



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

---

FACULTAD DE MEDICINA  
SECRETARÍA DE SALUD  
**INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS**  
**“ISMAEL COSÍO VILLEGAS”**

ESPECIALIDAD EN:

**NEUMOLOGÍA**

IMPACTO DEL TRATAMIENTO INMUNOSUPRESOR EN LOS  
PACIENTES CON PATRÓN DE NEUMONÍA INTERSTICIAL USUAL  
Y ANTICUERPOS POSITIVOS ESPECÍFICOS DE ESCLEROSIS  
SISTÉMICA Y MIOPATÍAS INFLAMATORIAS IDIOPÁTICAS

TESIS

PARA OBTENER EL GRADO DE MÉDICO ESPECIALISTA EN:

**NEUMOLOGÍA**

**PRESENTA**

DR CARLOS JESUS GOMEZ GUZMAN

**TUTOR Y ASESOR**

DR. HEIDEGGER NOTBERTO MATEOS TOLEDO



CIUDAD DE MÉXICO, 2018

---



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.

**SECRETARÍA DE SALUD  
DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA  
INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS  
"ISMAEL COSÍO VILLEGAS"  
NEUMOLOGÍA**

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE  
MÉXICO FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

---

**DR. JUAN CARLOS VÁZQUEZ GARCÍA**  
DIRECTOR DE ENSEÑANZA.  
PROFESOR TITULAR DE LA ESPECIALIDAD DE NEUMOLOGÍA.

---

**DRA. MARGARITA FERNÁNDEZ VEGA**  
SUBDIRECTOR DE ENSEÑANZA.

---

**DRA. MARÍA DEL CARMEN CANO SALAS**  
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE POSGRADO.

---

**DR. HEIDEGGER NOTBERTO MATEOS TOLEDO**  
ASESOR Y TUTOR DE TESIS DE TITULACIÓN EN NEUMOLOGÍA.  
ESPECIALISTA EN NEUMOLOGÍA Y ENFERMEDADES INTERSTICIALES  
ADSCRITO AL PABELLON DE ENFERMEDADES INTERSTICIALES EN INER

## INDICE

<b>INTRODUCCION</b> .....	4
<b>MARCO TEORICO</b> .....	4
<b>ANTECEDENTES</b> .....	22
<b>PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b> .....	27
<b>JUSTIFICACION</b> .....	27
<b>PREGUNTA DE INVESTIGACION</b> .....	28
<b>HIPÓTESIS</b> .....	28
<b>OBJETIVOS</b> .....	28
Objetivo primario.....	28
Objetivos secundarios .....	28
<b>METODOLOGIA</b> .....	29
<b>ANALISIS ESTADISTICO.</b> .....	30
<b>CONSIDERACIONES ETICAS.</b> .....	31
<b>RESULTADOS</b> .....	31
<b>DISCUSION</b> .....	34
<b>CONCLUSION</b> .....	35
<b>BLIBLIOGRAFIA</b> .....	35

## **INTRODUCCION**

Muchos pacientes con neumonía intersticial idiopática presentan características clínicas que sugieren un subyacente proceso autoinmune pero no cumple con lo establecido criterios para la enfermedad del tejido conectivo (CTD).

Neumonía intersticial con características autoinmunes (IPAF) es un término propuesto para la condición de tales pacientes. En pacientes con neumonía intersticial idiopática, la supervivencia y el pronóstico difieren de acuerdo al patrón histológico, función pulmonar basal, y la edad [1-4].

Sin embargo, algunas preguntas quedan por ser contestadas. ¿El pronóstico de los pacientes con IPAF difieren según la patología radiológica-patológica?

Informes anteriores sugirieron que una CTD subyacente fue importante para determinar el pronóstico de la enfermedad [5] .

¿El pronóstico de los pacientes IPAF difieren según los anticuerpos que son altamente específicos?

## **MARCO TEORICO**

Consenso ATS/ERS publicado en el año 2000 sobre la fibrosis pulmonar idiopática (FPI) estableció por primera vez los criterios diagnósticos y las recomendaciones para evaluar su evolución y tratamiento.

Desde su publicación, diversos estudios han contribuido a optimizar las pautas diagnósticas y terapéuticas de la FPI. Debido a ello, en el año 2011 se publicó un consenso internacional en el que se redefinieron los criterios diagnósticos y se establecieron nuevas recomendaciones terapéuticas.

La FPI se define como una neumonía intersticial fibrosante crónica, limitada al pulmón, de causa desconocida, que afecta generalmente a adultos mayores de 50

años, y asociada al patrón radiológico y/o histológico de la neumonía intersticial usual (NIU). [1]

Se han realizado varios estudios para evaluar la incidencia y la prevalencia de la FPI, los datos más fiables estiman que la incidencia varía entre 4,6 y 7,4/100.000 habitantes, y la prevalencia se sitúa entre 13/100.000 habitantes en mujeres y 20/100.000 habitantes en varones. [2]

La historia natural de la FPI es variable e impredecible en el momento del diagnóstico. Algunos pacientes pueden permanecer asintomáticos durante 2-3 años.

No obstante, la mayoría presentan una lenta progresión con deterioro clínico y funcional que finalmente ocasiona insuficiencia respiratoria crónica. En otros casos existen periodos de relativa estabilidad con episodios de agudización (exacerbaciones agudas u otras complicaciones) que son causa de una alta morbimortalidad [2].

En una minoría de pacientes la enfermedad es de corta duración, con una progresión más rápida (forma acelerada).

En general la supervivencia media es de 2-5 años desde el inicio de los síntomas. Se desconoce si las diferentes formas de historia natural representan fenotipos diferentes de la enfermedad. [3]

La etiología de la FPI no se conoce, aunque probablemente es debida al efecto de diversos factores en sujetos con predisposición genética.

Las alteraciones genéticas con más relevancia clínica son: mutaciones en los genes que mantienen la longitud de los telómeros (TERT, TERC), que son más frecuentes en las formas familiares, en la proteína C del surfactante y en la región promotora de la mucina5B (MUC5B).

El tabaquismo (> 20 paquetes/año) y la exposición a la sílice, alatón, al acero, al plomo y al polvo de madera, las actividades laborales en ganadería y en agricultura, y la construcción de casas de madera son considerados factores de riesgo. [4,5]

Varios estudios han demostrado que el reflujo gastroesofágico (RGE) es un factor de riesgo para la predisposición y la progresión de la FPI.

El posible origen autoinmune de la FPI se basa en que las manifestaciones radiológicas y/o histológicas de la NIU se asocian a enfermedades del tejido conectivo, aunque estas suelen cursar con histología de neumonía intersticial no específica.

El diagnóstico definitivo de FPI requiere:

- a) La exclusión de otras entidades clínicas definidas o enfermedades parenquimatosas pulmonares difusas de causa conocida (exposiciones ambientales ocupacional, enfermedades del tejido conectivo, toxicidad por fármacos)
- b) La presencia de un patrón histológico de NIU en el examen del tejido pulmonar obtenido mediante biopsia pulmonar quirúrgica, o bien la evidencia radiológica de patrón NIU en la tomografía axial computarizada de alta resolución (TCAR), o ambas.

Una valoración multidisciplinar en el que participen neumólogos, radiólogos y patólogos expertos en el diagnóstico y manejo de las EPID consigue aumentar la precisión diagnóstica, y en el momento actual es una recomendación ampliamente aceptada para establecer el diagnóstico.<sup>[6]</sup>

El cuadro clínico de la FPI es de comienzo insidioso y se suele caracterizar por disnea de esfuerzo progresiva, en muchas ocasiones acompañada de tos improductiva.

La demora entre el inicio de la sintomatología y el diagnóstico final es variable y puede estar entre los 6 meses y los 2 años. La presencia de síntomas/signos sistémicos debe hacer sospechar un diagnóstico alternativo.

Se auscultan estertores crepitantes en el 90% de los pacientes y se objetivan acropaquías en el 50%. No hay alteraciones de laboratorio específicas para esta enfermedad.

En efecto, se puede detectar positividad en los anticuerpos antinucleares o factor reumatoide hasta en el 20% de los casos de FPI.

El lavado bronquiolo alveolar (LBA) ha sido ampliamente empleado en el estudio de las EPID. Su análisis en la FPI suele mostrar neutrofilia discreta con o sin eosinofilia, y su empleo clásicamente ha estado relacionado con su capacidad para descartar otras entidades.

En el último consenso internacional se señala que el LBA con análisis celular no debería realizarse de forma sistemática a todos los pacientes en el proceso diagnóstico, pero, sin embargo, podría ser apropiado para una minoría. [1]

La TCAR representa posiblemente el mayor avance diagnóstico de las 2 últimas décadas en el estudio de las enfermedades pulmonares difusas. La TCAR, es una técnica indiscutible en el diagnóstico de la FPI.

El objetivo es identificar los hallazgos típicos del patrón de NIU y distinguirlos de los patrones menos específicos presentes en las otras neumonías intersticiales idiopáticas.

El consenso oficial ATS/ERS/JRS/ALAT 2011 establece que, en la TCAR, el diagnóstico de certeza de la NIU se basa en la identificación de los 4 hallazgos «típicos»: [1]

- a) La afectación pulmonar debe tener un predominio basal y una localización subpleural
- b) Presencia de reticulación evidente.
- c) Existencia de panalización con/sin bronquiectasias/bronquiolectasias de tracción
- d) Ausencia de hallazgos considerados excluyentes de un patrón de NIU

La presencia de vidrio deslustrado debe ser mínima o inexistente.

Cuando no hay panalización visible, el diagnóstico mediante la TCAR será el de patrón probable o indeterminado de NIU; en estos casos, el diagnóstico definitivo de NIU deberá realizarse mediante biopsia.



El valor predictivo positivo de la TCAR en el diagnóstico de la NIU es del 90 al 100% según el consenso oficial ATS/ERS/JRS/ALAT 2011.

Si la TCAR no muestra un patrón de certeza típico de NIU, el diagnóstico definitivo deberá realizarse mediante biopsia pulmonar quirúrgica.

Las biopsias se deben obtener en más de un lóbulo, y a ser posible hay que evitar el lóbulo medio y la llingula, ya que suelen mostrar cambios inespecíficos que no aportan información diagnóstica.

El patrón histológico de NIU viene definido por el cumplimiento de 4 criterios:

**Tabla 2**  
Patrón de neumonía intersticial usual (NIU). Criterios histopatológicos

Patrón típico de NIU (los 4 criterios)	Patrón de PROBABLE NIU	Patrón de POSIBLE NIU (los 3 criterios)	NO patrón de NIU (alguno de los 6 criterios)
Evidencia de marcada fibrosis/deformación de la arquitectura, ± panalización con distribución predominantemente subpleural/paraseptal	Evidencia de marcada fibrosis/deformación de la arquitectura, ± panalización	Afectación parcheada o difusa del parénquima pulmonar por fibrosis, con o sin inflamación intersticial	Membranas hialinas Neumonía organizativa
Afectación parcheada del parénquima pulmonar por fibrosis	Ausencia de la afectación parcheada o de los focos fibroblásticos, pero no de ambos	Ausencia de otros criterios de NIU (ver columna Patrón típico de NIU)	Granulomas
Presencia de focos fibroblásticos	Ausencia de características incompatibles con diagnóstico de NIU que sugieran un diagnóstico alternativo	Ausencia de características incompatibles con diagnóstico de NIU que sugieran un diagnóstico alternativo	Marcado infiltrado celular inflamatorio intersticial además de la panalización
Ausencia de características incompatibles con diagnóstico de NIU que sugieran un diagnóstico alternativo	Solo cambios tipo panalización		Cambios centrados predominantemente en las vías aéreas Otras características sugestivas de un diagnóstico alternativo

De Raghu et al.<sup>2</sup>.

Antoni Xaubeta,b,\*,1, Julio Ancocheac,1, Elena Bollod, Estrella Fernández-Fabrellase, Tomás Franquetf, Maria Molina-Molinab,g, Maria Angeles Monterohy Anna Serrano-Mollarb, Normativa sobre el diagnóstico y tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática., Archivos de bronconeumologia, 2013

Características no compatibles con patrón NIU estaría la presencia de membranas hialinas, la presencia de focos con neumonía organizativa, granulomas, marcado infiltrado inflamatorio intersticial alejado de las zonas de panalización, cambios predominantemente centrados en la vía aérea o la presencia de otros hallazgos sugestivos de un diagnóstico alternativo. [1]

### ¿cuándo es verdaderamente idiopático?

La fibrosis pulmonar idiopática (FPI), la más común y letal de las neumonías intersticiales idiopáticas, sin embargo, NIU no es sinónimo de fibrosis pulmonar idiopática ya que otras condiciones clínicas pueden estar asociadas con este patrón,

denominada NIU secundaria y que tiene implicaciones terapéuticas y pronósticas sustanciales.

Una serie de pistas radiológicas e histológicas pueden ayudar a distinguir FPI de otras condiciones con un patrón de NIU, pero su apreciación también requiere una amplia experiencia en enfermedades pulmonares intersticiales como un enfoque multidisciplinario.

Esta debe sospecharse particularmente en hombres fumadores actuales o exfumadores de 60 años de edad con disnea de esfuerzo crónica inexplicada. Por el contrario, es poco común en individuos, de edades menores a los 50 años y es obligado la búsqueda intencionada de causas secundarias. [7]

La sospecha de IPF por lo general surge solo varios meses después de la aparición de los síntomas, de hecho, las manifestaciones de la enfermedad como disnea de esfuerzo y tos seca tienden a ser pasadas por alto y atribuido a los hábitos de fumar o al envejecimiento [8]; Lo que produce demora en el diagnóstico, otras causas comunes de retraso en el diagnóstico incluyen la renuencia de pacientes a someterse a procedimientos invasivos, lo que impide la obtención de muestras de tejido o, en el caso de médicos de base comunitaria, experiencia insuficiente en el diagnóstico de enfermedades intersticiales. [9]

Notablemente, un tiempo más largo desde el inicio de los síntomas al momento de la primera evaluación en una clínica de subespecialidad se asocia con un mayor riesgo de muerte, independiente de la gravedad de la enfermedad y un pronóstico sombrío. [10]

La dificultad diagnóstica más prevalente es la exclusión de las condiciones subyacentes en las que la inflamación precede y conduce a la fibrosis, principalmente CTD. Casi la mitad de los pacientes diagnosticados inicialmente con FPI fueron posteriormente diagnosticados con una NIU secundaria después de la

obtención de una historia detallada y la aplicación de un protocolo de diagnóstico integral. [11]

La afección pulmonar intersticial puede ser la única clínica manifestación de enfermedades de tejido conectivo. Los pacientes diagnosticados como FPI pueden tener anticuerpos antinucleares levemente positivos, así como factor reumatoide, aunque su frecuencia no parece diferir de controles sanos de acuerdo con la edad.

En la práctica clínica, la biopsia pulmonar se realiza en una minoría de pacientes con sospecha de FPI. Esto es debido a los riesgos asociados con el procedimiento, que pueden superar los beneficios de establecer un diagnóstico seguro, o debido a la renuencia de la mayoría de los pacientes a someterse a cirugía, además, una función pulmonar deteriorada, la presencia de hipoxemia importante y el estado funcional, que a menudo están presentes en estos pacientes, aumentan el riesgo de complicaciones operatorias, aunque las técnicas quirúrgicas recientes han hecho que el procedimiento sea mucho más seguro.

En el entorno clínico apropiado no se necesita confirmación histológica cuando la tomografía de alta resolución muestra un patrón típico de NIU pues tiene un alto valor predictivo positivo para la presencia de un patrón histológico de este mismo, cuando todas las características típicas son presente, la precisión diagnóstica de la tomografía se aproxima al 90-100%, Sin embargo, estas anomalías solo se ven en alrededor de la mitad de todos pacientes con FPI. [12-13]

Por el contrario, no puede descartar la presencia de una NIU, como tal, si la interpretación de los datos tomográficos no es definida como un patrón típico, por lo que la realización de una biopsia pulmonar está justificada para establecer el diagnóstico definitivo; aunque más recientemente, se ha sugerido que, en el entorno clínico, un patrón de NIU probable por tomografía y ausencia de causas secundarias podría ser suficiente para establecer un diagnóstico de FPI sin biopsia pulmonar. [14]

Del mismo modo, en pacientes con fibrosis pulmonar y características clínico-serológicas sugestivas de una CTD subyacente, el diagnóstico no requiere biopsia pulmonar.

Históricamente, un patrón de NIU en la biopsia ha sido el elemento clave en el diagnóstico de FPI, sin embargo, en el pasado algunos años se han apreciado mejor las limitaciones de la histología, particularmente la variación Inter observador entre los patólogos y el error de muestreo. [15]

Para el patólogo que examina una biopsia de un paciente con enfermedad intersticial, la tarea principal es diferenciar el patrón NIU de varios imitadores. Una vez que el patrón de NIU es reconocido, el segundo objetivo es ayudar al clínico a diferenciar si es idiopático de una causa secundaria.

La histología de un patrón de NIU "secundario" puede ser idéntica a la forma "idiopática", y en estos casos la distinción se basa principalmente en los hallazgos clínicos y de laboratorio. Sin embargo, hay hallazgos que, en el contexto de NIU, puede sugerir la posibilidad de un CTD subyacente, como las siguientes:

- Infiltrado linfocítico
- Células plasmáticas
- Bronquiolitis
- Pleuritis
- Granulomas peri bronquiales.

Estas anomalías pueden ser sutiles y deben ser cuidadosamente buscadas por el patólogo. Sin embargo, ninguna de estas características es específica.

Las enfermedades del tejido conectivo pueden mostrar un espectro heterogéneo de anomalías histológicas en los pulmones. Mientras que en la mayoría de casos,

la histopatología es la de NINE, también se puede ver un patrón de NIU, particularmente en pacientes con reumatoides artritis y síndrome de Sjögren

La presencia de bronquiolitis folicular florida con centros germinales o un infiltrado linfocítico intersticial prominente sobre un fondo de pulmón fibrótico con un patrón NIU sugiere un diagnóstico de artritis reumatoide y síndrome de Sjögren, respectivamente.

La característica distintiva es la presencia de cambios superpuestos agudos, subagudos y crónicos en la misma biopsia cuando una CTD produce fibrosis pulmonar, además de tener menos focos fibroblásticos, y panalización que un paciente con FPI. Finalmente, la fibrosis pleural es típicamente presente en la artritis reumatoide y otras CTD con manifestaciones torácicas, pero es poco común en la FPI.

Un término que se acuñó en tiempos recientes por un consenso multidisciplinario es el de neumonía intersticial con características autoinmunes para representar a los pacientes con características clínicas que sugieren un proceso autoinmune subyacente pero no cumple los criterios establecidos para un diagnóstico preciso.

Los investigadores han propuesto diferentes criterios y términos para describir estos pacientes, y la falta de consenso sobre la nomenclatura y la clasificación limitan la capacidad de realizar estudios prospectivos de una cohorte uniforme.

El grupo de trabajo de la Sociedad Europea de Respiración / Sociedad Americana del Tórax sobre las formas indiferenciadas de enfermedad pulmonar intersticial asociada a enfermedad de tejido conectivo "se formó para crear consenso con respecto a la nomenclatura y los criterios de clasificación para pacientes con EPID y características de autoinmunidad. [16]

El grupo de trabajo propone el término de neumonía intersticial con características autoinmunes (IPAF) y ofrece criterios de clasificación organizados en torno a la presencia de una combinación de características de tres dominios: un dominio clínico que consiste en características extra-torácicas específicas, un dominio serológico que consiste en autoanticuerpos específicos, y un dominio morfológico que consiste en imágenes de tórax específicas, características fisiológicas histopatológicas o pulmonares.

Una designación de IPAF debe usarse para identificar individuos con afección pulmonar intersticial y características sugestivas de, pero no de definitivo para, una CTD.

Po lo que se ha, propuesto lo siguiente:

1) Nuevo término de “neumonía intersticial con características autoinmunes” para describir a las personas con EPID y combinaciones de otras características morfológicas, clínicas, serológicas y / o pulmonares que supuestamente provienen de una condición autoinmune sistémica subyacente, pero no cumplen criterios reumatológicos su diagnóstico definitivo.

2) Descripción de los criterios de clasificación propuestos para IPAF.

Identificar una etiología subyacente es importante desde un punto de vista clínico, porque a menudo afecta el tratamiento y el pronóstico. [17-19]

Las enfermedades autoinmunes son un espectro de trastornos sistémicos e incluye a enfermedades como la artritis reumatoidea, lupus eritematoso sistémico, miopatías inflamatorias idiopáticas, síndrome de Sjögren, esclerosis sistémica y enfermedad mixta del tejido conectivo.

Una manifestación clínica bien reconocida de CTD es la neumonía intersticial, la neumonía surge en el contexto de una CTD establecida, pero no es poco común que la afección pulmonar sea la primera manifestación, y posiblemente la única, de una patología autoinmune.

La identificación de CTD subyacente en pacientes que se presentan con lo que inicialmente se considera un neumonía intersticial idiopática puede ser desafiante [20-23]. No hay enfoque universalmente aceptado para la evaluación de tales pacientes, sin embargo, las pautas actuales para el diagnóstico de un proceso idiopático recomiendan excluir CTD, pero generalmente implica la evaluación de las características extratorácicas, la obtención de una amplia serie de autoanticuerpos circulantes e integración de imágenes específicas y / o características histopatológicas.

Varios estudios recientes han demostrado que muchos pacientes diagnosticados con un PII tienen, a menudo características clínicas sutiles que sugieren un proceso autoinmune subyacente y aún no cumplen con los requisitos establecidos de diagnóstico para cualquier CTD. En algunos pacientes, estas características pueden ocurrir en ausencia de anomalías serológicas, mientras que, en otros, puede estar presente un autoanticuerpo sérico altamente específico sin hallazgos sistémicos o extratorácicos típicos.

En otros escenarios, características radiológicas o histopatológicas sugieren una CTD subyacente, pero la ausencia de hallazgos clínicos o serológicos extratorácicos impide la clasificación confiable de estos pacientes. [24-25]

La falta de consenso sobre la nomenclatura y los criterios de clasificación limita la capacidad de conducir estudios prospectivos necesarios para responder preguntas fundamentales sobre estos pacientes.

Para lograr un consenso sobre cómo clasificar y definir a estos pacientes, sociedad europea de neumología (ERS) y la sociedad americana de tórax (ATS) formaron un panel internacional y multidisciplinario de expertos en enfermedades de tejido conectivo y neumopatías intersticiales.

**•Los criterios de clasificación son necesarios y deben construirse en torno a los dominios de morfología clínica, serológica y morfológica.** [16]

Las características clínicas extratorácicas, marcadores serológicos séricos (es decir, autoanticuerpos) y dominio morfológico que incorpora imágenes de tórax, histopatología y fisiología pulmonar, todas necesitan consideración debida para su inclusión en los criterios de clasificación propuestos.

Los criterios establecen de antemano varios requisitos a *priori* para la clasificación de IPAF: los individuos deben tener evidencia de neumonía intersticial por tomografía computarizada de alta resolución y / o mediante biopsia pulmonar, una evaluación clínica exhaustiva durante la cual se descarten causas específicas y no cumplir con los criterios para una CTD definida.

Para ser clasificado como que tiene IPAF, el individuo debe cumplir con todos los *priori* requisitos y tener al menos una característica de al menos dos de los dominios mostrados en la tabla siguiente:

### **Dominio clínico**

En este dominio, se incluyen características clínicas específicas que sugieren una CTD subyacente, su sola presencia no permite el diagnóstico de una CTD definida.

Fenómeno de Raynaud, telangiectasia, úlceras distales y edema digital son hallazgos físicos específicos que a menudo se observan en la esclerosis sistémica pero rara vez se observan en neumopatías intersticiales idiopáticas [26, 27]. Del mismo modo, las características de manos de mecánico y una erupción fija en las



superficies extensoras digitales (nódulos de Gottron's) son los sellos distintivos del síndrome anti-sintetasa o la superposición de esclerosis sistémica-miositis asociado con la positividad del anticuerpo PM-Scl. El uso de la microscopía ungueal en la evaluación de los individuos con el fenómeno de Raynaud es una herramienta de ayuda, ya que las anomalías del asa capilar pueden predecir el desarrollo de una CTD como la esclerosis sistémica o la dermatomiositis. La artropatía inflamatoria es incluida como un criterio de IPAF y se caracteriza por síntomas o signos de sinovitis periférica de la articulación, pero el dolor articular solo no está incluido debido a su falta de especificidad. [28]

Otras características no específicas, como alopecia, fotosensibilidad, úlceras orales, pérdida de peso, síntomas de sicca, mialgia o artralgia, no están incluidos.

**TABLE 1 Classification criteria for "Interstitial pneumonia with autoimmune features"**

1. Presence of an interstitial pneumonia [by HRCT or surgical lung biopsy] and,
  2. Exclusion of alternative aetiologies and,
  3. Does not meet criteria of a defined connective tissue disease and,
  4. At least one feature from at least two of these domains:
    - A. Clinical domain
    - B. Serologic domain
    - C. Morphologic domain
- 
- A. Clinical domain**
1. Distal digital fissuring (i.e. "mechanic hands")
  2. Distal digital tip ulceration
  3. Inflammatory arthritis or polyarticular morning joint stiffness  $\geq 60$  min
  4. Palmar telangiectasia
  5. Raynaud's phenomenon
  6. Unexplained digital oedema
  7. Unexplained fixed rash on the digital extensor surfaces (Gottron's sign)
- 
- B. Serologic domain**
1. ANA  $\geq 1:320$  titre, diffuse, speckled, homogeneous patterns or
    - a. ANA nucleolar pattern (any titre) or
    - b. ANA centromere pattern (any titre)
  2. Rheumatoid factor  $\geq 2\times$  upper limit of normal
  3. Anti-CCP
  4. Anti-dsDNA
  5. Anti-Ro (SS-A)
  6. Anti-La (SS-B)
  7. Anti-ribonucleoprotein
  8. Anti-Smith
  9. Anti-topoisomerase (Scl-70)
  10. Anti-tRNA synthetase (e.g. Jo-1, PL-7, PL-12; others are: E1, O1, KS, Zo, tRS)
  11. Anti-PM-Scl
  12. Anti-MDA-5
- 
- C. Morphologic domain**
1. Suggestive radiology patterns by HRCT (see text for descriptions):
    - a. NSIP
    - b. OP
    - c. NSIP with OP overlap
    - d. LIP
  2. Histopathology patterns or features by surgical lung biopsy:
    - a. NSIP
    - b. OP
    - c. NSIP with OP overlap
    - d. LIP
    - e. Interstitial lymphoid aggregates with germinal centres
    - f. Diffuse lymphoplasmacytic infiltration (with or without lymphoid follicles)
  3. Multi-compartment involvement (in addition to interstitial pneumonia):
    - a. Unexplained pleural effusion or thickening
    - b. Unexplained pericardial effusion or thickening
    - c. Unexplained intrinsic airways disease\* (by PFT, imaging or pathology)
    - d. Unexplained pulmonary vasculopathy

HRCT: high-resolution computed tomography; ANA: antinuclear antibody; NSIP: non-specific interstitial pneumonia; OP: organising pneumonia; LIP: lymphoid interstitial pneumonia; PFT: pulmonary function testing. \*: includes airflow obstruction, bronchiolitis or bronchiectasis.

An official European Respiratory Society/American Thoracic Society research statement: interstitial pneumonia with autoimmune features Eur Respir J 2015; 46: 976–987 |

Idealmente, la evaluación de las características extratorácicas se produce a través de una historia integral y física examen realizado por médicos, incluidos reumatólogos y no basadas únicamente en el autoinforme (p. *ej.*, historia clínica).

### **Dominio serológico**

En este dominio, autoanticuerpos circulantes específicos y asociados con CTD, evaluados como parte de, se incluyen en la evaluación del paciente con supuesta EPID. Marcadores serológicos menos específicos, como anticuerpos antinucleares de título bajo (ANA), factor reumatoide de título bajo (RF), velocidad de sedimentación globular, Proteína C-reactiva o creatina fosfoquinasa, no están incluidos.

Para la positividad de los ANA con un patrón de tinción difusa, homogénea o moteada, un título de al menos 1: 320 es requerido. Títulos bajos, aunque positivos más allá de 1:160 con estos patrones de tinción se excluyen porque la positividad débil está presente en muchos pacientes no reumáticos e incluso en poblaciones de control "sanas", especialmente los ancianos. Independientemente del título, ANA positivos, con un patrón de tinción nucleolar o centrómero, se incluye como un criterio IPAF. [29]

Cada patrón posee una fuerte asociación con la esclerosis sistémica; Sin embargo, en ausencia de otras características, tampoco es diagnóstico de esclerosis sistémica.

De acuerdo con las pautas actuales para las pruebas ANA, el método preferido la determinación de es mediante inmunofluorescencia indirecta, que permite informar el título de ANA y el patrón de tinción. El ensayo ELISA para la prueba ANA es menos confiable y ha demostrado que es falsamente negativo en subconjuntos de pacientes con esclerosis sistémica, no permite la tinción de los patrones de presentación y no proporciona un título. [30]

Para cualquiera de los otros autoanticuerpos circulantes, cualquier valor superior al límite superior de lo normal se considera una serología positiva. Se reconoce que, en la práctica clínica, las pruebas serológicas pueden ser repetido por cualquier variedad de razones, como cuando un título de autoanticuerpo es positivo en el límite. Sin embargo, para los fines de los criterios de IPAF, no es necesario repetir las pruebas serológicas si es positivo.

### **Dominio morfológico**

El dominio morfológico consta de tres secciones:

- 1) Patrones de neumonía intersticial sugeridos por TCAR imágenes
- 2) Características histopatológicas identificadas por biopsia pulmonar quirúrgica
- 3) Evidencia de participación adicional pulmonar según lo determinado por imágenes de diagnóstico, hallazgos histopatológicos, cateterismo cardiaco derecho (RHC) o prueba de función pulmonar.

Los patrones radiológicos incluidos en los criterios de IPAF son neumonía intersticial no específica (NINE), organización de neumonía (NO), NINE con NO y neumonía intersticial linfoide (NIL).

Estos patrones se encuentran comúnmente en CTD-ILD, y su presencia debe levantar la sospecha de un proceso autoinmune subyacente [31-32].

También se observa un patrón radiológico de NIU en CTD (particularmente en artritis reumatoidea y como tal, los pacientes con un patrón radiológico NIU no están excluidos de la definición de IPAF.

Sin embargo, NIU no se incluyó como característica morfológica específica porque en un paciente con neumonía intersticial, la presencia de un patrón NIU solo no aumenta la probabilidad de tener CTD. [33]

Tener un patrón de NIU no excluye la categorización como IPAF, pero a diferencia de NINE, NO o patrones de NIL, no hay "crédito" asociado con el patrón de NIU. Por lo tanto, para ser considerado como IPAF, el paciente con un patrón de NIU en tomografía necesitaría tener al menos una característica de los otros dos dominios (una característica clínica o una característica serológica) u otra característica morfológica.

La evaluación del parénquima pulmonar obtenida por biopsia pulmonar quirúrgica puede proporcionar pistas sobre si una CTD subyacente está presente, las características histopatológicas incluidas dentro del dominio morfológico son solo aquellos considerados altamente asociados con, pero no diagnósticos para CTD.

Finalmente, es probable que algunas personas que inicialmente se considera que IPAF evolucionará a lo largo del tiempo hacia un CTD definido.

La evaluación serológica en este contexto consiste principalmente en, pero no exclusivamente de la búsqueda de antinucleares autoanticuerpos (ANA), los cuales se descubrieron hace más de 50 años, y se descubrió estaban asociados con CTD. [34]

Los ANA se clasifican en dos subtipos principales: autoanticuerpos contra una sola cadena y de doble cadena DNA (dsDNA), diagnóstico de LES, y anticuerpos antihistona indicativos de lupus eritematosos sistémico (LES) inducido por fármacos; y autoanticuerpos que se dirigen a otros antígenos llamados antígenos nucleares extraíbles, que incluyen autoanticuerpos al antígeno Smith, ribonucleoproteína (RNP), SSA / Ro, SSB / La, Scl-70; un anticuerpo contra ADN topoisomerasa-I, Jo-1, PL-7, PL-12, PM1, proteína del centrómero (CENP) B, ARN-polimerasa 1-3 (RNA-pol 1-3), MU, TM, Ku, Ki y así sucesivamente.

Positividad de cualquiera de los anterior, especialmente en combinaciones específicas, no solo puede ser un diagnóstico individual de CTDs, pero también caracterizan el patrón de afección pulmonar implicado.

Positividad de cualquiera de lo anterior en ausencia de criterios específicos para CTD específico, en presencia de neumonía intersticial no específica (NINE) , aunque no exclusivamente, puede alertar al médico para perseverar en la investigación de un CTD subyacente durante el seguimiento. [35]

A través de la técnica inmunofluorescencia, tres parámetros son evaluados: el patrón de fluorescencia, el sustrato utilizado y el título de una prueba positiva, bajo microscopía de fluorescencia, diferentes patrones nucleares pueden ser observados que dan información con respecto a la importancia de los ANA y el tipo de CTD, ya que brindan información sobre los antígenos involucrados.

Entre ellos, homogéneo, los patrones moteados, periféricos y nucleolares son más comúnmente observado y con importancia clínica. El patrón homogéneo está asociado con ANA contra dsDNA (LES) e histonas (inducido por drogas). El patrón moteado es el más común, pero el menos específico. Muchos diferentes antígenos darán como resultado un patrón moteado, que incluye SS-A / Ro, SS-B / La, U1-RNP y anti-sm.

El patrón nucleolar se asocia con mayor frecuencia con esclerosis sistémica, mientras que se ve el patrón del centrómero en esclerodermia limitada, el título de ANA es directamente proporcional a la concentración de anticuerpos.

Títulos más alto que 1:160 se toma como significativo en la mayoría de los laboratorios, la prueba IF-ANA detecta varios diferentes autoanticuerpos y la reactividad cruzada ocurre comúnmente, una razón para que la prueba se use para detección en lugar de para el diagnóstico de un caso específico.

Los métodos EIA / ELISA detectan ANA y reacciona con autoantígenos simples, es decir, dsDNA, Antígeno Smith, Scl-70, SSA / Ro, SSB / La y así sucesivamente.

Esta prueba simple de realizar y automatizada es en realidad el método más utilizado no solo para la detección de rutina, sino también para la detección de autoanticuerpos específicos.

La búsqueda de ANA debe realizarse en cualquier paciente con los patrones de neumopatía intersticial descritos anteriormente que ocurren también en CTD, a pesar de su consideración como idiopática en el momento del diagnóstico, para revelar la coexistencia de CTD, y debe repetirse en un tiempo razonable si negativo.

A diferencia de factores causales externos tales como como exposición pertinente o historial de medicamentos, una CTD puede ocasionalmente confundir el proceso de diagnóstico porque algunos pacientes presentarán afección pulmonar años antes de recibir un diagnóstico de CTD o puede tener presentaciones limitadas a manifestaciones pulmonares de una enfermedad autoinmune.

En estos casos, un diagnóstico tardío o una CTD subyacente difícil de diagnosticar a veces conduce a una categorización de EPID como idiopática o, a veces, inclasificable.

Sin embargo, lo más importante es que la EPID-CTD se asocia con un pronóstico más favorable que la NID idiopática de gravedad equivalente, el grado de reversibilidad y una terapia óptima también difieren para cada tipo de CTD. Por lo tanto, es crucial evaluar rigurosamente la CTD subyacente en todos los pacientes que presentan EPID.

## ANTECEDENTES

Artículos recientes publicados sobre la frecuencia e implicación de la serología positiva en pacientes con diagnóstico de FPI hacen alusión sobre la asociación con una mejor supervivencia y auto-anticuerpos positivos [36]

Sin embargo, la frecuencia relativa y las implicaciones clínicas de serologías autoinmunes positivas en FPI no están claros.

El año 2011 la Sociedad americana tórax y la Sociedad europea de neumología en el consenso internacional sobre FPI menciona una serología autoinmune positiva de hasta el 10% a 20%, [1]. Hay poca comprensión de la serología autoinmune específicamente positiva respecto a sus tasas de presentación y sus implicaciones clínicas en pacientes con diagnóstico inicial de FPI. Tales hallazgos pueden confundir el tratamiento inicial de los pacientes [37-39]

En un estudio retrospectivo realizado 1 de enero de 1995 hasta el 31 de diciembre de 2010 en Rochester se llevó a cabo la revisión sistemática de la frecuencia de serologías autoinmunes positivas en una cohorte de pacientes con FPI confirmada por biopsia y comparar las características de presentación clínica y la supervivencia entre aquellos con y sin serología positivo. [36]

La supervivencia fue calculada desde el momento de la biopsia quirúrgica hasta fecha de fallecimiento o última fecha conocida viva. de supervivencia se estimaron mediante el uso del método de Kaplan-Meier.

Ciento doce individuos (29%) tuvieron serologías autoinmunes positivas; Comparando pacientes con serologías positivas con los que no, no encontramos ninguna diferencia en la edad en la biopsia, el sexo, el tabaquismo, duración de los síntomas antes de la evaluación clínica, o duración del seguimiento.

Los pacientes con resultados positivos de serología fueron más propensos a haber recibido tratamiento empírico antiinflamatorio o inmunosupresor en el momento de la biopsia (P<sup>1</sup>/<sub>4</sub>.02).

De los 112 pacientes, 76 resultados de la prueba (47%) fueron positivos para ANA, esto fue seguido por FR en 58 pacientes (36%) y anticuerpo a SS-A / Ro en 8 pacientes [5%] y 22 pacientes (20%) con serología positiva estaban en tratamiento inmunosupresor activo en el momento de las pruebas serológicas,

La terapia inmunosupresora empírica o dirigida ocurrió en el 77% de los pacientes con serología y el 64% de los pacientes sin resultados positivos serología en nuestro estudio (P<sup>1</sup>/<sub>4</sub>.02). [36]

No hubo diferencia para la mortalidad por todas las causas entre pacientes con FPI con o sin resultados positivos serología autoinmune (P 0.43)

La práctica clínica sugiere que hasta casi un tercer (29%) de pacientes confirmados por biopsia con FPI tienen autoanticuerpos positivo serología, la más frecuente es ANA, seguido por RF y anti-SS-A / Ro autoanticuerpos.

Curiosamente, presentando los resultados de tomografía y resultados positivos de auto-anticuerpos no confirió ningún pronóstico o ventaja de supervivencia. Pocos estudios han revisado sistemáticamente la frecuencia de serología autoinmune positivas en pacientes con IPF Lee et reportaron recientemente una cohorte de 67 pacientes con biopsia realizada en el que el 45% que se sometió sistemáticamente a evaluación serológica. Ellos encontraron una tasa de serología positiva del 22%, similar a la de los controles sanos que no son catalogados como FPI, sin diferencia clínica entre FPI con y sin serología positiva. [40]

La decisión de iniciar inmunosupresores empíricos en NID puede verse afectada por muchos factores, incluida la presencia de autoinmunidad positiva serología,



gravedad o progresión de la clínica manifestaciones y características radiológicas de enfermedad inflamatoria temprana o posiblemente reversible como lo indica la presencia de vidrio esmerilado o consolidación.

La serología positiva (predominantemente ANA y RF) no fue predictivo de supervivencia, los hallazgos en la tomografía inicial incluso si no es sugestivo de NIU típica también fueron no predictivos de supervivencia.

Este estudio sugirió poco valor pronóstico para cualquier positiva serología cuando se asocia con un patrón de NIU. Por consiguiente, si la sospecha clínica es suficiente para FPI a pesar de la ausencia de un patrón de NIU típico en TCAR, la edad avanzada, sin antecedentes de exposición o toxicidad inducida por medicamentos, y ausencia de síntomas reumatológicos, los paneles serológicos de detección pueden ser evitado

Es posible que la serología positiva se encuentre con mayor frecuencia en pacientes con patrones tomográficos atípicos o no diagnósticos de FPI que en aquellos con un patrón NIU típico.

Con estos antecedentes basado en estudios retrospectivos podemos concluir que el tener serología positiva no es predictor de una mayor supervivencia y mejor pronóstico. Por lo que es necesario promover la realización de estudios para confirmar una supervivencia similar en pacientes con FPI (NIU) con y sin serología positiva.

Artículos publicados recientemente sobre la frecuencia y la importancia clínica de serología autoinmune positiva como el caso de autoanticuerpos para miositis en pacientes diagnosticados como NID idiopáticas

Englobaron un total de 32 pacientes diagnosticados con NID idiopática. Se analizó un panel de 11 autoanticuerpos de miositis en los pacientes mediante inmunoensayo. Posteriormente, se dividieron en dos grupos; el grupo con serología

positiva y serología negativa y se compararon las características clínicas y los datos de laboratorio entre los dos grupos. [36]

En este estudio, NID idiopática se definió como un trastorno pulmonar agudo y crónico de etiología desconocida en las que un paciente no cumplía los criterios de clasificación para cualquier CTD específica o vasculitis, y en las que las enfermedades pulmonares no eran potencialmente causadas por fármacos o exposición ocupacional-ambiental.

El diagnóstico se realizó utilizando la evaluación clínica integral y los hallazgos de la tomografía computarizada de alta resolución.

En los resultados publicados de los 32 pacientes con NID idiopática, 12 pacientes (38%) tenían autoanticuerpos positivos para miositis que incluían 9 especificidades, excepto por anti-Mi-2 y anti-PM-Scl 100.

Los autoanticuerpos anti-sintetasa que incluyen Jo-1, EJ, OJ, PL-7 y PL-12 estaban presentes en 7 pacientes (22%). Entre ellos, anti-Jo-1 y anti-EJ se encontraron en dos pacientes, y anti-PL-7, anti-PL-12 y anti-OJ se encontraron en un paciente.

Aunque el anti-Ro-52 fue detectado con mayor frecuencia, encontrándose en 12 pacientes con autoanticuerpos contra la miositis, se encontró que ocurría principalmente con otros autoanticuerpos.

El grupo con autoanticuerpos de miositis presentó con mayor frecuencia síntomas como manos mecánicas y mostró resultados anormales de la prueba de función pulmonar con baja capacidad vital forzada (FVC), capacidad de difusión de monóxido de carbono (DLCO), capacidad pulmonar total y valores altos de lactato deshidrogenasa en sangre en comparación con el grupo sin anticuerpos de miositis

Aunque se sabe que las manifestaciones miopáticas suelen preceder a la afectación pulmonar, el 18% de los pacientes finalmente diagnosticados con NID asociado a miopatía no tenían síntomas relacionados con el músculo en el momento de la confirmación radiográfica o fisiológica de la afectación pulmonar y podría haber sido diagnosticada como NID idiopática.

Los resultados se definieron como positivos cuando la intensidad de la señal era mayor que +. La intensidad de los autoanticuerpos se clasifica en débilmente (+), moderadamente (++) y fuerte (+++) de acuerdo con la intensidad de la señal.

Los resultados se consideraron significativos cuando el valor de p de dos colas fue <0.05 en variables continuas y categóricas.

En términos de características clínicas, se encontró que los pacientes con autoanticuerpos de miositis mostraron manos de mecánico con más frecuencia que aquellos sin autoanticuerpos ( $p = 0.027$ ). Otras diferencias no fueron significativas.

En los hallazgos de laboratorio, WBC, ESR, CRP, CK, PaO<sub>2</sub> y las frecuencias de positividad para RF, FANA y ANCA no revelaron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos.

Sin embargo, los resultados de pruebas de función respiratoria para los tres parámetros, FVC, DLCO y TLC, fueron significativamente más bajos en el grupo con autoanticuerpos de miositis ( $p = 0,022, 0,006$  y  $0,008$ , respectivamente) .[36]

Aunque se sabe que CTD-NID es un asociado con un pronóstico más favorable que la neumonía intersticial idiopática de gravedad equivalente hay pocas publicaciones que hayan encontrado resultados significativamente mejores en los grupos CTD-NID en el momento del diagnóstico o durante el curso clínico

En este estudio, los anticuerpos anti-sintetasa fueron los autoanticuerpos de miositis más frecuentes, lo que respalda muchos informes de casos que describen NID con anticuerpos anti-sintetasa sin miositis.

En conclusión, se sugiere que la evaluación de autoanticuerpos para miositis necesita ser realizada en pacientes que son diagnosticados con enfermedades pulmonares intersticiales idiopáticas en presencia de las características clínicas

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

En el abordaje de las neumonías intersticiales, la evolución exhaustiva de causas secundarias es un paso primordial, entre las cuales se encuentran las enfermedades de tejido conectivo como la esclerosis sistémica, miopatías inflamatorias, artritis reumatoide, síndrome de Sjögren etc.

Sin embargo, un porcentaje de estas pacientes muestran características clínicas y serológicas positivas de algún proceso autoinmune sin cumplir con los criterios necesarios para un diagnóstico definitivo, agregando la afección pulmonar se ha denominado IPAF (neumonía intersticial con características autoinmunes).

Hay pocos estudios sobre el impacto en la supervivencia y el pronóstico del tratamiento inmunosupresor en pacientes catalogados como IPAF con patrón de NIU y anticuerpos específicos para miositis y/o esclerosis sistémica comparados con pacientes con diagnóstico de FPI, motivo por el cual nos llevó a realizar dicha investigación.

## **JUSTIFICACION**

No hay evidencia actual de estudios publicados respecto al impacto del tratamiento inmunosupresor sobre la supervivencia y pronóstico de pacientes diagnosticados y clasificados como IPAF con patrón NIU más anticuerpos específicos para esclerosis sistémica y/ miositis.

La mayoría de los estudios publicados hasta la actualidad hacen referencia a la sobrevida de los pacientes con neumopatía intersticial y características de autoinmunidad, con patrones tomográficos o/e histológicos distintos al de NIU en comparación con neumonías intersticiales idiopáticas

## **PREGUNTA DE INVESTIGACION**

¿Cuál es el impacto del tratamiento inmunomodulador en los pacientes con EPID y patrón de NIU asociada a auto anticuerpos específicos de miositis y esclerosis sistémica?

## **HIPÓTESIS**

Los pacientes con NIU con anticuerpos específicos de esclerosis sistémica y/o miositis tienen un comportamiento en la progresión de la enfermedad y supervivencia similar a los pacientes con FPI a pesar del tratamiento inmunosupresor.

## **OBJETIVOS**

Objetivo primario

- Conocer el impacto del tratamiento inmunosupresor en pacientes con EPID y patrón de NIU asociada a auto anticuerpos específicos

Objetivos secundarios

- Evaluar la progresión de la EPID basados en las pruebas de función respiratorias (FVC y DLCO)
- Evaluar el impacto del tratamiento inmunosupresor en la supervivencia de los pacientes con EPID y patrón de NIU asociada a auto anticuerpos específicos de esclerosis y/o miositis.

## **METODOLOGIA**

DESCRIPCION DEL ESTUDIO: Estudió retrospectivo observacional

LUGAR DEL ESTUDIO: INER (Instituto nacional de enfermedades respiratorias)

MUESTRA: Se incluyeron para el estudio pacientes en un periodo de tiempo del 2015-2018 con diagnóstico de enfermedad pulmonar intersticial con patrón de neumonía intersticial usual típico, probable e indeterminado por TCAR y confirmado por histología solo en aquellos con patrón indeterminado y en algunos casos de aquellos con patrón posible.

La interpretación de los hallazgos tomográficos fue realizada por neumólogo experto en enfermedades intersticiales. Se recabo información sobre la edad, sexo, ocupación, fecha de diagnóstico, fecha de última evaluación, causa y fecha de muerte, numero de exacerbaciones, tipo de tratamiento inmunosupresor y si hubo efectos adversos relacionados al mismo.

Sé recabaron datos sobre manifestaciones extrapulmonares sistémicas de probable asociación de enfermedad de tejido conectivo.

Se registraron las determinaciones basales de títulos y patrones de anticuerpos ANA por inmunofluorescencia, perfil de auto-anticuerpos para miositis, perfil de anticuerpos para esclerosis sistémica y perfil reumatológico.

En cuanto a pruebas de función pulmonar se recabaron datos de espirometría, principalmente FVC Y DLCO con un intervalo de 6 meses en promedio de seguimiento y considerando una progresión temprana aquellos con una disminución de al menos 5% de la determinación basal.

## **CRITERIOS DE INCLUSION**

- Pacientes con NIU (típico, probable, indeterminado) por tomografía de alta resolución o confirmada por biopsia pulmonar.
- Positividad de anticuerpos ANA (antinucleares) a un título mayor de 1:160 para patrones de inmunofluorescencia homogéneo, moteado fino y ribosomal y cualquier título para patrones centromérico y nucleolar.
- Anticuerpos para miopatías inflamatorias idiopáticas y/o esclerosis sistémica positivos con intensidad +.
  - Perfil de miositis
  - Perfil de esclerosis

## **CRITERIOS DE EXCLUSION**

Cualquiera que no cumpla con los criterios de inclusión

## **ANALISIS ESTADISTICO.**

Las variables continuas se expresaron en media y desviación estándar y mediana y rango Inter cuartil acorde a su distribución. Las variables categóricas se expresaron en número y porcentaje. Para la comparación de los grupos (1) FPI y grupo (2) NID con patrón NIU y anticuerpos positivos, se utilizaron pruebas de distribución paramétricas y no paramétricas según la distribución de las variables continuas y las variables categóricas se compararon con la prueba de chi cuadrada y prueba de Fischer según corresponde.

Para evaluar el seguimiento se utilizaron graficas de Kaplan y Meier donde el tiempo cero se considero la fecha de espirometría basal y el tiempo de seguimiento se considero la fecha de la última espirometría registrada en el expediente.

Progresión de la enfermedad se consideró una disminución de la FVC mayor del 5% con respecto a la determinación basal.

## CONSIDERACIONES ETICAS.

En cuanto las consideraciones éticas este se considero un proyecto de investigación sin riesgo dado que es un tipo de estudio retrospectivo observacional, no se requirió de realizar cualquier estudio tanto invasivo como o invasivo al grupo de estudio.

## RESULTADOS

Características generales N = 34			
	FPI N = 13	NIU / Abs N = 21	P (0.05)
<b>Edad (años)</b>	65 ± 8	68 ± 5	0.268
<b>Género masculino n (%)</b>	8 (62)	20 (95)	0.021
<b>Comorbilidades</b>			0.691
<b>Sin comorbilidades</b>	5 (39)	10 (48)	
<b>Diabetes Mellitus n (%)</b>	3 (23)	4 (19)	
<b>Hipertensión arterial sistémica n (%)</b>	5 (39)	5 (24)	
<b>Hipotiroidismo n (%)</b>	0	2 (9)	
<b>Historia de tabaquismo n (%)</b>	2(15)	6 (29)	0.444
<b>Tiempo de evolución de síntomas (años)</b>	3 (2-3)	3 (2-3)	0.834
<b>Tos n (%)</b>	13 (100)	21 (100)	-----
<b>Disnea (mMRC n (%))</b>			0.880
<b>2</b>	3 (23)	5 (24)	
<b>3</b>	8 (62)	14 (67)	
<b>4</b>	2 (15)	2 (9)	
<b>Acropaquías n (%)</b>	11 (85)	18 (86)	1.000
<b>Expectoración n (%)</b>	3 (23)	7 (33)	0.704
<b>Artralgias n (%)</b>	1 (8)	2 (9)	0.678
<b>Rigidez matutina</b>	0	0	-----
<b>Fenómeno de Raynaud</b>	0	0	-----
<b>Alopecia n (%)</b>	0	2 (9)	0.513
<b>Pérdida de peso n (%)</b>	9 (69)	15 (71)	1.000



Xerostomía	0	0	-----
Xeroftalmia	0	0	-----
Fotosensibilidad	0	0	-----
Úlceras orales	0	0	-----
Rash cutáneo	0	0	-----
Eritema malar	0	0	-----
Manos de mecánico	0	0	-----
Gotron	0	0	-----
Esclerodactilia	0	0	-----
Edema en manos	0	0	-----
Regurgitación n (%)	3 (23)	7 (33)	0.740
Epigastralgia n (%)	7 (54)	6 (29)	0.141
Pirosis n (%)	4 (381)	10 (48)	0.477
Disfagia n (%)	1 (8)	0	0.382
Telangiectasias n (%)	2 (15)	0	0.139
Lesiones sal y pimienta	0	0	-----
Debilidad muscular proximal n (%)	2 (15)	7 (33)	0.427
ANA positivo n (%)	2 (15)	11 (52)	0.067
ANA título	400 (160-640)	640 (480-960)	0.308
Factor Reumatoide positivo	0	0	-----
LBA -macrófagos	91 ± 5	89 ± 8	0.490
LBA-linfocítico	8 ± 4	10 ± 8	0.387
Panel esclerosis positivo n (%)	1 (8)	17 (81)	0.000
Panel miositis positivo n (%)	0	15 (71)	0.000
Anti CCP negativos n (%)	11 (85)	16 (76)	0.682
Pirfenidona n (%)	11 (84)	0	-----
Nintedanib n (%)	2 (15)	0	-----
Prednisona n (%)	0	21 (100)	-----
Micofenolato n (%)	0	21 (100)	-----
Patrón tomográfico			0.223
NIU típico n (%)	8 (62)	8(38)	
NIU probable n (%)	2 (15)	9 (43)	
NIU indeterminado n (%)	3 (23)	4 (19)	
NIU histológico n (%)	5 (38)	9 (43)	1.000

Un total de 34 pacientes se incluyeron en el estudio, se clasificaron en dos grupos; un grupo de pacientes con patrón de NIU sin anticuerpos catalogados como FPI y aquellos con patrón NIU más anticuerpos positivos , la media de edad para el grupo de FPI fue de 65 años y para el grupo de IPAF de 68 años , la mayoría de la población incluida fue del sexo masculino en ambos grupos , comorbilidades como hipertensión arterial sistémica y diabetes mellitus fueron más prevalentes sin diferencias entre ambos grupos ,en lo que respecta a sintomatología, tiempo de síntomas antes del diagnóstico y la historia de tabaquismo no se encontraron diferencias estadísticamente significativas , los síntomas más frecuentes reportados fueron tos y disnea valorada por escala de mmrc un porcentaje del 62% y 67% respectivamente fue de mmrc 3.

En ambos grupos no hubo diferencias respecto a la presencia de síntomas extrapulmonares relacionados a enfermedades autoinmunes.

La presencia de anticuerpos ANA se presentaron en 2 pacientes correspondiente al (15%) en el grupo de pacientes bajo tratamiento con anti fibrosantes, y en 11 pacientes en el grupo de terapia inmunosupresora (52%).

Los pacientes del grupo de FPI fueron tratados con pirfenidona (84%) y nintedanib (15%) y en grupo de terapia con inmunosupresor el 100% recibió ácido micofenolato y prednisona, sin reportar efectos adversos en ambos grupos. Tanto del grupo de FPI como en el grupo de anticuerpos positivos 8 pacientes presentaron con patrón de NIU típico en tomografía ,2 y 9 pacientes con un patrón de NIU probable respectivamente para cada grupo y un total de 3 y 4 pacientes clasificados como un patrón indeterminado para ambos grupos y un total de 5 (38%) y 9 (43%) respectivamente se confirmó un patrón de NIU por histopatología

Respecto a la supervivencia para ambos grupos de pacientes no se encontró ninguna diferencia estadísticamente significativa, según Kaplan-Meier.

## DISCUSION

Actualmente muchos pacientes diagnosticados con neumonía intersticial idiopática y principalmente catalogados como FPI son tratados con terapia anti fibrosante más sin embargo en años recientes el nacimiento de un nuevo grupo de pacientes con patología intersticial pulmonar con características de autoinmunidad ha sido mas prevalente y concluido que la terapia con inmunosupresores así como las características propias de autoinmunidad pueden confieren un mejor pronostico y una mejor sobrevida en este grupo.

Los principales patrones tomográficos reportados en pacientes con autoinmunidad como la neumonía intersticial no especifica , neumonía linfoidea, neumonía organizada son los patrones tomográficos documentados en la mayoría de los grupos en estudio , en este estudio incluimos a aquellos pacientes con patrones de NIU confirmado por tomografía en el caso de patrones típicos y por histología en aquellos con patrones de NIU probable o indeterminado por TCAR comparando dos grupos aquellos con características autoinmunes uy aquellos catalogados con FPI encontrando ninguna diferencia significativa del impacto del tratamiento inmunosupresor en la sobrevida, pronostico y progresión comprados con el grupo de terapia anti fibrosante.

Por lo que esto puede ser un paso importante en el futuro respecto al tratamiento en aquellos pacientes con patrón de NIU con rasgos de autoinmunidad puesto que los datos actuales siguen apoyando el uso de esteroides e inmunosupresores como tratamiento de primera línea por los supuestos efectos benéficos del mismo. Sin embargo quizá esta nula diferencia respecto al pronostico y sobrevida entre ambos tratamientos este dada por la presencia del patrón de NIU que independiente de su asociación con rasgos de autoinmunidad confiera un peor pronostico .

Las limitaciones del estudio podría ser la muestra de población incluida, por lo que se necesitan de estudios a futuro o del seguimiento de este grupo de pacientes específicamente para demostrar la ausencia total de un efecto benéfico con la terapia basada en esteroides y terapia inmunosupresora.

## **CONCLUSION.**

Los pacientes con diagnóstico de FPI, tratados con anti fibrosantes como pirfenidona o nintedanib en comparación con aquellos pacientes con diagnóstico de IPAF con patrón NIU más anticuerpos positivos (ANA, anticuerpos específicos de miositis y/o esclerosis sistémica) tratados con inmunosupresores no se observa ninguna diferencia significativa para los puntos primarios como supervivencia y pronóstico así como diferencia en la progresión de la enfermedad según resultados de pruebas de función pulmonar.

## **BLIBLIOGRAFIA**

1. Raghu G, Collard HR, Egan JJ, Martinez FJ, Behr J, Brown KK, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: Idiopathic pulmonary fibrosis: Evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;183:788–824.3
2. Raghu G, Weycker D, Edelsberg J, Bradford WZ, Oster G. Incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;174:810–6.6
3. Selman M, Carrillo G, Estrada A, Mejia M, Becerril C, Cisneros J, et al. Accelerated variant of idiopathic pulmonary fibrosis. *PLoS ONE.* 2007;2:e482
4. Pinheiro GA, Antao VC, Wood JM, Wassell JT. Occupational risks for idiopathic pulmonary fibrosis mortality in the United States. *Int J Occup Environ Health.* 2008;14:117–23.11.
5. Taskar VS, Coultas DB. Is idiopathic pulmonary fibrosis an environmental disease? *Proc Am Thorac Soc.* 2006;3:293–8.12
6. Flaherty KR, Andrei AC, King Jr TE, Raghu G, Colby TV, Wells A, et al. Idiopathic interstitial pneumonia: Do community and academic physicians agree on diagnosis? *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;175:1054–60

7. Raghu G, Collard HR, Egan JJ, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183: 788–824.
8. Spagnolo P, Du Bois RM, Cottin V. Rare lung disease and orphan drug development. *Lancet Respir Med* 2013; 1:479–487.
9. Spagnolo P, Tonelli R, Coconcelli E, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnostic pitfalls and therapeutic challenges. *Multidiscip Respir Med* 2012; 7: 42.
10. Lamas DJ, Kawut SM, Bagiella E, et al. Delayed access and survival in idiopathic pulmonary fibrosis: a cohort study. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 184: 842–847.
11. Morell F, Villar A, Montero MA´, et al. Chronic hypersensitivity pneumonitis in patients diagnosed with idiopathic pulmonary fibrosis: a prospective case-cohort study. *Lancet Respir Med* 2013; 1: 685–694.
12. Hunninghake GW, Lynch DA, Galvin JR, et al. Radiologic findings are strongly associated with a pathologic diagnosis of usual interstitial pneumonia. *Chest* 2003; 124: 1215–1223.
13. Hunninghake GW, Zimmerman MB, Schwartz DA, et al. Utility of a lung biopsy for the diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 193–196.
14. Sverzellati N, Wells AU, Tomassetti S, et al. Biopsy-proved idiopathic pulmonary fibrosis: spectrum of nondiagnostic thin-section CT diagnoses. *Radiology* 2010; 254: 957–964
15. Johansson KA, de Boer K, Wolters PJ, et al. Diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis with high-resolution CT. *Lancet Respir Med* 2014; 2: e5.
16. An official European Respiratory Society/American Thoracic Society research statement: interstitial pneumonia with autoimmune features *Eur Respir J* 2015; 46: 976–987
17. 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.

18. Solomon JJ, Chartrand S, Fischer A. Current approach to connective tissue disease-associated interstitial lung disease. *Curr Opin Pulm Med* 2014; 20: 449–456.
19. Vij R, Strek ME. Diagnosis and treatment of connective tissue disease-associated interstitial lung disease. *Chest* 2013; 143: 814–824
20. Fischer A, du Bois R. Interstitial lung disease in connective tissue disorders. *Lancet* 2012; 380: 689–698.
21. Tzelepis GE, Toya SP, Moutsopoulos HM. Occult connective tissue diseases mimicking idiopathic interstitial pneumonias. *Eur Respir J* 2008; 31: 11–20.
22. Mittoo S, Gelber AC, Christopher-Stine L, et al. Ascertainment of collagen vascular disease in patients presenting with interstitial lung disease. *Respir Med* 2009; 103: 1152–1158.
23. Castelino FV, Varga J. Interstitial lung disease in connective tissue diseases: evolving concepts of pathogenesis and management. *Arthritis Res Ther* 2010; 12: 213.
24. Vij R, Noth I, Strek ME. Autoimmune-featured interstitial lung disease: a distinct entity. *Chest* 2011; 140: 1292–1299.
25. Corte TJ, Copley SJ, Desai SR, et al. Significance of connective tissue disease features in idiopathic interstitial pneumonia. *Eur Respir J* 2012; 39: 661–668
26. LeRoy EC, Black C, Fleischmajer R, et al. Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets and pathogenesis. *J Rheumatol* 1988; 15: 202–205.
27. LeRoy EC, Medsger TA, Jr. Criteria for the classification of early systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2001; 28:1573–1576
28. Herrick AL. The pathogenesis, diagnosis and treatment of Raynaud phenomenon. *Nat Rev Rheumatol* 2012; 8:469–479
29. Reveille JD, Solomon DH. Evidence-based guidelines for the use of immunologic tests: anticentromere, Scl-70, and nucleolar antibodies. *Arthritis Rheum* 2003; 49: 399–412.

30. Shanmugam VK, Swistowski DR, Saddic N, Comparison of indirect immunofluorescence and multiplex antinuclear antibody screening in systemic sclerosis. *Clin Rheumatol* 2011; 30: 1363–1368
31. Tanaka N, Newell JD, Brown KK, et al. Collagen vascular disease-related lung disease: high-resolution computed tomography findings based on the pathologic classification. *J Comput Assist Tomogr* 2004; 28: 351–360.
32. Hwang JH, Misumi S, Sahin H, et al. Computed tomographic features of idiopathic fibrosing interstitial pneumonia: comparison with pulmonary fibrosis related to collagen vascular disease. 2009; 33: 410–415
33. Kim EJ, Elicker BM, Maldonado F, et al. Usual interstitial pneumonia in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Eur Respir J* 2010; 35: 1322–1328
34. Serologic evaluation in idiopathic interstitial Pneumonias Spyridon A. Papirisa, Konstantinos Kagouridisa, and Demosthenes Bourosb *Curr Opin Pulm Med* 2012, 18:433–440
35. Walravens M. Systemic diseases and the detection of nuclear and anticytoplasmic antibodies. A historical review. *Clin Rheumatol* 1987; 6:9–17.
36. Frequency and Implication of Autoimmune Serologies in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. Teng Moua, MD; Fabien Maldonado, MD; Paul A. Decker, MS; Craig E. Daniels, MD; *Mayo Clin Proc.* n March 2014;89(3):319-326
37. Nagaya H, Buckley CE III, Sieker HO. Positive antinuclear factor in patients with unexplained pulmonary fibrosis. *Ann Int Med.* 1969;70(6):1135-1145.
38. Gottlieb AJ, Spiera H, Teirstein AS, Siltzbach LE. Serologic factors in idiopathic diffuse interstitial pulmonary fibrosis. *Am JMed.* 1965;39:405-410.
39. Dreisin RB, Schwarz MI, Theofilopoulos AN, Stanford RE. Circulating immune complexes in the idiopathic interstitial pneumonias. *N Engl J Med.* 1978;298(7):353-357.
40. Lee JS, Kim EJ, Lynch KL, et al. Prevalence and clinical significance of circulating autoantibodies in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med.* 2013;107(2):249-255