



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS
SECRETARIA DE SALUD

**“Descripción clínica y funcional de pacientes con neumonitis por
hipersensibilidad con autoanticuerpos séricos positivos en el Instituto
Nacional de Enfermedades Respiratorias”**

TESIS DE POSGRADO

Para obtener el título en la Subespecialidad de

NEUMOLOGÍA

P R E S E N T A:

Dr. Gerardo José Guerra Castro

Tutor de Tesis:

Dra. Ivette Buendía Roldan

**Unidad de Investigación del Instituto Nacional de Enfermedades
Respiratorias**

MEXICO, D.F. NOVIEMBRE 2014



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

**Descripción clínica y funcional de pacientes con neumonitis por
hipersensibilidad con autoanticuerpos séricos positivos en el Instituto
Nacional de Enfermedades Respiratorias.**

INTRODUCCIÓN

La neumonitis por hipersensibilidad (NH) es una enfermedad intersticial inflamatoria del pulmón, causada por la exposición a una gran variedad de partículas antigénicas de tamaño adecuado (menor de 5 μ) para alcanzar el espacio alveolar, como por ejemplo proteínas aviarias y de algunos mamíferos, hongos, bacterias termofílicas y ciertos compuestos químicos de bajo peso molecular, que al combinarse con proteínas del huésped forman haptenos y que provocan una respuesta inmunológica exagerada en individuos susceptibles¹.

La presentación clínica puede ser aguda, subaguda y crónica. Aunque ha sido difícil determinar la incidencia y prevalencia de NH, se ha estimado que la forma aguda se presenta en el 5-10% de los pacientes expuestos a altos niveles de antígenos causales. El pulmón de granjero, causado por la exposición al hongo *Mycropolyspora faenid* del heno enmohecido es la forma clínica más frecuente en el mundo (0.5-3% de los granjeros expuestos) mientras que en México la forma crónica de la neumonitis por hipersensibilidad asociada a proteínas aviarias (pulmón del cuidador de palomas) es una de las enfermedades intersticiales del pulmón más frecuente, especialmente la exposición doméstica a un número bajo de aves de ornato (1-10 aves)^{2, 3}.

El curso clínico de la NH, particularmente del pulmón de granjero y del pulmón de criador de aves, está bien descrito en la literatura^{1-3, 12}; sin embargo el significado clínico de la presencia de los autoanticuerpos rutinariamente evaluados en las enfermedades pulmonares intersticiales del pulmón (EPID) en general y específicamente en la neumonitis por hipersensibilidad es desconocido y los intentos por otorgarles un valor pronóstico han sido contradictorios^{4, 5, 13, 14, 15}.

La presente investigación se enmarca en el esfuerzo del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER) de caracterizar a un grupo de pacientes con diagnóstico de neumonitis por hipersensibilidad que en el transcurso de su seguimiento presentan características de neumopatía intersticial secundaria a enfermedad del tejido conectivo.

ANTECEDENTES

Definición, epidemiología, inmunopatogénesis y comportamiento clínico de la NH.

Se define a la neumonitis por hipersensibilidad (HP) también conocida como alveolitis alérgica extrínseca, como un síndrome complejo de intensidad, presentación y evolución clínica variables, que resulta de una inflamación del parénquima pulmonar y las vías aéreas pequeñas, inmunológicamente inducida en respuesta a la exposición repetida vía inhalación de una gran variedad de antígenos a los cuales el individuo susceptible ha sido previamente sensibilizado y desarrolla una respuesta exagerada⁸.

La NH puede ocurrir en una variedad de ambientes, laborales, recreacionales y domésticos, los principales antígenos causantes de NH incluyen hongos (*Mycoplasma faeni*, causante del pulmón de granjero), bacterias termofílicas (*Saccharopolyspora rectivirgula*, *Thermoactinomyces vulgaris*, *Thermoactinomyces sacchari*, *Thermoactinomyces candidus* y *Klebsiella oxytoca*, contaminantes de sistemas de aire acondicionado y reservorios de agua), proteínas animales como en la enfermedad del cuidador de aves, que se expone a las excretas de palomas, aves de ornato como canarios y otros. Algunos químicos como los isocianatos (usados en la pintura de automóviles), el zinc, las tinciones y tinturas pueden actuar como haptenos para inducir NH. La lista es extensa y crece cada vez más, así por ejemplo en años recientes se ha demostrado que *Mycobacterium avium* puede colonizar el agua caliente de las bañeras e inducir NH en sus usuarios^{1,8-9}.

La prevalencia de la enfermedad varía considerablemente alrededor del mundo dependiendo de la definición de la enfermedad, métodos diagnósticos, tipo e intensidad de la exposición, prácticas agrícolas e industriales y de los factores del huésped. En Europa la NH representa el 4-15% de todas las EPID, mientras que un estudio poblacional de Nuevo México la incidencia anual estimada de todas las EPID fue de 30 por 100,000 habitantes, representando la NH menos del 2%, y en otro estudio reciente realizado en Gran Bretaña los casos incidentes fueron de 0.9 por 100,000 personas año⁸⁻⁹.

Un aspecto muy interesante de NH es el hecho que a pesar de la gran proporción de individuos expuestos con antígenos potenciales dada la distribución universal de los agentes ofensores, sólo pocos desarrollan la enfermedad. Para la mayoría de estos antígenos desconocemos la proporción de personas que se enferma, aunque se estima que 0.3-0.5% de granjeros desarrollarán NH. Entre los individuos criadores de aves que llegan a cuidar cientos a miles de pichones, se estima que se enferman 20 a 20,000 por 100,000 personas en riesgo, sin embargo la prevalencia entre los criadores de pocas aves en casa es incierta^{1,8-9}.

En México Pérez-Padilla y colaboradores³, describieron el curso clínico de una cohorte de 125 pacientes consecutivos con EPID de los cuales 78 pacientes (62.4%) fueron casos crónicos de pulmón del cuidador de aves, diagnosticados por biopsia pulmonar en el INER. Todos los pacientes con NH tenían exposición doméstica repetida a dosis baja con palomas, mantenidos como mascotas (1-10 aves). Los pacientes eran de predominio femenino y relativamente jóvenes (edad media de 41 años), con restricción respiratoria grave (FVC media 45% del predicho, TLC media 70% del predicho) y gravemente hipoxémicos (PaO₂ media 52 mmHg y saturación de oxígeno media de 84%). La duración promedio de los síntomas fue de 16 meses, el 11% de los pacientes fumaban previo al diagnóstico. Se determinó la supervivencia de este grupo de pacientes comparados con los pacientes con neumonía intersticial usual (NIU) y se encontró una supervivencia media de 134 meses desde el inicio de los síntomas, comparado con los 64 meses de los pacientes con patrón de NIU, estimando la supervivencia a 5 años en el grupo de NH de 0.71, comparado con 0.16 en el grupo de NIU. Los mejores predictores de mortalidad fueron la edad mayor a 44 años (RR de 2.5, CI 95%: 1.4 - 4.7), el género masculino (RR 4.0, CI 95% 2.1- 7.6), presencia de patrón radiológico de panal de abeja (RR 7.0, CI 3.8-12.7) y la gravedad de la fibrosis en la biopsia pulmonar (RR 4.8, CI 2.3- 9.7). La mortalidad a 5 años en el grupo de NH fue del 29%.

La baja incidencia de NH sugiere que factores genéticos o ambientales adicionales son necesarios para el desarrollo de la enfermedad. La susceptibilidad genética a la NH parece radicar en el complejo mayor de histocompatibilidad II (HLA II) y los polimorfismos asociados al HLA-DR, y DQ han sido asociados a un riesgo incrementado de NH en diferentes poblaciones⁹. En población mexicana el polimorfismo de los genes TAP1 (transportadores asociados al procesamiento de antígenos) parece conducir a una respuesta inmune exagerada con interrupción de la tolerancia antigénica¹⁰. Otro polimorfismo genético también estudiado en población mexicana es el del gen PSMB8, involucrados en la presentación de antígenos a través de la degradación de proteínas y generación de péptidos antigénicos. Esta variación en dichos genes afecta el reconocimiento específico de los antígenos que pueden ser importantes para determinar la susceptibilidad a enfermedades inmunes como la NH¹¹.

Los factores ambientales podrían jugar un papel promotor en la NH de tal suerte que muchos individuos que sufren esta afección reportan síntomas iniciales de infección viral de vías respiratorias superiores los cuales podrían actuar exacerbando la respuesta inflamatoria. Otros factores ambientales desencadenantes descritos en la literatura son la exposición con pesticidas, como los organofosforados y carbamatos en el pulmón de granjero por ejemplo. El tabaquismo por su parte, tiene un rol paradójico en la patogenia de la NH, siendo menos frecuente entre los fumadores comparados con los no fumadores bajo la misma exposición. El mecanismo por el cual el tabaquismo protege de NH no está

claro, pero la investigación experimental atribuye este efecto a la nicotina ya que afecta la activación de los macrófagos, disminuye la proliferación de los linfocitos e interfiere con su función, lo que disminuye significativamente la inflamación pulmonar. Es importante remarcar que aunque la NH se presenta más frecuentemente en no fumadores, cuando ésta se desarrolla en los fumadores puede producir un cuadro crónico con episodios de exacerbación más frecuentes y tasa de sobrevivencia significativamente menor en comparación con los no fumadores ⁹.

El fenómeno de tolerancia inmunológica es mediado por los linfocitos reguladores (T_{reg}), una población única de linfocitos CD4 que juegan un papel crucial en mantener el balance entre el daño tisular y el efecto protector de la respuesta inmunológica, al suprimir tanto la respuesta Th1 como Th2, lo que les confiere un papel protector para el desarrollo de enfermedades autoinmunes. En la NH, muchos individuos expuestos desarrollan una alveolitis linfocítica que se mantiene asintomática lo que sugiere el desarrollo de tolerancia hacia el antígeno y las células T_{reg} obtenidas de pacientes con NH (tanto de la sangre como del lavado bronquioloalveolar) son incapaces de suprimir la proliferación de las células T activadas ⁹. Este fenómeno patogénico es crucial para explicar el hecho que los pacientes con NH tienen alteraciones inmunológicas que podrían facilitar la aparición de otros fenómenos de autoinmunidad asociados y que no se han explicado totalmente.

Los mecanismos inmunopatológicos de la enfermedad se relacionan a la formación de complejos inmunes que median principalmente la forma aguda de la NH, mientras que las formas subagudas y crónicas son causadas por la respuesta inmune Th1. Cuando el antígeno causal de NH es presentado a los macrófagos y las células dendríticas, los linfocitos T CD4 se diferencian a una variedad de subpoblaciones efectoras. La interleucina 2 (IL-2) y el gamma interferón (IFN- γ) polarizan a los linfocitos hacia la diferenciación Th1 responsable del desarrollo de la respuesta inflamatoria granulomatosa del pulmón característica de la NH ^{1,9}.

El comportamiento clínico de la enfermedad se ha descrito en varias cohortes de pacientes consecutivos, siendo la más importante, la del grupo de estudio de la NH que incluyó 400 pacientes (199 con NH confirmada y 201 controles) de 7 centros internacionales, incluyendo pacientes del INER, ¹² en la cual la mayoría de los pacientes (56%) son del género femenino, la edad media fue de 55 años, el hábito tabáquico estuvo presente en el 6% de los pacientes, los principales síntomas fueron las disnea (98%) y la tos (91%), con un 34% de pacientes presentando síntomas previos similares a gripe, los estertores crepitantes fueron el hallazgo físico más frecuente (87%) y las acropaquias se presentaron en el 21% de los pacientes. La causa de la NH no se identificó en el 1.5% de los casos, siendo la etiología más frecuente la exposición con antígenos aviarios (66%), seguido del pulmón del granjero (19%). Las pruebas de función pulmonar se caracterizaron por tener en su mayoría un patrón restrictivo puro (64%),

presentándose el patrón mixto de obstrucción y restricción en el 1% de los pacientes y en otro 1% el patrón obstructivo puro. Un 34% de los pacientes con NH presentaron un patrón funcional respiratorio normal.

Autoanticuerpos séricos en pacientes con NH.

El hallazgo de autoanticuerpos séricos en los enfermos con NH, particularmente del factor reumatoideo (FR) se describió por primera vez en reportes anecdóticos en niños. Posteriormente se ha venido reconociendo su ocurrencia frecuente por varios autores, así por ejemplo Therho y colaboradores ¹³ estudiaron el suero de 14 pacientes con pulmón de granjero, comparado con 10 controles sanos, encontrando que los niveles séricos de FR medido por inmunoensayo enzimático (FR positivo si mayor a 3USD) eran significativamente más altos en los pacientes enfermos, comparado con los controles ($p < 0.01$) principales en la fase aguda.

Con el objetivo de determinar si la presencia del FR (IgM) podría ser útil para discriminar a los pacientes con pulmón del cuidador de pichones sintomáticos de los asintomáticos y para diferenciarlos de otras enfermedades intersticiales, Aguilar León y colaboradores ¹⁴ estudiaron a un total de 118 pacientes consecutivos en la ciudad de México provenientes del INER y del Hospital General de México; que incluyeron a 53 enfermos sintomáticos con diagnóstico definitivo de NH relacionada a las proteínas aviarias (historia previa de exposición con palomas y relación causa-efecto, anormalidades clínicas, radiológicas y funcionales respiratorias compatibles con enfermedad intersticial del pulmón, antígeno aviario positivo por ELISA y biopsia pulmonar con características morfológicas que satisfacen los criterios internacionales de NH); 47 personas cuidadoras de palomas asintomáticas sin evidencia de NH. Se incluyeron además 31 pacientes con fibrosis pulmonar idiopática (FPI) y 34 pacientes con artritis reumatoidea (AR) que cumplieron los criterios del American College of Rheumatology. Las pruebas del FR fueron más frecuentemente positivas en el grupo de NH (52.8%) en comparación al grupo asintomático (4.2%) y al grupo de FPI (12.9%), $p < 0.05$. Los pacientes con AR tuvieron FR positivos pero antígeno aviario (AA) negativo por lo que el FR tuvo una sensibilidad del 52% y una especificidad alta considerando los resultados en los pacientes asintomáticos y con FPI (95% y 87% respectivamente). Los autores concluyen que aunque no existe una prueba inmunológica definitiva para distinguir entre la enfermedad del cuidador de palomas del asintomático y de otras EPID con las cuales se puede confundir NH sobre todo con FPI, los niveles de AA junto con el FR parecen ser útiles en el diagnóstico diferencial.

Téllez Araiza y colaboradores ¹⁵ reclutaron a 35 pacientes enfermos de pulmón de cuidador de palomas, 31 pacientes con AR, provenientes del INER, Instituto Nacional de Nutrición Salvador Zubirán y del Hospital general de México, además de 41 individuos cuidadores de palomas asintomáticos y 51 controles sanos, para determinar sus niveles de FR unido a IgG e IgA mediante ELISA, además de la

determinación de los niveles de AA. El grupo de NH presentó positividad para FR-IgG en el 31,4% e IgA en el 34.2%, excediendo los valores de referencias de los sujetos asintomáticos ($p < 0.02$). NH y FR mostraron similar frecuencia y distribución del FR. Los autores concluyen que al igual que otras enfermedades inmunológicamente mediadas el FR puede tener un rol patogénico en NH, amplificando la respuesta inflamatoria, la formación de complejos inmunes y la activación del complemento.

Finalmente, con el objetivo de investigar la presencia de autoanticuerpos en pacientes con NH inducida por antígenos aviarios, Martínez-Cordero y colaboradores⁶ estudiaron el suero de 19 pacientes provenientes del INER y del Hospital 20 de noviembre, encontrando que 68% fueron positivos para FR-IgM y el 100% fueron positivos para FR-IgG comprobado por al menos dos pruebas. También se averiguó la presencia de anticuerpos antinucleares (ANA), anticuerpos anti-ADN, antimitocondriales, anticuerpos anti músculo liso, además de la determinación de anticuerpos al nRNP, Sm, SS-A (RO) y SS-B (La), resultando todos negativos. Como controles se utilizaron 14 sujetos sanos y 8 sujetos expuestos al antígeno aviario sin sintomatología de NH ninguno dio positividad al FR ni los otros autoanticuerpos estudiados. Se concluyó que las diferentes anomalías inmunológicas presentes en los sujetos con NH inducidas por el AA se combinan para provocar o facilitar la lesión intersticial pulmonar aguda y perpetuar el proceso inflamatorio crónico.

Autoanticuerpos en la neumonía intersticial no específica (NINE) idiopática y la asociada a enfermedad del tejido conectivo.

El consenso internacional para la clasificación de las neumonías intersticiales idiopáticas de la Sociedad Americana del Tórax y la Sociedad Europea de la respiración (ATS/ERS) identifica a la NINE como entidad clínica de diagnóstico provisional mientras se completan los estudios recomendados para intentar una clasificación etiológica en idiopática o como manifestación pulmonar de una enfermedad del tejido conectivo¹⁶.

El diagnóstico de neumonía intersticial idiopática (NII) requiere la exclusión de otras causas conocidas de neumonías intersticiales como ciertos medicamentos y las enfermedades del tejido conectivo (ETC), las cuales a su vez pueden asociarse a cualquier tipo de neumonía intersticial idiopática, excepto la bronquiolitis respiratoria asociada a enfermedad pulmonar intersticial. La importancia de separar las causas de las NII radica en que el pronóstico de las NII asociadas a ETC tiene mejor pronóstico que las idiopáticas, por lo que el consenso internacional de la ATS/ERS recomienda el escrutinio de las pruebas serológicas de autoinmunidad de manera rutinaria tales como ANA y FR, además de la historia detallada y el examen físico completo como abordaje inicial de estos enfermos^{4,16}.

Aunque NINE se ha identificado como el patrón histopatológico más común encontrado en la ETC, algunos pacientes se pueden presentar como NII sin presentar ningún signo clínico de ETC al momento del diagnóstico y las manifestaciones de una enfermedad del tejido conectivo pueden aparecer más tarde en el curso de su evolución ⁴.

Los estudios reumatológicos han identificado que hasta el 25% de los pacientes que tienen manifestaciones clínicas de una enfermedad sistémica autoinmune no reúnen los criterios necesarios de clasificación del Colegio Americano de Reumatología (ACR) para ser clasificados en enfermedad del tejido conectivo específica, considerándose que estos pacientes cursan con enfermedad del tejido conectivo difusa o indiferenciada (ETCI). La mayoría de estos casos (65-94%) después de años de seguimiento no desarrollan tampoco ninguna enfermedad específica del tejido conectivo (Artritis reumatoide, lupus eritematoso generalizado, esclerosis sistémica o enfermedad mixta del tejido conectivo) y por lo tanto se ha propuesto que la ETCI es una entidad clínica distinta con los siguientes criterios diagnósticos: Signos y síntomas sugestivos de ETC, resultados serológicos positivos y duración de la enfermedad mayor a un año. Las manifestaciones clínicas más comunes de ETCI son fenómenos de Raynaud, artritis/artralgias, pleuritis/pericarditis, síndrome seco, afección cutánea (fotosensibilidad, rash), disfunción esofágica, fiebre y miositis^{5, 17}. Para determinar si NINE es la manifestación pulmonar de la ETCI, Brent y colaboradores ¹⁸ estudiaron a 28 pacientes consecutivos con NII enrolados en el centro de enfermedades intersticiales del pulmón de la universidad de California, San Francisco con criterios de ETCI, comparados con un grupo control de 47 pacientes con NII sin criterios de ETCI, encontrando que los pacientes con enfermedad del tejido conectivo inespecífica eran más mujeres, más jóvenes, y con más pacientes no fumadores que el grupo control, además tenían más vidrio deslustrado en la TCAR y más frecuentemente patrón de NINE en la biopsia. El 88% de los pacientes clasificados como NINE en el estudio reunieron criterios de ETCI, por lo que los autores sugieren que NINE idiopática podría ser más bien una entidad autoinmune o la manifestación pulmonar de la ETCI.

Un trabajo más reciente por Corte y colaboradores ⁵revisaron la utilidad clínica y pronóstica de hacer el diagnóstico de ETCI en 101 pacientes con NII diagnosticados por biopsia (45 pacientes con NINE y 56 pacientes con FPI). La ETCI se presentó en el 31% de pacientes con NINE y 13% de los pacientes con FPI y el diagnóstico de ETCI no se asoció con beneficios en la supervivencia. Los autores concluyen que aunque la ETCI se asocia al patrón histopatológico de NINE, el significado diagnóstico y pronóstico no es claro.

La experiencia de los autores y los trabajos previos en nuestro medio indican que hay un importante grupo de pacientes con NH que tienen marcadores séricos de autoinmunidad ¹³⁻¹⁵ en los cuales es importante describir el curso clínico así como

las variables de función respiratoria y características del lavado bronquioloalveolar, ya que no conocemos su comportamiento clínico y funcional a falta de trabajos que lo hayan descrito.

JUSTIFICACIÓN

La neumonitis por hipersensibilidad relacionada a la exposición de proteínas aviarias es una de las enfermedades intersticiales pulmonares más frecuentes en nuestro medio, representa hasta el 62.4% de las EPID en los estudios realizados en el INER.³

Estos pacientes tienen alteraciones inmunológicas importantes que pueden facilitar la aparición de fenómenos de autoinmunidad asociados y que no han sido totalmente explicados.

La mayoría de los trabajos previos han descrito una alta frecuencia de autoanticuerpos séricos circulantes en pacientes con NH, principalmente factor reumatoideo (FR), el cual se presenta en el 60-100% dependiendo de la serie^{6,14-15} pero no se ha descrito la presencia de otros autoanticuerpos como los anticuerpos antinucleares (ANA), ni se ha descrito las características clínicas, variables de función respiratoria ni hallazgos en el lavado bronquioloalveolar en este grupo de pacientes.

No conocemos el comportamiento clínico de los pacientes con NH y pruebas serológicas positivas para autoanticuerpos, también desconocemos si difiere de los pacientes que no tienen esos marcadores, o si se asemeja a los pacientes con enfermedad autoinmune ya conocida, por lo que este trabajo permitirá conocer las características clínicas y funcionales de un grupo de NH que podría representar un fenotipo distinto no descrito anteriormente.

La información que se derive de este estudio podría servir de base en investigaciones futuras para dilucidar el significado clínico y pronóstico de la presencia de autoanticuerpos en los pacientes con NH y su rol patogénico en la enfermedad.

Pregunta de investigación.

¿Cuál es el comportamiento de las variables clínicas, demográficas, funcionales respiratorias y las características del lavado bronquioloalveolar, en los pacientes con neumonitis por hipersensibilidad y autoanticuerpos séricos positivos?

OBJETIVOS DEL ESTUDIO.

Objetivo principal.

Describir las características clínicas, demográficas, pruebas de función respiratoria y las características del lavado bronquioloalveolar (LBA) de pacientes con diagnóstico de NH relacionada a la exposición con antígeno aviario y autoanticuerpos séricos positivos.

Objetivos secundarios.

1. Reportar la frecuencia de autoanticuerpos séricos circulantes (FR, ANA), en el grupo estudiado.
2. Comparar las variables de estudio entre los pacientes con NH y autoanticuerpos positivos y los pacientes con NH y autoanticuerpos negativos y con los pacientes con EPID asociada a enfermedad del tejido conectivo.
3. Relacionar los niveles de anticuerpos con la gravedad de la enfermedad al momento del diagnóstico.
4. Comparar la presencia de biomarcadores séricos y en el LBA (renina, SP-A, MMP-1 y MMP-7) entre los grupos estudiados.

MÉTODOS

DISEÑO DEL ESTUDIO.

Estudio descriptivo retrolectivo transversal.

PACIENTES

Se estudiará a todos los pacientes con diagnóstico de NH relacionada a la exposición de antígeno aviario y además se incluirá un grupo de pacientes con EPID relacionada a enfermedad del tejido conectivo con antígeno aviario negativo diagnosticados y atendidos en la clínica de enfermedades intersticiales del pulmón del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias en el periodo comprendido entre 2010- 2014.

Los pacientes se dividirán en tres grupos para su descripción los cuales serán el grupo de pacientes con NH y autoanticuerpos séricos positivos y los pacientes con NH y autoanticuerpos séricos negativos y pacientes con enfermedad pulmonar intersticial difusa asociada a enfermedad de la colágena.

Muestra

Se incluirán todos los pacientes que reúnan criterios de inclusión a partir de una base de datos de la clínica de intersticiales, la muestra será por conveniencia.

Criterios de inclusión.

1. Pacientes con diagnóstico de NH y EPID-ECV realizado en el servicio clínico de enfermedades intersticiales del pulmón del INER.
2. Cuenten con medición de antígeno aviario y anticuerpos antinucleares.

3. Cuenten con LBA y muestra sérica durante su hospitalización para el diagnóstico.

Criterios de exclusión.

1. Pacientes con diagnóstico diferente a NH o EPID-ECV.
2. Que no cuenten con muestras séricas o mediciones de variables a estudiar.

Criterios de eliminación

1. Pacientes en los que no se tenga acceso al expediente clínico.

PROCEDIMIENTOS

Se identificará a partir del censo de bioestadística los pacientes con diagnóstico de egreso de NH y EPID-ECV del servicio clínico de enfermedades intersticiales del pulmón. Se corroborará el estudio por consenso con el grupo médico del servicio clínico.

Se identificarán en el expediente las variables a estudiar en el momento de ingreso, se buscarán las muestras congeladas del LBA y muestras séricas conservadas en el momento del diagnóstico, las cuales se procesarán para la medición de biomarcadores en el laboratorio de biología molecular de la Unidad de Investigación del INER, para su cuantificación a través de la técnica de ELISA de acuerdo a las instrucciones del proveedor del Kit.

Se describirán las características clínicas y demográficas de los grupos al momento del diagnóstico, se realizarán correlaciones con los niveles séricos de los biomarcadores y la gravedad de las pruebas funcionales respiratorias al momento del diagnóstico.

VARIABLES DE ESTUDIO.

Variable	Tipo de Variable	Definición operacional
Edad	Cuantitativa discreta	Años cumplidos al momento del diagnóstico
Género	Cualitativa nominal	Según sexo biológico de pertenencia
Procedencia	Cualitativa nominal	Lugar habitual de residencia
Peso	Cuantitativa continua	Peso en kg sin zapatos
Estatura	Cuantitativa continua	Estatura en centímetros sin zapatos
IMC	Cuantitativa continua	Peso sobre estatura al cuadrado
Hábito tabáquico	Cualitativa nominal	Presencia o historia de tabaquismo
Principales síntomas	Cualitativa nominal	Frecuencia de síntomas específicos como disnea, tos, pródromos gripales.
Principales hallazgos del examen físico	Cualitativa nominal	Frecuencia de hallazgos físicos específicos como estertores, acropaquias.
Gravedad de la disnea	Cuantitativa discreta	Grado disnea medido con escala Borg.
FVC	Cuantitativa discreta	Capacidad vital forzada expresado en litros y porcentaje del predicho
FEV 1	Cuantitativa discreta	Volumen espiratorio forzado en primer segundo expresado en litros y porcentaje del predicho
TLC	Cuantitativa discreta	Capacidad pulmonar total expresada en litros y porcentaje del predicho
VR	Cuantitativa discreta	Volumen residual expresado en litros y porcentaje del predicho
DLCO	Cuantitativa discreta	Difusión de monóxido de carbono expresado como porcentaje del predicho.
CM6M	Cuantitativa discreta	Metros caminados en 6 minutos
Biomarcadores séricos de inflamación	Cuantitativa discreta	Presencia y niveles séricos de renina, SP-A, MMP-1 y MMP-7
Biomarcadores de inflamación en	Cuantitativa discreta	Presencia y niveles de renina, SP-A, MMP-1 y MMP-7 en el LBA

el LBA		
Autoanticuerpos circulantes.	Cuantitativa discreta	Presencia y niveles séricos de FR y ANA medidos por inmunofluorescencia

BIBLIOGRAFÍA

1. Selman M. Buendía I. Immunopathology, Diagnosis, and Management of Hypersensitivity Pneumonitis. *Semin Respir Crit Care Med* 2012;33:543–554.
2. Mejía ME. et.al. Neumonitis por hipersensibilidad. *Neumología y Cirugía de Tórax* Vol. 66(3):115-123, 2007.
3. Pérez-Padilla et.al. Mortality in Mexican Patients with Chronic Pigeon Breeder's Lung Compared with Those with Usual Interstitial Pneumonia. *Am Rev Respir Dis* Vo. 148. pp 49-53, 1993.
4. Hyung Kang et.al. Clinical Significance of Serum Autoantibodies in Idiopathic Interstitial Pneumonia. *J Korean Med Sci* 2013; 28: 731-737.
5. Corte T.J. et.al. Significance of connective tissue disease features in idiopathic interstitial pneumonia. *Eur Respir J* 2012; 39: 661–668.
6. Martínez-Cordero E. et.al. Circulating autoantibodies in patients with pigeon breeder's disease. *Allergologia et Immunopathologia Aguilar León* 1989, 17(1):1-6
7. Aguilar-León DE. Et.al. Interference by rheumatoid factor activity in the detection of antiavian antibodies in pigeon breeder's disease. *Clin Exp Med* (2002) 2:59–67.
8. Lacasse Y. et.al. Recent Advances in Hypersensitivity Pneumonitis. *CHEST* 2012; 142(1):208–217.
9. Selman M. et.al. Hypersensitivity Pneumonitis Insights in Diagnosis and Pathobiology. *Am J Respir Crit Care Med* Vol 186, Iss. 4, pp 314–324, Aug 15, 2012.
10. Aquino-Gálvez A , Camarena A , Montaña M , et al .Transporter associated with antigen processing (TAP) 1 gene polymorphisms in patients with hypersensitivity pneumonitis. *Exp Mol Pathol* . 2008 ; 84 (2) : 173 - 177 .

11. Camarena A , Aquino-Galvez A , Falfán-Valencia R , et al .PSMB8 (LMP7) but not PSMB9 (LMP2) gene polymorphisms are associated to pigeon breeder's hypersensitivity pneumonitis. *Respir Med* . 2010 ; 104 (6): 889 - 894 .
12. Lacasse Y , Selman M , Costabel U , et al, HP Study Group Clinical diagnosis of hypersensitivity pneumonitis. *Respir Crit Care Med* . 2003 ; 168 (8): 952 - 958 .
13. Terho E. O. Et.al. Circulating Immune Complexes and Rheumatoid Factors in Patients with Farmer's Lung. *Allergy* 1983,38,347-352.
14. Aguilar-León DE. Et.al. Anti-avian antibodies and rheumatoid factor in pigeon hypersensitivity pneumonitis. *Clin Exp Allergy* 2003; 226-232.
15. Tellez Araiza M. et.al. IgM, IgG, and IgA Rheumatoid Factors in Pigeon Hypersensitivity Pneumonitis. *Journal of Clinical Laboratory Analysis* 21:315–321 (2007).
16. American Thoracic Society/European Respiratory Society. American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:277–304.