía Intersticial tiene un gusto reumatológico soportado por auto-anticuerpos o características histopatológicas pero, no reúne los

criterios completos para una ETC definido basado en la ausencia de características extratorácicas para conferir un diagnóstico definido.[3]

El autor citado menciona ...”La presencia de características extratorácicas altamente sugestiva de ETC (por ejemplo, fenómeno de Raynaud, hipomotilidad esofágica, artritis de las articulaciones metacarpofalángicas y/o de las muñecas, edema digital, queratoconjuntivitis sintomática (seca) son importantes y dan un apoyo a una ETC subyacente, pero su ausencia no debe excluir el diagnóstico de ETC pulmón-dominante”. Aunque estas características extratorácicas prestan apoyo a un diagnóstico de ETC, pueden verse afectados por la interpretación subjetiva, y por lo tanto, su presencia en un paciente con EPI en ausencia de evidencia histopatológica o serológica de ETC no es suficiente para conferir una designación de ETC pulmón dominante.

Pese a que la propuesta de Fisher fue publicada en una revista de alto impacto, nosotros consideramos que es una propuesta muy limitada y para poder retarla, consideramos que nuestro primer paso es la identificación de todo el espectro de pacientes con serologías positivas vistos en los últimos 5 años en el servicio de enfermedades intersticiales del pulmón, nuestra hipótesis de trabajo es que existe una gran heterogeneidad de serologías positivas y que probablemente, éstas correlacionen con algún tipo de daño pulmonar evaluado esto por TACR y que algunos de estos pacientes presentan manifestaciones incompletas de enfermedades reumatológicas.

## **OBJETIVO**

Describir el comportamiento clínico, inmunológico y radiológico de los pacientes con Neumonía Intersticial Idiopática con auto-anticuerpos positivos.

## **JUSTIFICACION**

Este grupo de pacientes han causado gran controversia: la reumatología tradicional no acepta a estos pacientes como pertenecientes de algún padecimiento reumatológico bien definido al no cumplir con los criterios de clasificación. Por otra parte los neumólogos no están convencidos de que verdaderamente sean “idiopáticos”.

Al menos otro grupo de investigación en enfermedades intersticiales ha encontrado pacientes similares con un patrón nucleolar en los anticuerpos antinucleares. El grupo del Dr. Fisher de Philadelphia, USA ha trabajado en éste grupo de pacientes y sus resultados los publico en 2009. Fisher denomina a los pacientes con algún autoanticuerpo positivo con el término de enfermedad del tejido conjuntivo pulmón dominante. Sin embargo, consideramos que esa propuesta es errónea porque incluye en el mismo conjunto a un grupo muy heterogéneo de pacientes, nuestra propuesta en este trabajo es describir la heterogeneidad que se puede encontrar en los pacientes tomando como muestra a los pacientes atendidos en el INER; al describir que existe heterogeneidad, estamos aportando información relevante a la mejor evaluación de este grupo de pacientes.

## **HIPOTESIS**

Los pacientes con Enfermedad Pulmonar Intersticial Idiopática que tienen serología positiva para auto-anticuerpos pueden tener importante variabilidad en los perfiles de autoanticuerpos, así como variaciones en su comportamiento clínico y radiológico.

## **PREGUNTA DE INVESTIGACION**

¿Cuál es el comportamiento clínico-radiológico y funcional (presentación y evolución física, patrón tomográfico y características histopatológicas) de los pacientes con Neumonía Intersticial con ANA positivos en la Clínica de Enfermedades Intersticiales del Instituto?

## **DISEÑO**

Estudio Observacional-Descriptivo. De acuerdo a la base de datos de los pacientes que llegan a la clínica de Enfermedades Intersticiales del Instituto, con manifestaciones pulmonares Intersticiales y un patrón inmunológico con Auto-Anticuerpos positivos se captarán a partir de Junio 2011 a Junio 2012 y se observará su comportamiento clínico-inmuno-radiológico en conjunto por el servicio Neumología y el servicio de Reumatología de ésta Institución a través del registro en cada uno de los expedientes médicos sin realizar ninguna intervención médica con respecto a su manejo y/o dirección terapéutica.

## **POBLACION**

### **Criterios de Inclusión**

- Pacientes con Neumopatía Intersticial con Auto anticuerpos positivos sin que cumplan criterios de clasificación de alguna enfermedad del tejido conjuntivo.
- Pacientes con Expediente completo.
- Pacientes con seguimiento terapéutico constante en la clínica de Intersticiales.
- Pacientes con control de Pruebas de función Respiratoria (PFR) e imágenes tomográficas.

## RESULTADOS

Se incluyeron un total de 40 pacientes, todos con algún patrón de auto-anticuerpos positivos por el método de inmunofluorescencia indirecta de los cuales 29 (72%) fueron mujeres y 11 (28%) fueron hombres; con una media de edad de  $55.25 \pm 11.43$  años y una mediana de escolaridad de sólo 3 años y con un intervalo intercuartil de 3 a 5 años. Todos los pacientes fueron evaluados de manera dirigida por un reumatólogo para el diagnóstico de alguna enfermedad del tejido conjuntivo y en ninguno se llegó a algún diagnóstico en base a los criterios de clasificación vigentes. Con respecto a los patrones de tinción en las células Hep2 por IFI, según la presencia de los diferentes auto-anticuerpos, el comportamiento se describe en el cuadro 1.

Cuadro 1. Patrones de tinción en la prueba de anticuerpos antinucleares, con sustrato células Hep 2, los patrones no son mutuamente excluyentes por lo que la suma de los porcentajes de los mismos excede el 1.

Patrón de tinción	n: 40 (%)
Homogéneo	13 (32.5)
Moteado fino	15 (37.5)
Moteado grueso	9 (22.5)
Mitocondrial	5 (12.5)
Nucleolar	5 (12.5)
Citoplasmático	13 (32.5)
Centromérico	1 (2.5)

Todos los pacientes que resultaron positivos al patrón de anticuerpos antinucleares, fueron evaluados posteriormente para buscar en ellos anticuerpos específicos determinados por el método de ELISA.



Cuadro 2. Anticuerpos específicos determinados por ELISA, en aquellos pacientes con ANA positivos.

Anticuerpos específicos de acuerdo el método de ELISA.	N: 40 (%)
Anti Ro/SSa	2 (5)
Anti La/SSb	1 (2.5)
Anti Jo	2 (5)
Anti DNA dc	6 (15)
Anti CCP	5 (12.5)
Anti SCL 70	1 (2.5)
Factor reumatoide	5 (12.5)

18

El patrón homogéneo en los anticuerpos antinucleares mostró tendencia a la asociación con los anticuerpos anti DNAdc determinados con ELISA, con una RM de 5.55, IC 95%: .63 – 67.9,  $p < 0.075$ . El resto de los anticuerpos no demostró asociación entre los patrones de tinción y la serología por ELISA.

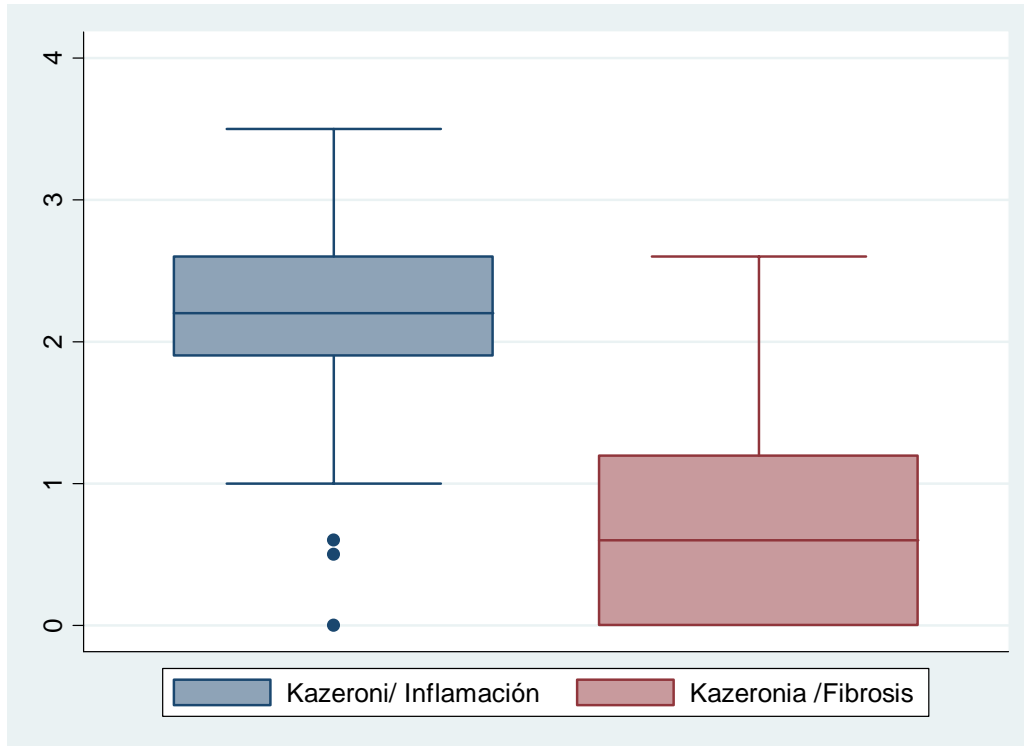
Los pacientes con estos patrones de auto-anticuerpos presentaban distintas manifestaciones sistémicas, dentro de éstas, resalta la presencia de fiebre en 9 pacientes, (22%), pérdida de peso en 14 (35%), hipocratismo en 4 (10%), artritis documentada a la exploración por un médico reumatólogo en 13 (32%), fenómeno de Raynaud en 2 (5%), xerostomía en 14 (35%) y xeroftalmia en 6 (15%).

En cuanto a los puntajes de la escala de Kazerooni a la evaluación de la tomografía de alta resolución de tórax, el puntaje para inflamación tuvo una mediana de 2.2 con IIC de 1.9- 2.6, el puntaje para

18

fibrosis tuvo una mediana de 0.6 con IIC de 0- 1.2, la comparación entre ambos es estadísticamente significativa con una  $p < 0.0001$ , lo que hace suponer que estos pacientes tenían un mayor componente inflamatorio que fibrótico y esto se puede observar en la figura 1.

Figura 1. Escala se Kazerooni para Inflamación y/o fibrosis por Tomografía de alta resolución.



En cuanto al diagnóstico por imagen en la evaluación de la tomografía de tórax de alta resolución, el diagnóstico más frecuente fue el de una neumonitis inespecífica, que se define como inflamación pulmonar parenquimátosa difusa de etiología indeterminada. Es importante mencionar que muchos pacientes presentaban además afección de la vía aérea, algunos de ellos con atrapamiento aéreo documentado con la presencia de mosaico en la fase espiratoria de la tomografía de alta resolución. Ver cuadro3.

Cuadro 3. Distribución de los patrones tomográficos por TACAR y de ellos los porcentajes con atrapamiento aéreo

<b>Cuadro 3. Patrones Tomográficos por TACAR / con o sin atrapamiento aéreo</b>		
<b>Patrón tomografico (TACAR)</b>	<b>N 40 (%)</b>	<b>Con atrapamiento aéreo N (%)</b>
<b>Neumonitis Inespecífica</b>	15 (37.5)	11/15 (73)
<b>Patrón de Vía aérea</b>	5 (12.5)	3/5 (60)
<b>NINE Mixta</b>	6 (15)	0/6 (0)
<b>NINE fibrotica</b>	1 (2.5)	0/1 (0)
<b>NINE inflamatoria</b>	3 (7.5)	1/3 (33)
<b>ACIF (ingles.airway central interstitial fibrosis)</b>	3 (7.5)	1/3 (33)
<b>Enfisema</b>	1 (2.5)	1/1 (100)
<b>Linfoidea</b>	2 (5)	1/2 (50)

El comportamiento de la función pulmonar por Espirometría, Pletismografía y difusión de monóxido de carbono se muestra en el cuadro 4.

Cuadro 4. Comportamiento de la función pulmonar.

<b>Variable</b>	<b>Obs</b>	<b>Mean</b>	<b>Std. Dev.</b>	<b>Min</b>	<b>Max</b>
<b>FVC</b>	40	76.6425	25.10959	33	127
<b>TLC</b>	40	52.025	48.49927	0	147
<b>DLCO</b>	40	41.825	42.07496	0	179
<b>STO2</b>	40	83.755	20.13062	0	96
<b>PSAP</b>	40	19.925	21.204	0	74
<b>FEV1/FVC Basal</b>	40	80.0375	11.62247	36	101

## DISCUSIÓN

En este trabajo se describieron las características clínicas, tomográficas, y el comportamiento en las pruebas de función pulmonar de un grupo de pacientes, todos con anticuerpos positivos. Dentro de los hallazgos más importantes es que los patrones de daño encontrados en la evaluación de la tomografía computada de alta resolución de tórax, predominan los patrones inflamatorios, sobre todo un patrón inespecífico hasta en el 37% de los casos. Otro hallazgo es que en este grupo de sujetos puede haber afección de la vía aérea, con o sin atrapamiento aéreo.

Los pacientes con enfermedad intersticial y algún autoanticuerpo positivo, que no cumplen criterios de clasificación completos para ser considerados como portadores de enfermedades del tejido conjuntivo bien diferenciadas, pueden tener manifestaciones sistémicas como fiebre, artritis, xerostomía o fenómeno de Raynaud. Además, de la misma manera que en las enfermedades del tejido conjuntivo, en este grupo hubo un predominio de pacientes mujeres con un 77% de los casos, esta frecuencia es diferente a lo observado en otros padecimientos como en las enfermedades intersticiales del pulmón, ya que por ejemplo en la fibrosis pulmonar idiopática, hasta el 66% de los pacientes son hombres. Los resultados antes descritos parecen indicar que los pacientes con Diagnóstico de Neumonía Intersticial asociada a auto-anticuerpos pueden ser un grupo diferente con un comportamiento específico y por lo tanto, tener una evolución clínica y pronóstico diferente.

Los auto-anticuerpos que con mayor porcentaje se expresaron fueron el moteado fino (37.5%) seguidos en igual proporción por el homogéneo y el citoplasmático (32.5%) respectivamente. Con ello podríamos decir que la tendencia de los pacientes con ésta expresión podrían desarrollar más adelante una enfermedad reumatológica como LES o SS por el tipo de auto-anticuerpos manifestado

y se tendría que considerar de forma muy cautelosa iniciar manejo con esteroides, inmunomodulares y/o inmunosupresores de forma temprana para mejorar su pronóstico y sobrevida, que se podría seguir en el tiempo a éstos pacientes y observar su comportamiento clínico-radiológico.

Las manifestaciones clínicas sistémicas que mayormente se observaron fueron xerostomía (35%), artritis (32%), fiebre (22%) y pérdida ponderal (35%) por lo que entonces, se tendría que considerar a todos los pacientes con NII y auto-anticuerpos positivos con éstas manifestaciones sistémicas para integrarlos a éste grupo de pacientes.

Con respecto a la función pulmonar en general, se observó una Capacidad Vital forzada (FVC) con disminución leve (74%) sin patrón obstructivo (FEV1/FVC) 80% medido por espirometría simple y pletismografía aunque con disminución moderada a grave de la difusión de monóxido de carbono (40%). El promedio de la población de ésta cohorte no manifestó HAP medido por ECOTT ya que predominaron las cifras por debajo de 20 mmHg de presión sistólica de la Arteria pulmonar.

Tomográficamente predominó la Neumonitis Inespecífica con atrapamiento aéreo (27.5%) seguido por la NINE Mixta (%15) las cuales con mayor tendencia a la Inflamación que a la fibrosis medido por la escala de Kaserooni en la tomografía de alta resolución, por lo tanto se puede esperar que el pronóstico ser más favorable para éste tipo de pacientes que aquello con neumonía tipo usual.

Las limitantes de éste trabajo son varias, en primer lugar su naturaleza retrospectiva, en segundo, que nuestro instituto no cuenta con todo el panel completo de auto-anticuerpos específicos por ELISA, en parte debido a lo heterogéneo que estos auto-anticuerpos pueden ser. Otra limitante es que no hay un seguimiento, sin embargo dentro de las fortalezas es que los pacientes fueron evaluados de manera

dirigida por personal con mucha experiencia en este tipo de enfermedades y se les buscó detalladamente por manifestaciones sistémicas o rasgos distintivos de enfermedades autoinmunes.

## **CONCLUSIONES**

En conclusión, en este trabajo se describió la frecuencia del tipo de auto-anticuerpos positivos observados en un grupo de pacientes con enfermedad pulmonar intersticial de etiología desconocida así como el tipo y grado de afección tomográfica encontrada, donde predominó un daño de tipo inflamatorio y en ocasiones hasta con daño a la vía aérea. Algunos pacientes también presentaron manifestaciones sistémicas.

## ANEXO A

### VARIABLES INDEPENDIENTES

<b>Nominación</b>	<b>Definición Conceptual</b>	<b>Escala de Medición</b>	<b>Indicador</b>
Género	De acuerdo a las características sexuales secundarias	Cualitativa, Dicotómica.	Femenino [0] Masculino [1]
Edad	De acuerdo a la Fecha de Nacimiento	Cualitativa, policotómica.	Años cumplidos en el momento de valoración en el INER
Escolaridad	Medida en años de escolaridad formal	Cuantitativa, discreta	Número de años
Ocupación	Actividad laboral remunerada o no.	Cualitativa, Nominal	

## VARIABLES DEPENDIENTES

Nominación	Definición Conceptual	Escala de Medición	Indicador
<b>SIGNOS Y SINTOMAS</b>			
Disnea	Sensación de falta de aire	Cualitativa  Policotómica	MMRC 1 /0/ MMRC 2 /1/ MMRC 3 /2/ MMRC 4 /3/
Tos	Reflejo protector de la vía aérea. Es una inspiración completa, seguida de un período breve de compresión torácica con cierre glótico y elevación de la presión subglótica con apertura súbita y salida de aire a gran velocidad.	Cualitativa  Dicotómica	Si /0/  No /1/
Características de Expectoración	Material expulsado al exterior por la boca procedente del tracto respiratorio inferior.	Cualitativa  Nominal	Hialina /0/ Blanca /1/ Purulenta.amarilla /2/ Purulenta.verde /3/ Hemoptoica /4/
Cianosis	Coloración azulosa de la piel que es causada por el incremento en la Hb reducida en plexo venoso subcapilar	Cualitativa  Dicotómica	Si /0/  No /1/
Calosfríos	Contracciones musculares tipo tetánicas secundaria a bacteremia	Cualitativa  Dicotómica	Si /0/  No /1/



Fiebre	Aumento de la Temperatura mayor de 38°C	Cualitativa Policotómica	Si /_____/
Pérdida Ponderal	Pérdida de peso cuantificada	Cualitativa Dicotómica	Kg/Tiempo
Acropaquias	Ensanchamiento de las falanges distales por crecimiento de tejidos blandos	Cualitativa Dicotómica	Si /_____/
Artralgias	Dolor en las Articulaciones	Cualitativa Dicotómica	Si /_____/
Artritis	Edema y eritema en las articulaciones	Si /_____/	Si /_____/
		No /_____/	No /_____/
Fenómeno de Raynaud	Cambios en la coloración de las falanges distales (palidez, cianosis e hiperemia)	Cualitativa Dicotómica	Si /_____/
			No /_____/
Fotosensibilidad	Cualquier respuesta anormal a la luz solar.	Cualitativa Dicotómica	Si /_____/
			No /_____/

SICCA	Sequedad de mucosas oral y conjuntival.	Cualitativa Dicotómica	Si /_____/
Resequedad de piel	Cambios en la lubricación de epidermis y dermis.	Cualitativa Dicotómica	Si /_____/
Adelgazamiento de la piel	Adelgazamiento de la piel	Cualitativa Dicotómica	Si /_____/

## VARIABLES DEPENDIENTES

Nominación	Definición Conceptual	Escala de Medición	Indicador
<b>PRUEBAS DE FUNCION RESPIRATORIA</b>			
FEV1/FVC	Relación del Volumen Espiratorio Forzado en el 1er segundo y la Capacidad Vital Forzada.	Cuantitativo  Discreta	≥0.7 % del Predicho
FEV1	Volumen Espiratorio Forzado en el 1er segundo.	Cuantitativo  Discreta	% del Predicho /____/  En Litros del predicho /____/
FVC	Capacidad Vital Forzada	Cuantitativo  Discreta	% del Predicho /____/  En Litros del Predicho /____/
TLC	Capacidad Pulmonar Total	Cuantitativo  Discreta	% del Predicho /____/
FRC	Capacidad Funcional Residual	Cuantitativo  Discreta	% del Predicho /____/
VR	Volumen Residual	Cuantitativo  Discreta	% del Predicho /____/

DLCO	Difusión Pulmonar de Monóxido de Carbono	Cuantitativo Discreta	% del Predicho /____/
pH	Concentraciones de iones +H	Cuantitativa Continua	6.0-8.0
PO2	Presión parcial arterial de O2	Cuantitativo Discreta	Milímetros de mercurio (mmHg)
PCO2	Presión parcial arterial de O2	Cuantitativo Discreta	Milímetros de mercurio (mmHg)
SATO2	Saturación de Oxígeno arterial.	Cuantitativo Discreta	Porcentaje (%)
GA-a	Diferencia de concentraciones de O2 entre el alveolar y el arterial	Cuantitativo Continua	

<b>PATRON RADIOGRAFICO</b>			
Radiografía	Patrón radiográfico (reticular, alveolar, nodular)	Cualitativa  Nominal	Si /_____/ /  No /_____/ /
TACAR	Patrón tomográfico (vidrio deslustrado, reticular, nodular, reticulonodular, alveolar, quistes, bulas o panalización)	Cualitativa  Nominal	Si /_____/ /  No /_____/ /
<b>SEROLOGIA</b>			
Anticuerpos Antinucleares	Autoanticuerpos Antinucleares	Cualitativa  Dicotómica	Dilución /_____/ /
<b>TRATAMIENTO</b>			
Tratamiento recibido	Corticoesteroides  Inmunosupresores  Inmunomoduladores	Cualitativa  Nominal	Inicio de tratamiento/_____/ /  Posología/_____/ /  Duración del Tratamiento/_____/ /

## **ANEXO B**

### **CONSIDERACIONES ÉTICAS**

Es un estudio de Cohorte, en el cuál se revisarán los expedientes clínicos sin realizar intervención quirúrgica o terapéutica que modifique el curso del manejo médico.

Se les informará a los pacientes del trabajo de investigación en el cuál se solicitará su autorización tanto para ingresar al expediente clínico como la misma para obtener una muestra sérica para formar un banco de muestras séricas de cada uno de los pacientes con el fin de realizar un estudio inmunológico específico (¿???) más adelante, dando continuidad al trabajo. Esto no implica riesgo alguno ni altera el tratamiento o la dirección del manejo médico. El paciente tiene el derecho de negarse a participar o renunciar a la misma en el momento que lo decida sin cambios o repercusiones en su atención médica.

## ANEXO C

### CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO.

México DF a \_\_\_\_\_ del 2011-12.

#### ESTIMADO PACIENTE:

Las Enfermedades Pulmonares Intersticiales son un grupo heterogéneo de padecimientos de difícil evaluación y manejo.

El pronóstico generalmente es malo para la vida y la función. Las Enfermedades Pulmonares Intersticiales (EPI) asociadas a enfermedades del tejido conjuntivo tienen un mejor pronóstico.

Existe un grupo de sujetos con EPI que no tiene manifestaciones extrapulmonares de alguna enfermedad sistémica, pero que sin embargo tienen serologías positivas para algún auto-anticuerpo. La frecuencia respectiva de las manifestaciones, su presentación clínico-radiológica, respuesta al tratamiento y el resultado son dependientes de la ETC subyacente.

Mientras exista patología Pulmonar no bien diferenciada, se argumentara entonces que, es "Idiopática" cuando en el trasfondo tiene una razón no Identificada y será tratada con tratamiento convencional que no siempre es la mejor continuando con una morbi-mortalidad hacia la alza.

Se prevé que en un futuro próximo, la identificación de nuevos marcadores biológicos puedan ayudarnos a delinear mejor la Enfermedad pulmonar intersticial idiopáticade formas frustradas de alguna Enfermedad de tejido conjuntivo.

Si se identifica la causa que subyace, entonces se podrá ofrecer una terapéutica eficaz que conduzca hacia la curación y disminuir un final devastador.

Hasta el momento no hay un patrón estandarizado en el tratamiento ya que no se ha podido identificar el grupo de pacientes con características comunes entre ellos que se comporten de forma similar para ofrecer un tratamiento específico de acuerdo a su comportamiento, por eso decidimos hacer un estudio llamado: Comportamiento clínico de los pacientes con Neumopatía Intersticial asociada a aunto-anticuerpos. Este estudio tiene como finalidad reconocer el comportamiento clínico para estandarizar un tratamiento más específico.

Ud. es candidato a participar en el estudio, su participación consiste en permitir que la información de su expediente ingrese a nuestro estudio. La participación en el estudio es voluntaria, en caso de no aceptar la misma, Ud. Tiene garantizado que su atención médica no está en riesgo, por otro lado, si en un principio Ud. decide participar pero posteriormente desea retirarse del estudio, Ud puede hacerlo en cualquier momento sin poner en riesgo su atención médica.

La información obtenida será analizada y se hará pública en congresos médicos y revistas médicas especializadas con el fin de compartir nuestra experiencia con otros médicos. Sin embargo en todo momento se respetará su confidencialidad ya que nunca se revelará el nombre de los pacientes de los que se obtuvo la información

Si tiene alguna duda o comentario, no dude comunicarse con nosotros

Médicos responsables del Proyecto.

\_\_\_\_\_

Jorge Rojas Serrano

Médico Reumatólogo.

Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias.

Teléfono: 54871700

Consentimiento Informado:

Por este medio, Yo \_\_\_\_\_

Acepto participar en el estudio Comportamiento clínico de los pacientes con Neumopatía Intersticial asociada a anticuerpos del sistema nucleolar. Estudio de serie de casos, he sido informado por \_\_\_\_\_,

Acerca de la naturaleza del estudio y comprendo adecuadamente en qué consiste el proyecto de investigación y la importancia de este. Sé que mi participación no condiciona mi atención en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, y que la atención médica que reciba será la que mis médicos tratantes consideren como la más adecuada para mí.

\_\_\_\_\_

Nombre y Firma del Paciente

\_\_\_\_\_

Nombre y Firma del Primer Testigo

\_\_\_\_\_

Nombre y Firma del Segundo Testigo.



ANEXO D

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS

“ISMAEL COSIO VILLEGAS”

PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN/HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

**“Comportamiento clínico de los pacientes con Neumonía Intersticial asociada a Auto-anticuerpos”**

Fecha de recolección de datos: \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_\_\_

Fecha de Primera Consulta en Reumatología (Dr. Rojas): \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_\_\_

<b>Nombre:</b>		<b>Expediente:</b>		<b>Género</b> Femenino (0) Masculino (1)		<b>Edad:</b> [Al momento de ingresar a la clínica] / ___ / Fecha de Nacimiento: _____	
<b>Escolaridad:</b> (años de escolaridad formal)		1   2   3   4   5   6   7   8   9   10   11   12   Específica: _____				<b>Ocupación</b> / _____ <b>Exposicionales:</b> 1. _____ 2. _____ 3. _____	
<b>Evolución</b> [meses de evolución al momento del inicio del tratamiento]				<b>Teléfono:</b> Fijo: _____ Móvil : _____			

<b>Disnea</b> Si  0  No  1	<b>Tos</b> Si  0  No  1	<b>Características de la Expectoración:</b> Hialina  0  Blanca  1  Purulenta  2  Sanguinolenta  3					
<b>Fiebre</b> Si  0  No  1	<b>Cianosis</b> Si  0  No  1	<b>Pérdida de Peso</b> Si  0  No  1	<b>Acropaquias</b> Si  0  No  1	<b>Artritis</b> Si  0  No  1  Número de Articulaciones /___/	<b>Artralgias</b> Si  0  No  1  Número de Articulaciones /___/	<b>Mialgias</b> Si  0  No  1  Regiones _____	<b>Disminución de la Fuerza</b> Si  0  No  1
Rigidez Articular	<b>Fenómeno de Raynaud</b> Si  0  No  1	<b>Fotosensibilidad</b> Si  0  No  1	<b>SICCA</b> Si  0  No  1	<b>Resequead de la Boca</b> Si  0  No  1	<b>Resequead de la Piel</b> Si  0  No  1	<b>Adelgazamiento de la piel</b> Si  0  No  1	<b>Cambios en Capilaroscopia</b> Si  0  No  1
		<b>Tabaquismo</b>					
Tabaquismo activo		Si  0  No  1	Índice tabáquico: /____paq/año/			Suspendido Si  0  No  1	Meses suspendido: /____/
Tabaquismo pasivo		Si  0  No  1	Tiempo de exposición _____				

<b>Comorbilidades</b>	(Especifica y tiempo de evolución)
1. _____	3. _____
2. _____	4. _____

PRUEBAS DE FUNCION RESPIRATORIA Basal Fecha _____						
FEV1/FVC /___/ %	FEV1 /___/ % /___/ L	FVC /___/ % /___/ L	TLC /___/ L	VR /___/ L	FRC /___/ L	DLCO /___/ %
PH /___/	PO2 /___/	PCO2 /___/	HCO3 /___/	EB /___/	SATO2 /___/	
PRUEBAS DE FUNCION RESPIRATORIA Reciente Fecha _____						
FEV1/FVC /___/ %	FEV1 /___/ % /___/ L	FVC /___/ % /___/ L	TLC /___/ L	VR /___/ L	FRC /___/ L	DLCO /___/ %
PH /___/	PO2 /___/	PCO2 /___/	HCO3 /___/	EB /___/	SATO2 /___/	

Eco cardiograma Si  __  No  __	Fecha:	PSAP:	FEVI:	
Lavado Bronquioalveolar Si  __  No  __	Fecha:	Reporte:		

SEROLOGIA		
	Fecha de Resultados	Dilución
Anticuerpos	_____	_____
Antinucleares	_____	_____
(ANA)	_____	_____
	_____	_____
	_____	_____
	_____	_____

<b>BIOPSIA</b>			
<b>TIPO DE MUESTRA</b>	<b>FECHA DE TOMA DE BIOPSIA</b>	<b>REPORTE</b>	
<b>REHABILITACION</b>	<b>TIPO DE RAHABILITACION</b>	<b>FECHA DE INICIO</b> _____	
		<b>SEGUIMIENTO</b> _____	
<b>TRATAMIENTO</b>			
Tratamiento recibido	<b>Corticoesteroides</b> Nombre: /_____/	<b>Inmunosupresores</b> Nombre: /_____/	<b>Inmunomoduladores</b> Nombre: /_____/
	Dosis : /_____/	Dosis : /_____/	Dosis : /_____/
	Tiempo de administración	Tiempo de administración	Tiempo de administración
	Meses /_____/	Meses /_____/	Meses /_____/

<b>Patrón Radiográfico: Basal (Fecha: _____)</b>						
<b>Reticular</b> Si  __  No  __	<b>Alveolar</b> Si  __  No  __	<b>Nodular</b> Si  __  No  __	<b>Mixto</b> Si  __  No  __	<b>Patrón diseminación y distribución</b>  _____	<b>Observaciones</b>	
<b>Patrón Tomográfico: Basal Tipo de TAC (Fecha: _____)</b>						
<b>Vidrio</b> <b>Deslustrad</b> <b>o</b> Si  __  No  __	<b>Reticular</b> Si  __  No  __	<b>Nodular</b> Si  __  No  __	<b>Bulas</b> Si  __  No  __	<b>Quistes</b> Si  __  No  __	<b>Panalización</b> Si  __  No  __	<b>Patrón diseminación y distribución</b>  _____

<b>Patrón Radiográfico: Reciente (Fecha: _____)</b>						
<b>Reticular</b>	<b>Alveolar</b>	<b>Nodular</b>	<b>Mixto</b>	<b>Patrón</b>	<b>Observaciones</b>	
Si  _  No  _	Si  _  No  _	Si  _  No  _	Si  _  No  _	<b>diseminación y</b> <b>distribución</b>   _____		
<b>Patrón Tomográfico: Reciente Tipo de TAC (Fecha: _____)</b>						
<b>Vidrio</b>	<b>Reticular</b>	<b>Nodular</b>	<b>Bulas</b>	<b>Quistes</b>	<b>Panalización</b>	<b>Patrón diseminación y distribución</b>
<b>Deslustrado</b>	Si  _  No  _	Si  _  No  _	Si  _  No  _	Si  _  No  _	Si  _  No  _	_____
Si  _  No  _						

## BIBLIOGRAFIA

1. Cabiedes J.Nuñez-Alvarez CA. Anticuerpos antinucleares. Reumatol clín.2009.1-7. <16>
2. Cottin V. Interstitial lung disease: are we missing *formes frustes* of connective tissue disease? *Eur Respir J* . 2006; 28( 5): 893-896. <6>
3. Fischer A , Meehan RT , Feghali-Bostwick CA , West SG , Brown KK . Unique characteristics of systemic sclerosis sine scleroderma-associated interstitial lung disease . *Chest* . 2006 ; 130 ( 4 ) : 976 - 981. <4>
4. Fisher A. Sterling G, Swigris DO, K BrownM du Bois Conective Tissue Disease-Associated Interstitial Lung Disease. A call for clarification CHEST.138.2 August 2010 <3>
5. Fischer A , Swigris JJ , du Bois RM , et al . Anti-synthetase syndrome in ANA and anti-Jo-1 negative patients Presenting with Idiopathic Interstitial Pneumonia. *Respir Med*. 2009 November ; 103(11): 1719–1724. <15>
6. Fujita J, Ohtsuki Y, Yoshinouchi T, et al. Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia: as an “autoimmune interstitial pneumonia”. *Respir Med*. 2005; 99 ( 2 ) : 234 - 240. <13>
7. Fukuoka JLK . *Practical Pulmonary Pathology. A Diagnostic Approach* . Philadelphia, PA : Churchill-Livingstone ; 2005 .
8. 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 ( 5 ) : 248 - 251
9. Kinder BW , Collard HR , Koth L , et al . Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia: lung manifestation of undifferentiated connective tissue disease? *Am J Respir Crit Care Med*. 2007 ; 176 ( 7 ) : 691 – 697. <10>
10. KM Antoniou , Margaritopoulos G , Economidou F , Siafakas NM . Pivotal clinical dilemmas in collagen vascular diseases associated with interstitial lung involvement . *Eur Respir J* . 2009 ; 33 ( 4 ) : 882 - 896.<2>
11. Lamblin C. et al. Interstitial lung diseases in collagen vascular diseases. *Eur Respir J* 2001;18:Suppl. 32, 69s-80s.<7>
12. Leslie KO , Trahan S , Gruden J . Pulmonary pathology of the rheumatic diseases . *Semin Respir Crit Care Med*. 2007;28 ( 4 ) : 369 - 378 .
13. Mittoo S , Gelber AC , Christopher-Stine L , Horton MR , Lechtzin N , Danoff SK . Ascertainment of collagen vascular disease in patients presenting with interstitial lung disease . *Respir Med* . 2009 ; 103 ( 8 ) : 1152 - 1158 .

14. 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 ( 5 ): 615 - 620 .
  15. Park I.N.et al. Clinical course and lung function change of idiopathic nonspecific interstitial pneumonia. *Eur Respir J* 2009; 33:68-76.<17>
  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( 7): 705- 711.<9>
  17. Song JW , Do KH , Kim MY , Jang SJ , Colby TV , Kim DS . Pathologic and radiologic differences between idiopathic and collagen vascular disease-related usual interstitial pneumonia . *Chest* . 2009 ; 136 ( 1 ): 23 - 30. <1>
  18. Strange C, Highland KB . Interstitial lung disease in the patient who has connective tissue disease. *Clin Chest Med* .2004 ; 25 ( 3 ): 549 - 559 .<18>
  19. Travis WDCT, Koss MN, Rosado-de-Christenson ML, Muller NL , King TE Jr . *Non-Neoplastic Disorders of the Lower Respiratory Tract* . Washington, DC : American Registry of Pathology and the Armed Forces Institute of Pathology ; 2002 .<14>
  20. Tzelepis GE , Toya SP , Moutsopoulos HM . Occult connective tissue diseases mimicking idiopathic interstitial pneumonias *Eur Respir J* . 2008 ; 31 ( 1 ): 11 - 20. <5>
  21. Vaz CC , Couto M , Medeiros D , et al . Undifferentiated connective tissue disease: a seven-center cross-sectional study of 184 patients . *Clin Rheumatol* . 2009 ; 28 ( 8 ): 915 – 921.<11>
  22. Zambrano G. JA. et al. Manifestaciones pulmonares en el lupus eritematoso generalizado. Una breve revisión. *Revista Médica del Hospital General de México* SS. 67. (1); 2004.41-49.<8>
- 
23. Strieter Rober M. Pathogenesis and natural history of Usual Interstitial Pneumonia: The whole story or the last chapter of a long novel. *CHEST*. 2005;128;526-532.<19>
  24. American Thoracic Society, European Respiratory Society. American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias: this joint statement of the American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS) was adopted by the ATS board of directors, June 2001 and by the ERS Executive Committee, June 2001. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165:277–304.<20>

25. Danoff SK. A Clinician's Guide to the Diagnosis and Treatment of Interstitial Lung Diseases, *Southern Medical Journal* • Volume 100, Number 6, June 2007;579-587<21>
26. Lynch DA. et al. Idiopathic Interstitial Pneumonias: CT Features: Radiology. 2005;236(1);10-21. <22>
27. Interstitial lung disease guideline: the British Thoracic Society in collaboration with the Thoracic Society of Australia and New Zealand and the Irish Thoracic Society. Wells AS, N Hirani, on behalf of 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. *Thorax* 2008;63(Suppl V):v1–v58.