



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

**Instituto Nacional de Enfermedades
Respiratorias “Ismael Cosío Villegas”**

**Asociación entre la presencia de autoanticuerpos
séricos específicos y el riesgo de progresión funcional de
la enfermedad, en una cohorte de pacientes con
diagnóstico de neumonitis por hipersensibilidad:
estudio de un solo centro**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL:
TÍTULO DE ESPECIALISTA
EN:
Neumología

PRESENTA:
Dra. Norma Angélica Calderón Padilla

TUTOR-DIRECTOR DE TESIS
Dra. Mayra Edith Mejía Ávila

Ciudad Universitaria, CD. MX., 2022



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.

DEDICATORIAS

Mi tesis la dedico, con todo mi amor y cariño a mi familia que han estado a mi lado desde el primer momento en este camino de la medicina, alentándome en todo momento, y que sin ellos nada hubiera sido posible. A mis amigas de toda la vida Ana Alicia, Claudia, que al igual que una familia han estado incondicionalmente a mi lado y que nuestra amistad ha perdurado a pesar de la distancia y las ocupaciones. A mis compañeros de residencia, colegas, amigos y familia durante estos 4 años, José Pablo, Pablo, Jesús, Maggie, Emma y Ramón, A mi novio y mejor amigo Carlos, por estar conmigo en todo momento, motivarme a ser mejor cada día, por ser mi principal apoyo durante este tiempo en el que realicé la tesis y hacerme sumamente feliz.

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a la Universidad Nacional Autónoma de México, Facultad de Medicina y al Instituto Nacional de Enfermedades respiratorias, así como a todos mis maestros y colegas por el apoyo y enseñanzas recibidas durante mi formación como médico especialista en neumología, y al servicio de Enfermedades Pulmonares Intersticiales Difusas del Instituto por su apoyo para la realización del presente trabajo.

ÍNDICE GENERAL

1	Introducción	5
2	Antecedentes.....	6
3	Justificación	10
4	Planteamiento de problema.....	11
5	Pregunta de investigación	11
6	Hipótesis.....	12
7	Objetivo general	12
8	Objetivos específicos.....	12
9	Métodos.....	13
10	Análisis estadístico.....	15
11	Resultados	16
12	Discusión.....	18
13	Conclusiones.....	21
14	Referencias	22
15	Bibliografía	27
16	Anexos:	28

1 Introducción

La neumonitis por hipersensibilidad (NH) es una enfermedad pulmonar intersticial (EPI) compleja causada por la exposición a un antígeno inhalado. Esta es una enfermedad que puede cursar como una enfermedad inflamatoria auto limitada, una enfermedad inflamatoria recidivante y progresiva, o como una enfermedad fibrótica crónica, que se asemeja a la fibrosis pulmonar idiopática (FPI). Estos fenotipos teniendo implicaciones para el pronóstico y el tratamiento. (1)

Hay actualmente un gran interés en la identificación oportuna de las EPI con fibrosis pulmonar progresiva (dentro de este espectro encontrándose la NH), ya que se asocian a (1) un rápido deterioro clínico, (2) deterioro en la calidad de vida y (3) una mortalidad temprana. En la NH, se han descrito factores de riesgo asociados a un mal pronóstico, sin embargo, aún parecen desconocerse algunos. Dentro de los pacientes con NH, existe un gran número de pacientes que desarrolla autoanticuerpos durante su seguimiento, y se ha visto una mayor mortalidad de este grupo de pacientes. Hasta el momento no se ha descrito si existe una progresión funcional en estos pacientes diferente a los pacientes con NH sin autoanticuerpos y esto contribuir de manera importante a la diferencia en la mortalidad.

El presente estudio se centra en evaluar si existe un aumento del riesgo de progresión funcional en los pacientes con presencia de autoanticuerpos específicos (esclerosis, miositis o síndrome antisintetasa, así como otras características clínicas y funcionales que se puedan asociar a progresión funcional, por medio del análisis de una cohorte de pacientes con NH del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias.

2 Antecedentes

Las enfermedades pulmonares intersticiales (EPI) son entidades que provocan síntomas importantes, deterioro físico y están asociadas a una alta mortalidad. La neumonitis por hipersensibilidad (NH) es un subtipo de EPI causado por una exposición continua o repetitiva a un antígeno inhalado, en individuos sensibilizados y susceptibles, que se manifiesta con la presencia de inflamación, y puede progresar a fibrosis del parénquima pulmonar y de las vías aéreas pequeñas. (2-3)

Las exposiciones asociadas a NH son múltiples, en México la más común son las aves (hasta el 30 % de las cohortes de NH) a partir de polvo de plumas (floración), excrementos y suero, más comúnmente derivados de palomas, periquitos, cacatúas, loros y canarios, y productos de plumón de pato y ganso. (4)

Las categorías descritas anteriormente de NH aguda, subaguda y crónica son arbitrarias y no informan de manera significativa las expectativas de pronóstico. Por el contrario, la categorización imagenológica e histopatológica son fuertes determinantes del pronóstico. (5-6) La presencia o ausencia de fibrosis se utiliza para definir una nueva clasificación de fenotipo puramente inflamatorio de NH no fibrótico (NHNF) versus NH fibrótico (NHF) que incluye fenotipos mixtos inflamatorios más fibróticos o puramente fibróticos. (7)

Los factores de evolución y que se asocian con un mal pronóstico en NH incluyen: presencia de NHF (especialmente aquellos con un patrón de neumonía intersticial usual (NIU) tomográfico o histopatológico), tabaquismo, capacidad vital forzada (CVF) basal disminuida, porcentaje bajo de linfocitosis en el lavado broncoalveolar (LBA),

exposición persistente al agente desencadenante y falta de identificación del agente incitante. (6)

La fibrosis pulmonar idiopática (FPI) es, por definición, una enfermedad pulmonar intersticial (EPI) fibrosante progresiva. Además de la FPI, hay una serie de otras EPI que pueden desarrollar una forma fibrosante progresiva, fenotipo caracterizado por la disminución de la función pulmonar, un aumento de la extensión de la fibrosis en tomografía computarizada de alta resolución (TCAR), empeoramiento de los síntomas y la calidad de vida, y mortalidad temprana. Las EPI que pueden complicarse con fibrosis progresiva incluyen la neumonía intersticial inespecífica idiopática (NINEi), neumonía intersticial idiopática inclasificable (NII), neumonitis por hipersensibilidad (NH), EPI asociada a enfermedad autoinmune y EPI asociada a esclerosis sistémica (EPI-ES), sarcoidosis y enfermedad pulmonar asociada a la ocupación. Similar a la FPI, una disminución en la capacidad vital forzada (FVC) es predictiva de mortalidad en pacientes con estas otras EPI fibrosantes. Dadas sus similitudes clínicas y fisiopatológicas, y la rareza de las enfermedades individuales, se ha propuesto que las EPI fibrosantes con un fenotipo progresivo sean "agrupadas" con el propósito de investigar ciertas terapias potenciales. (8) (figura 1)

Hay escasez de datos publicados con respecto a las mediciones fisiológicas en pacientes con FPP. Por lo tanto, los criterios fisiológicos para la FPP se derivaron de los criterios para FPI, debido al comportamiento similar de la enfermedad y el pronóstico de la FPI y la FPP. Previamente, en ausencia de una definición normatizada internacionalmente, en general se aceptaba como progresión una caída absoluta de $\geq 10\%$ en la FVC, o caída de $\geq 15\%$ en DLCO. Actualmente se define en base a consenso, evidencia fisiológica de progresión de la enfermedad como la presencia de

cualquiera de los siguientes hallazgos, si los hallazgos son atribuibles al empeoramiento de la fibrosis:

1. Disminución absoluta en la CVF de ≥ 5 % dentro de 1 año de seguimiento.
2. Disminución absoluta en DLCO (corregida por Hb) de $\geq 10\%$ dentro de 1 año de seguimiento. (9)

El riesgo de desarrollar un fenotipo de fibrosis pulmonar progresiva (FPP) en el contexto de la NH es difícil de predecir; en un subanálisis del estudio INBUILD(en el cual se incluían pacientes con otras enfermedades FPP diferentes a FPI, entre ellas NH y enfermedades intersticiales asociadas a autoinmunidad), se observó una disminución relativa de FVC de $>10\%$ a la semana 52 en 48.7% de los sujetos y una disminución relativa de FVC de $>5\%$ a la semana 52 en el 68.6% de los sujetos que recibieron placebo, siendo similar al comportamiento observado en los pacientes con FPI en el estudio INPULSIS y no encontrándose diferencias significativas entre cada grupo específico de enfermedades intersticiales.(10)

Estudios han demostrado que un subgrupo de pacientes con NH presenta autoanticuerpos presentes circulantes, sin características de enfermedad autoinmune (11, 8). En ambos estudios, la presencia de autoanticuerpos fue un predictor independiente de aumento de la mortalidad. La naturaleza heterogénea de la respuesta inmune y las diferencias clínicas a lo largo de la enfermedad sugieren que múltiples vías moleculares están involucradas en el desarrollo y progresión de la enfermedad. Estudios previos han descrito la participación de algunos alelos del complejo mayor de histocompatibilidad en la susceptibilidad a la neumonitis por hipersensibilidad. En particular, se identificaron alelos de clase II del antígeno

leucocitario humano (HLA) en pacientes con neumonitis por hipersensibilidad, lo que sugiere que los factores genéticos ubicados dentro de la región HLA contribuyen al desarrollo de la neumonitis por hipersensibilidad. Los alelos de clase II -DRB1 y -DQB1 involucrados en el haplotipo ancestral 8.1 parecen determinar el desarrollo de autoanticuerpos específicos, tanto específicos de órganos como no específicos de órgano (12).

La presencia de anticuerpos anti-Scl-70 y la ausencia de anticuerpos anticentrómero en esclerosis sistémica indican una mayor probabilidad de EPI progresiva. (13)

En cuanto a los anticuerpos asociados o específicos de miositis, los anticuerpos antisintetasa están fuertemente asociados con EPI, especialmente no Jo-1 (anti-PL-7 y anti-PL-12) donde la asociación se acerca al 90-100%. Una forma rara de EPI con un pronóstico muy malo, rápidamente progresiva y refractaria a la inmunosupresión intensiva, está asociada con MDA-5. Una combinación de anticuerpos anti-Jo-1 y anti-SSA/Ro también indica afectación pulmonar grave.

Se concluye que es claro que pueden existir varios patrones de autoanticuerpos (asociados a esclerosis, miositis o síndrome antisintetasa) y estos influir sobre el pronóstico de la neumonitis por hipersensibilidad, sin embargo, no existe información al respecto. (14)

No existe un algoritmo establecido para el tratamiento farmacológico de la NH. Esta puede responder inicialmente a corticosteroides, pero hay poca evidencia de que los corticosteroides brinden un beneficio a largo plazo o retarden la progresión a NH fibrótica. Los pacientes con NH comúnmente reciben inmunosupresores, pero la base de evidencia para informar su uso es pobre. (1)

De manera reciente, se ha propuesto que los sujetos con EPI del tipo FPP, se pudieran beneficiar de un tratamiento antifibrosante. A la fecha, se ha publicado ya, el primer ensayo clínico en el que se demuestra que los sujetos con un fenotipo fibrosante, tienen una menor pérdida de la tasa anual de la disminución relativa de la capacidad vital forzada (CVF) (57% menos), con el uso de Nintedanib en comparación con placebo, incluyéndose en este estudio 663 pacientes, con un total de 173(26%) de pacientes con NH. Este hallazgo hace suponer, que los pacientes con FPP pudieran beneficiarse de un tratamiento oportuno con fármacos antifibrosantes, que disminuyan la pérdida de la CVF antes de que exista un deterioro funcional importante. (15)

3 Justificación

Hay actualmente un gran interés en la identificación oportuna de las EPI con fibrosis pulmonar progresiva ya que se asocian a (1) un rápido deterioro clínico, (2) deterioro en la calidad de vida y (3) una mortalidad temprana. En la NH, se han descrito factores de riesgo asociados a un mal pronóstico, sin embargo, aún parecen desconocerse algunos. Dentro de los pacientes con NH, existe un gran número de pacientes que desarrolla autoanticuerpos durante su seguimiento, y se ha visto una mayor mortalidad de este grupo de pacientes. Hasta el momento no se ha descrito si existe una progresión funcional en estos pacientes diferente a los pacientes con NH sin autoanticuerpos y esto contribuir de manera importante a la diferencia en la mortalidad.

4 Planteamiento de problema

Se debe reconocer de manera temprana un fenotipo fibrosante progresivo en los pacientes con neumonitis por hipersensibilidad para iniciar un tratamiento antifibrosante previo a una gran pérdida de funcionalidad pulmonar. Para reconocer de manera temprana un fenotipo fibrosante progresivo se deben conocer factores que predispongan a este.

No hay suficiente evidencia sobre todos los factores de riesgo que pueden predisponer a este fenotipo. Tampoco, a la fecha, se ha realizado un estudio sobre la diferencia en el comportamiento y la progresión funcional en pacientes con NH con autoanticuerpos y los pacientes con NH sin autoanticuerpos.

De comprobarse una mayor progresión funcional en los pacientes con autoanticuerpos, se enfatizará la necesidad de búsqueda de estos de manera temprana.

5 Pregunta de investigación

¿Existe un incremento del riesgo de progresión funcional en los pacientes con diagnóstico de NH con presencia de autoanticuerpos séricos específicos?

6 Hipótesis

Existe un aumento de riesgo de progresión funcional en los pacientes con diagnóstico de NH con presencia de autoanticuerpos séricos específicos.

Hipótesis nula

No existe un aumento de riesgo de progresión funcional en los pacientes con diagnóstico de NH con presencia de autoanticuerpos séricos específicos.

7 Objetivo general

Comparar el riesgo de progresión funcional en pacientes con neumonitis por hipersensibilidad con autoanticuerpos y sin autoanticuerpos específicos.

8 Objetivos específicos

Analizar las características clínicas de los pacientes con neumonitis por hipersensibilidad con y sin progresión funcional.

Comparar las características clínicas de los pacientes con neumonitis por hipersensibilidad con y sin progresión funcional.

Describir factores de riesgo asociados a progresión funcional de los pacientes con neumonitis por hipersensibilidad.

9 Métodos

Se realizó un estudio observacional, de cohorte.

Se identificaron en el censo de bioestadística a los pacientes con diagnóstico de egreso de neumonitis por hipersensibilidad del servicio clínico de intersticiales. Las variables fueron consultadas en el expediente clínico de los pacientes.

Este estudio fue sometido a aprobación por el comité de bioética del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias.

Criterios de inclusión

Se incluyeron a los pacientes mayores a 18 años, con diagnóstico de neumonitis por hipersensibilidad realizado durante hospitalización entre enero del 2015 y diciembre del 2019 del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias en el servicio clínico de enfermedades intersticiales. Este realizado por un equipo multidisciplinario compuesto por un neumólogo experto en enfermedades intersticiales, un radiólogo, un reumatólogo, y en algunos casos de un patólogo.

El diagnóstico se realizaba por el equipo multidisciplinario, en base al reconocimiento de una exposición relacionada con desarrollo de NH, TCAR con patrón compatible con NH, linfocitosis en lavado broncoalveolar, y en algunas ocasiones requería biopsia quirúrgica con histopatología compatible con NH. Figura 1.

Reconocimiento de exposición relacionada con desarrollo de NH: Se realizó mediante el interrogatorio dirigido de exposiciones reconocidas y descritas de NH, así como por medio de medición sérica de antígeno aviario (Inmunoglobulina g sérica específica(IgG)).

TCAR con patrón compatible con NH: Los hallazgos en TCAR para diagnóstico de NH incluyen: pequeños nódulos en vidrio esmerilado mal definidos con una distribución profusa en todas las zonas pulmonares, atrapamiento de aire lobulillar, atenuación de mosaico, patrón de tres densidades (patrón de mayor especificidad para NH). Los signos de fibrosis incluyen una combinación de anomalías reticulares y/o vidrio deslustrado con bronquiolectasias o bronquiectasias por tracción, pérdida de volumen pulmonar, y panal.

Histopatología compatible con NH: Los hallazgos en histopatología para diagnóstico de NH incluyen:

NH típico no fibrótico exhibe cuatro características claves: 1) afectación de las vías respiratorias pequeñas, 2) inflamación intersticial celular uniforme que es predominantemente linfocítica, con 4) al menos un único granuloma pobremente formado y/o célula gigante multinucleada.

La NH fibrótica típica tiene tres características clave: 1) fibrosis centrada en las vías respiratorias con o sin metaplasia peribronquiolar generalizada, 2) neumonía intersticial fibrosante, que podría tener la aparición de neumonía intersticial no específica(NINE) fibrótica, neumonía intersticial usual(NIU), fibrosis peribronquiolar aislada o enfermedad pulmonar fibrótica que desafía una clasificación específica, y 3) granulomas mal formados. (16,17)

Criterios de exclusión:

Se excluyeron aquellos pacientes que no contaran con expediente clínico completo, con autoanticuerpos séricos y pruebas de función respiratoria al momento del diagnóstico +/- 3 meses y al año +/- 3 meses reportados.

Criterios de eliminación:

Se eliminaron los pacientes en los cuales se cambió el diagnóstico durante su seguimiento por cumplimiento de criterios diagnósticos de una enfermedad del tejido conectivo definida (según criterios diagnósticos de la Asociación Americana de Reumatología), o de neumonía intersticial con rasgos de autoinmunidad(según el "Grupo de trabajo sobre formas indiferenciadas de EPI asociadas a enfermedades del tejido conectivo" de la Sociedad Respiratoria Europea (ERS)/Sociedad Torácica Estadounidense (ATS) del 2015) por el equipo multidisciplinarios de la clínica de enfermedades intersticiales que era conformado por un neumólogo experto en enfermedades intersticiales y un reumatólogo experto en enfermedades intersticiales.

10 Análisis estadístico

Se utilizó el programa SPSS versión 27, para la descripción de los datos, se utilizaron número y porcentajes para las variables dicotómicas, las variables continuas se expresaron en media y DE, o mediana y RI (rango intercuartil) de acuerdo a su distribución. Para la comparación de las variables dicotómicas se utilizó la prueba de Chi cuadrada, y prueba exacta de Fisher, y para la comparación de las variables continuas con distribución normal se utilizó la t de student para variables independientes, y para las variables continuas sin distribución se utilizó la prueba de U de Mann Whitney. Para conocer a los factores de riesgo asociados a la variable dependiente se empleó la regresión lineal. Se consideró estadísticamente significativo un valor de p menor a 0.05.

11 Resultados

Durante el periodo de estudio, se reportaron un total de 180 pacientes con diagnóstico de NH, de los cuales se encontraron expedientes completos con auto anticuerpos y pruebas de función respiratorias basales y de seguimiento reportados en 73 pacientes. De estos 73 pacientes, 5 pacientes se eliminaron debido a cambio de diagnóstico durante el seguimiento. Estos 69 pacientes se dividieron en dos grupos de acuerdo al estado de progresión al año de seguimiento. De estos pacientes, en 49 se documentó progresión funcional y en 20 no se documentó (figura 3).

En las características generales el grupo progresor, este presentó una mayor edad (68 ± 9 vs 60 ± 10 , respectivamente, $p= 0.002$), una mayor presión sistólica de la arteria pulmonar (PSAP) (45 ± 14 vs 35 ± 10 , respectivamente, $p=0.009$), y menores niveles séricos de IgG (1610 ($1350-1990$) vs 1275 ($1175-1435$), respectivamente, $p= 0.002$). Con respecto a las características basales funcionales, el grupo progresor presentó una mayor CVF (67 ± 25 vs 56 ± 16 , respectivamente, $p= 0.028$), y una DLCO mayor (63 ± 18 vs 47 ± 24 , respectivamente, $p= 0.024$) (tabla 2).

Con respecto a las características en cuanto al estado de autoanticuerpos en el grupo progresor y al no progresor se presentó un mayor porcentaje de positividad en el grupo de no progresores (88% vs 70%, respectivamente $p= 0.078$), así mismo mayor porcentaje de positividad de anticuerpos antinucleares (ANA) (51 vs 35%, respectivamente, $p= 0.226$), autoanticuerpos de esclerosis sistémica (ESS) (53% vs 45%, respectivamente, $p= 0.543$), y menor porcentaje de positividad de autoanticuerpos de miositis (20 vs 47%, respectivamente, $p= 0.056$), autoanticuerpos asociados a síndrome antisintetasa (10 vs 33%, respectivamente, $p= 0.071$), y anti-

MDA5 y/o Anti Scl-70(10 vs 16%, respectivamente, $p= 0.712$), aunque no fue estadísticamente significativo (tabla 3).

En el análisis realizado para observar el riesgo que confieren de progresión las características generales y funcionales, se observó un aumento de riesgo para progresión en los pacientes con mayor edad (OR 1.105, IC 95% 1.034-1.81, $p= 0.003$), con mayor PSAP (OR 1.070, IC 95% 1.013-1.131, $p= 0.016$), con mayor CVF al inicio (OR 1.031, IC 95%, 1.002-1.060, $p= 0.036$), con mayor DLCO al inicio (OR 1.032, IC 95%, 1.003-1.063, $p= 0.031$); y una disminución del riesgo para progresión en los pacientes con mayores niveles de IgG (OR 0.997, IC 95% 0.995-0.999, $p= 0.014$). (tabla 4). En cuanto a los autoanticuerpos, no se observó una aumento o disminución de riesgo ante la presencia en general de autoanticuerpos (OR 0.32, IC 95% 0.090-1.174, $p= 0.086$), sin embargo, se observó una disminución de riesgo en los pacientes con panel de miositis positivo (OR 0.283, IC 95%, 0.083-0.968, $p= 0.044$) (tabla 5).

12 Discusión

En este estudio se documentó que un 28%(20/69) de pacientes con neumonitis por hipersensibilidad progresaron funcionalmente al seguimiento a los 12 ± 3 meses, lo cual es menor a lo reportado en otros estudios, como lo reportado por Gimenez et al, en donde se reporta una disminución de >10% absoluta en FVC en 68% de la cohorte de pacientes con NH crónica; así mismo siendo menor a lo reportado en el sub-análisis del estudio INBUILD de Brown et al, en donde se reportó una disminución relativa en FVC de >10% del predicho a la semana 56 en 48.9% de los pacientes con EPI con FFP que recibieron placebo; y al 58% de progresión reportado por Soo Kwon et al. (18, 19, 9). Esta diferencia pudo estar influenciada por los valores que se utilizaron en este estudio para definir un grupo progresor, que fueron una disminución absoluta en CVF y/o DLCO de >10% y más del 15% respectivamente. Esto se utilizó, debido a que un valor de corte de 5% puede ser dado por variabilidades intrínsecas a la propia metodología de los estudios de función respiratoria.

Los pacientes con progresión funcional al año, presentaban mayor edad, una PSAP mayor, y niveles séricos menores de IgG, en las características basales. Llama la atención que no se vio diferencia significativa entre los grupos en algunas características reportadas previamente como asociadas a mal pronóstico de la NH como el sexo, el tabaquismo, comorbilidades asociadas, identificación de antígeno y porcentaje de linfocitos en lavado broncoalveolar. (20)

Resalta el no haber una diferencia estadísticamente significativa en la cantidad de pacientes con fenotipo tomográfico fibrótico y no fibrótico en tomografía en ambos grupos, sin embargo, es claro el predominio del fenotipo fibrótico sobre el no fibrótico en los pacientes de la cohorte en general (82.6% vs 17.39%, respectivamente) y en

los pacientes con progresión funcional (85% vs 82%). Salisbury, et al, reportó una relación entre el fenotipo tomográfico pulmonar y la trayectoria de la función pulmonar, documentando una ganancia en CVF de 1.92%(IC 95%, 0.49-3.55; p=.009) del predicho en pacientes con NH no fibrótica, y en los pacientes con NH fibrótica y con panal de abeja tuvieron una disminución de entre -1.65%(IC 95%, -3.19- -0.10; p=.04) y -6.80%(IC 95%; -10.57- -3.04; p=<0.001), respectivamente. Este resultado pudo ser influido por el tamaño de la muestra, por el corte de % de caída que utilizamos en FVC y DLCO para clasificar a los pacientes como progresores, y a que la mayoría de nuestros pacientes llegaban con un significativo retraso en el diagnóstico y con un padecimiento crónico. (21)

En las características funcionales basales, se presentaba una FVC mayor y una DLCO mayor, al momento del diagnóstico en el grupo progresor. En cuanto a la C6M no se vio una diferencia estadísticamente significativa en la caminata basal entre los dos grupos, sin embargo, inversamente a las otras variables funcionales fue mayor en el grupo de los no progresores, y esta diferencia puede considerarse clínicamente significativa (>30 metros), esto no siendo lo comúnmente reportado en otras cohortes, y podríamos suponer que existe una influencia en este fenómeno dada por una mayor inflamación presente al momento del diagnóstico en los pacientes que tienden a progresar. En ambos grupos la tendencia era a presentar hipoxemia e hipercapnia al momento del diagnóstico, sin haber una diferencia estadísticamente significativa. En cuanto al cambio que se observó durante el seguimiento en las pruebas de función respiratoria, la media de cambio para FVC, DLCO y C6M, fue de -1.14% absoluto(DE \pm 17.163), +7.08% absoluto(DE \pm 23.356), y -4.86 metros (DE \pm 23.36). (22,23)

En cuanto a la presencia de autoanticuerpos, fueron positivos en el 82.6% de los pacientes de nuestra cohorte de NH, siendo mayor a lo reportado previamente en la literatura (15-25%), esto puede ser debido a que, en nuestro estudio se incluyeron a los pacientes con cualquier autoanticuerpos de los paneles de esclerosis y miositis sin importar los títulos, siendo el primero en reportarlo. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la positividad de grupos específicos de autoanticuerpos entre los dos grupos (progresores vs no progresores). Los ANAS se encontraron positivos en 46.37% de los pacientes de la cohorte, por lo que nos indica que una parte de los pacientes presentan autoanticuerpos positivos en los paneles sin que necesariamente se presenten ANAS positivos. Así mismo se observó que en algunos pacientes se presentan autoanticuerpos de esclerosis, miositis y síndrome antisintetasa de manera simultánea. (24, 25)

Se identificaron variables generales que se asocian a un incremento del riesgo como una mayor edad, una mayor PSAP, una mayor CVF y DLCO al momento del diagnóstico, y se observó una disminución del riesgo en los pacientes con una medición de IgG mayor. Estos factores no coinciden con los factores asociados a progresión en otros estudios que evalúan pacientes con fenotipo progresor en pacientes con EPI y NH. (26, 27)

La presencia de autoanticuerpos pareciera tener una tendencia hacia la protección para la progresión, sin embargo, no siendo estadísticamente significativo. Se observa que los pacientes con positividad de autoanticuerpos del panel de miositis presentan un efecto protector para progresión funcional, esto para nuestro conocimiento no ha sido reportado previamente, este comportamiento se podría explicar desde el entendido de que estos pacientes tienden a presentar un comportamiento mayormente

inflamatorio. Se hubiera esperado un aumento en el riesgo de progresión en los pacientes con Anti-MDA5 o Anti-Scl70, sin embargo, esto no se documentó, muy probablemente debido al tamaño de la muestra. (13)

Nuestro estudio cuenta con dos principales limitaciones. Primero, este es un estudio retrospectivo, aunque los datos fueron adquiridos prospectivamente. Segundo, nuestro tamaño de muestra fue pequeño, lo que no permitió la realización un análisis multivariado. Tercero, solamente se dio seguimiento a un año del diagnóstico, no pudiéndose descartar un cambio en el comportamiento posterior a nuestra medición. Quinto, se realizó en centro de tercer nivel de atención, centro de referencia de enfermedades respiratorias, pudiendo esto hacer que nuestros diagnósticos se hayan realizado con un retraso significativo desde el inicio de los síntomas.

13 Conclusiones

En nuestro estudio se identificaron algunos factores probablemente asociados al riesgo de progresión funcional como la edad avanzada, una mayor PSAP, una menor CVF, y una menor DLCO al momento del diagnóstico, así mismo se observó una disminución del riesgo en los pacientes con mayores niveles de IgG. Nuestro estudio muestra que existen una gran cantidad de pacientes con NH que desarrollan autoanticuerpos durante la enfermedad, con tendencia a la protección contra la progresión funcional, siendo los de más relevancia los autoanticuerpos asociados a miositis, comprobándose nuestra hipótesis, y resalta la relevancia de realizar estudios prospectivos con un mayor periodo de seguimiento, y un análisis por individual de distintos tipos de autoanticuerpos.

14 Referencias

1. Hamblin M, Prosch H, Vašáková M. Diagnosis, course and management of hypersensitivity pneumonitis. *Eur Respir Rev* [Internet]. 2022;31(163):210169. Disponible en: <https://err.ersjournals.com/content/errev/31/163/210169.full.pdf>
2. Fernández Pérez ER, Swigris JJ, Forssén AV, Tourin O, Solomon JJ, Huie TJ, et al. Identifying an inciting antigen is associated with improved survival in patients with chronic hypersensitivity pneumonitis. *Chest* [Internet]. 2013;144(5):1644–51. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23828161/>
3. Raghu G, Remy-Jardin M, Myers JL, Richeldi L, Ryerson CJ, Lederer DJ, et al. Diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. An official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2018;198(5): e44–68. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30168753/>
4. Barnes H, Lu J, Glaspole I, Collard HR, Johannson KA. Exposures and associations with clinical phenotypes in hypersensitivity pneumonitis: A scoping review. *Respir Med* [Internet]. 2021;184(106444):106444. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33991845/>
5. Salisbury ML, Gross BH, Chughtai A, Sayyoun M, Kazerooni EA, Bartholmai BJ, et al. Development and validation of a radiological diagnosis model for hypersensitivity pneumonitis. *Eur Respir J* [Internet]. 2018;52(2):1800443. Disponible en: <https://mayoclinic.pure.elsevier.com/en/publications/development-and-validation-of-a-radiological-diagnosis-model-for->
6. Walsh SLF, Sverzellati N, Devaraj A, Wells AU, Hansell DM. Chronic hypersensitivity pneumonitis: high resolution computed tomography patterns and

pulmonary function indices as prognostic determinants. *Eur Radiol* [Internet]. 2012 ;22(8):1672–9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22466512/>

7. Koster MA, Thomson CC, Collins BF, Jenkins AR, Ruminjo JK, Raghu G. Diagnosis of hypersensitivity pneumonitis in adults, 2020 clinical practice guideline: Summary for clinicians. *Ann Am Thorac Soc* [Internet]. 2021;18(4):559–66. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1513/AnnalsATS.202009-1195CME>

8. Cottin V, Wollin L, Fischer A, Quaresma M, Stowasser S, Harari S. Fibrosing interstitial lung diseases: knowns and unknowns. *Eur Respir Rev* [Internet]. 2019;28(151):180100. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30814139/>

9. Raghu G, Remy-Jardin M, Richeldi L, Thomson CC, Inoue Y, Johkoh T, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis (an update) and Progressive pulmonary fibrosis in adults: An official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2022;205(9): e18–47. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.202202-0399ST>

10. Brown KK, Martinez FJ, Walsh SLF, Thannickal VJ, Prasse A, Schlenker-Herceg R, et al. The natural history of progressive fibrosing interstitial lung diseases. *Eur Respir J* [Internet]. 2020;55(6):2000085. Disponible en: <https://erj.ersjournals.com/content/erj/55/6/2000085.full.pdf>

11. Goos T, De Sadeleer LJ, Yserbyt J, Verleden GM, Vermant M, Verleden SE, et al. Progression in the management of non-idiopathic pulmonary fibrosis interstitial lung diseases, where are we now and where we would like to be. *J Clin Med* [Internet]. 2021;10(6):1330. Disponible en: <https://pdfs.semanticscholar.org/0a37/74f328fda20e187d098573327f843ea5829a.pdf>

12. Buendía-Roldán I, Santiago-Ruiz L, Pérez-Rubio G, Mejía M, Rojas-Serrano J, Ambrocio-Ortiz E, et al. A major genetic determinant of autoimmune diseases is associated with the presence of autoantibodies in hypersensitivity pneumonitis. *Eur Respir J* [Internet]. 2020;56(2):1901380. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32366487/>
13. Khanna D, Tashkin DP, Denton CP, Renzoni EA, Desai SR, Varga J. Etiology, risk factors, and biomarkers in systemic sclerosis with interstitial lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2020;201(6):650–60. Available from: <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201903-0563CI>
14. Alqatari S, Riddell P, Harney S, Henry M, Murphy G. MDA-5 associated rapidly progressive interstitial lung disease with recurrent Pneumothoraces: a case report. *BMC Pulm Med* [Internet]. 2018;18(1). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s12890-018-0622-8>
15. Flaherty KR, Wells AU, Cottin V, Devaraj A, Walsh SLF, Inoue Y, et al. Nintedanib in progressive fibrosing interstitial lung diseases. *N Engl J Med* [Internet]. 2019;381(18):1718–27. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31566307/>
16. Raghu G, Remy-Jardin M, Ryerson CJ, Myers JL, Kreuter M, Vasakova M, et al. Diagnosis of hypersensitivity pneumonitis in adults. An official ATS/JRS/ALAT clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2020;202(3): e36–69. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.202005-2032ST>
17. Fernández Pérez ER, Travis WD, Lynch DA, Brown KK, Johannson KA, Selman M, et al. Executive summary: Diagnosis and evaluation of hypersensitivity

pneumonitis: CHEST guideline and expert panel report. *Chest* [Internet]. 160(2):595–615. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33865835/>

18. Gimenez A, Storrer K, Kuranishi L, Soares MR, Ferreira RG, Pereira CAC. Change in FVC and survival in chronic fibrotic hypersensitivity pneumonitis. *Thorax* [Internet]. 2018;73(4):391–2. Disponible en: <https://thorax.bmj.com/content/thoraxjnl/73/4/391.full.pdf>

19. Kwon BS, Choe J, Chae EJ, Hwang HS, Kim Y-G, Song JW. Progressive fibrosing interstitial lung disease: prevalence and clinical outcome. *Respir Res* [Internet]. 2021;22(1):282. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s12931-021-01879-6>

20. Creamer AW, Barratt SL. Prognostic factors in chronic hypersensitivity pneumonitis. *Eur Respir Rev* [Internet]. 2020;29(156):190167. Disponible en: <https://err.ersjournals.com/content/errev/29/156/190167.full.pdf>

21. Salisbury ML, Gu T, Murray S, Gross BH, Chughtai A, Sayyoub M, et al. Hypersensitivity pneumonitis: Radiologic phenotypes are associated with distinct survival time and pulmonary function trajectory. *Chest* [Internet]. 2019;155(4):699–711. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.chest.2018.08.1076>

22. Horimasu Y, Ishikawa N, Iwamoto H, Ohshimo S, Hamada H, Hattori N, et al. Clinical and molecular features of rapidly progressive chronic hypersensitivity pneumonitis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* [Internet]. 2017 ;34(1):48–57. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.36141/svdld.v34i1.5388>

23. Santos V, Martins N, Sousa C, Jacob M, Padrão E, Melo N, et al. Hypersensitivity pneumonitis: Main features characterization in a Portuguese cohort. *Pulmonology*

[Internet]. 2020;26(3):130–7. Disponible en:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2531043719301722>

24. Santiago-Ruiz L, Buendía-Roldán I, Pérez-Rubio G, Ambrocio-Ortiz E, Mejía M, Montañaño M, et al. MMP2 polymorphism affects plasma matrix metalloproteinase (MMP)-2 levels, and correlates with the decline in lung function in hypersensitivity pneumonitis positive to autoantibodies patients. *Biomolecules* [Internet].

2019;9(10):574. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/biom9100574>

25. Adegunsoye A, Oldham JM, Demchuk C, Montner S, Vij R, Strek ME. Predictors of survival in coexistent hypersensitivity pneumonitis with autoimmune features.

Respir Med [Internet]. 2016; 114:53–60. Disponible en:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27109811/>

26. Lemos e Aguiar F, Novais Bastos H, Melo N, Mota P, Morais A. Progressive phenotype in chronic hypersensitivity pneumonitis. En: *ILD / DPLD of known origin*. European Respiratory Society; 2020. p. 791.

27. Komatsu M, Yamamoto H, Kitaguchi Y, Kawakami S, Matsushita M, Uehara T, et al. Clinical characteristics of non-idiopathic pulmonary fibrosis, progressive fibrosing interstitial lung diseases: A single-center retrospective study: A single-center retrospective study. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2021;100(13):e25322. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/MD.00000000000025322>

15 Bibliografía

1. Gagliardi M, Berg DV, Heylen C-E, Koenig S, Hoton D, Tamirou F, et al. Real-life prevalence of progressive fibrosing interstitial lung diseases. *Sci Rep* [Internet]. 2021;11(1):23988. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41598-021-03481-8.pdf>
2. Graney BA, Fischer A. Interstitial pneumonia with autoimmune features. *Ann Am Thorac Soc* [Internet]. 2019;16(5):525–33. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1513/AnnalsATS.201808-565CME>
3. Wälscher J, Gross B, Morisset J, Johannson KA, Vasakova M, Bruhwylter J, et al. Comorbidities and survival in patients with chronic hypersensitivity pneumonitis. *Respir Res* [Internet]. 2020;21(1):12. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s12931-020-1283-8>
4. Distler O, Highland KB, Gahlemann M, Azuma A, Fischer A, Mayes MD, et al. Nintedanib for systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *N Engl J Med* [Internet]. 2019;380(26):2518–28. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1903076>

16 Anexos:

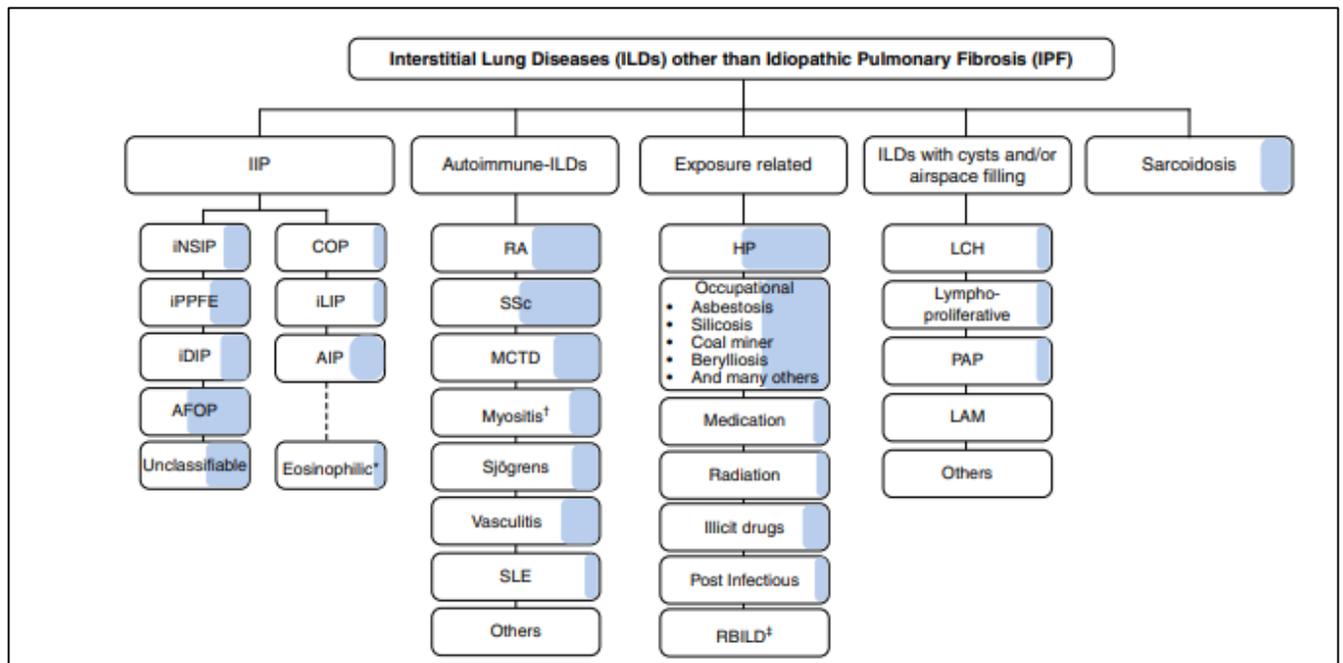
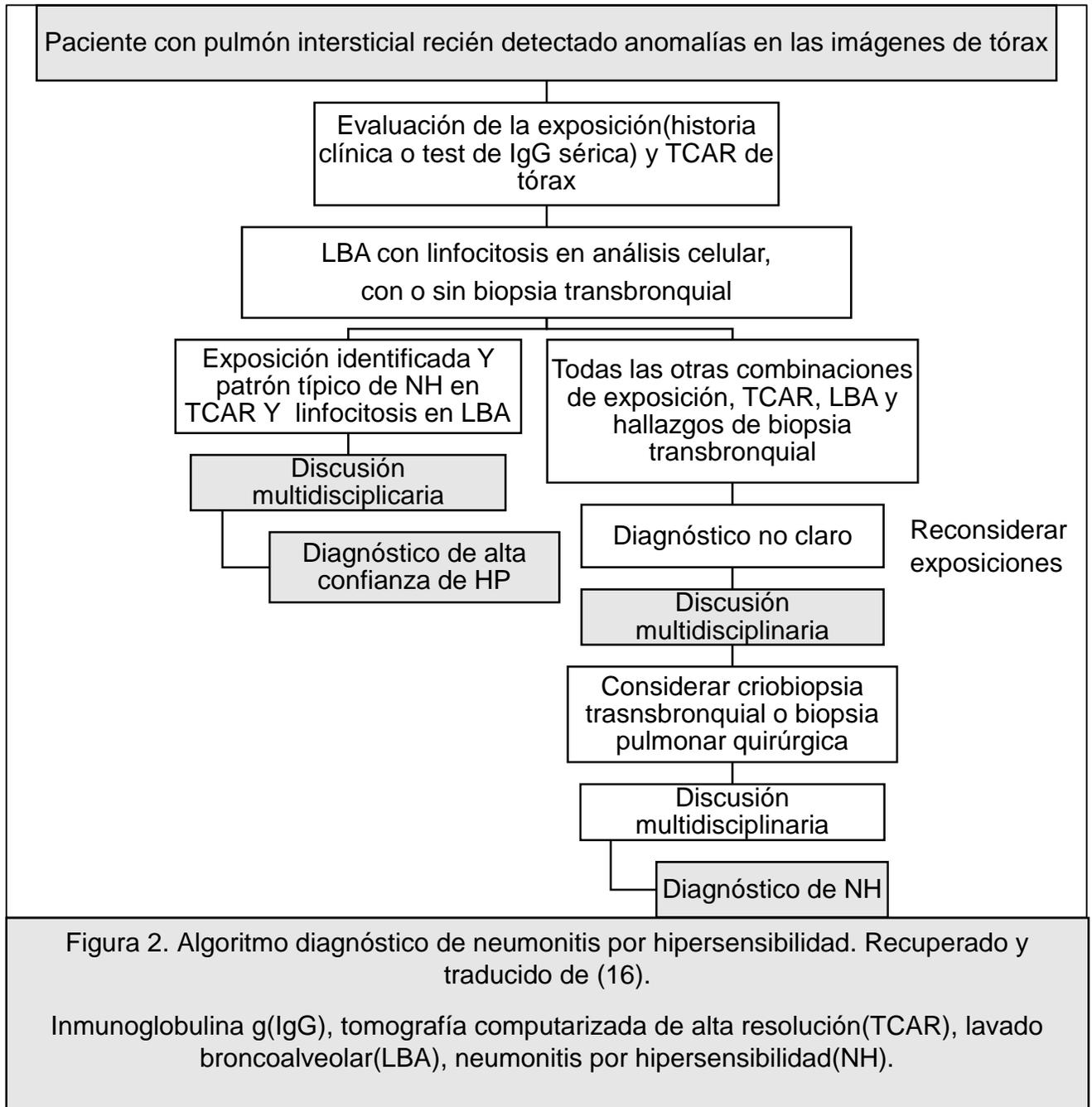


Figura 1. Enfermedades pulmonares intersticiales (EPI) que manifiestan fibrosis pulmonar progresiva (FPP), desarrolladas mediante consenso por discusión. El área sombreada representa la proporción estimada de pacientes con varios tipos de EPI que manifiestan FPP. No hay datos que proporcionen la proporción exacta o estimada de pacientes manifestando FPP en EPI, que no sea FPI.

Abreviaturas: AFOP = neumonía aguda fibrinosa y organizada; PAI = neumonía intersticial aguda; COP = neumonía organizada criptogénica; DM = dermatomiositis; HP = neumonitis por hipersensibilidad; iDIP = neumonía intersticial descamativa idiopática; IIP = neumonía intersticial idiopática; iLIP = neumonía intersticial linfocítica idiopática; iNSIP= neumonía intersticial inespecífica idiopática; IPPFE= fibroelastosis pleuroparenquimatosa idiopática; LAM = linfangioleiomiomatosis; HCL = histiocitosis de células de Langerhans; MCTD = enfermedad mixta del tejido conectivo; PAP = proteinosis alveolar pulmonar; PM = polimiositis; AR = artritis reumatoide; LES = lupus eritematoso sistémico; SSc= esclerosis sistémica.

Recuperado y traducido de (16).



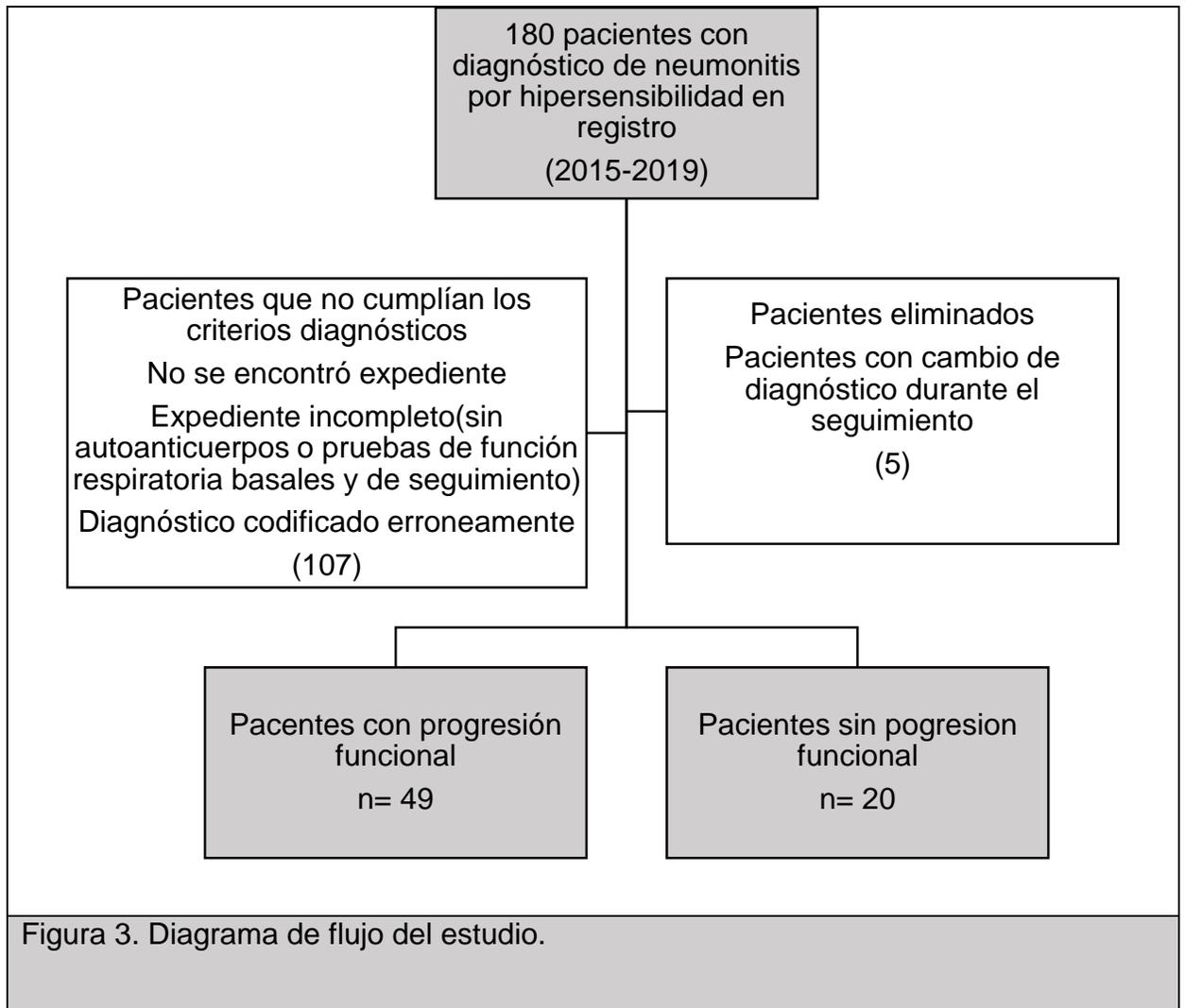


Tabla 1. Variables de estudio

Variables		
Variable	Tipo de variable	Definición de variable
Variables generales		
Sexo	Cualitativa dicotómica	0: Mujer, 1: Hombre
Edad	Cuantitativa discreta	Años. Número entero positivo mayor a 16.
Tabaquismo	Cualitativa categórica o nominal	Consumo de tabaco activo o suspendido de tabaco.
Índice tabáquico	Cuantitativa continua	Número decimal positivo (Número de cigarros al día * Años de tabaquismo) / 20
Comorbilidades	Cualitativa categórica o nominal	Sin antecedente de diagnóstico de diabetes tipo 2, hipertensión arterial sistémica al momento del diagnóstico de NH. Antecedente de diagnóstico de diabetes tipo 2, hipertensión arterial sistémica al momento del diagnóstico de NH.
Hipertensión	Cualitativa dicotómica	Si No Obtenido de historia clínica
Diabetes	Cualitativa dicotómica	Si No Obtenido de historia clínica
IgG	Cuantitativa discreta	Título de IgG sérica, en número entero positivo.
ANA = o >320	Cualitativa dicotómica	Positividad de ANA sérico patrón moteado fino en títulos = o >320. No positividad.
Esclerosis	Cualitativa dicotómica	Positividad de alguno de los autoanticuerpos asociados a

		<p>esclerosis (Anti-Scl-70, Anti-CenpB, Anti-CenpA, Anti-Rp11, Anti-Rp155, Anti fibrilarina, Anti-Nor90, Anti-Th/To, Anti-Pdgfr).</p> <p>No positividad.</p>
Antisintetasa	Cualitativa dicotómica	<p>Positividad de alguno de los autoanticuerpos asociados a síndrome antisintetasa (Anti-Jo-1, Anti-PL-7, Anti-PL-12, Anti-Ej, Anti-Oj).</p> <p>No presencia</p>
Miositis	Cualitativa dicotómica	<p>Positividad de alguno de los autoanticuerpos asociados a miopatía (Anti-Mi-2-Beta, Anti-Mi-2-Alfa, Anti-Tif1, Anti-Mda5, Anti-Sae1, Anti-Nxp2, Anti-Srp).</p> <p>No presencia</p>
Auto-anticuerpos asociados a progresión de fibrosis	Cualitativa dicotómica	<p>Positividad de alguno de los autoanticuerpos que se asocian con enfermedad pulmonar fibrosante progresiva (Anti-Scl-70 o Anti-Mda5).</p> <p>No presencia.</p>
PSAP	Cuantitativa discreta	Presión sistólica pulmonar estimada en mmHg por ecocardiografista, en ecocardiograma realizado durante el seguimiento del paciente.
Linfocitos en LBA	Cuantitativa discreta	Porcentaje de linfocitos identificado en muestra de patología por patólogo experto en enfermedades pulmonares intersticiales difusas.
Tipo de antígeno	Cualitativa categórica o nominal	<p>Antígeno no identificado: Antígeno relacionado con NH no identificado por interrogatorio o inmunoglobulinas séricas específicas negativas.</p> <p>Antígeno identificado: Antígeno asociado a NH identificado en historia clínica o positividad para Inmunoglobulinas séricas específicas contra antígeno aviario.</p>

Tipo de NH en tomografía	Cualitativa dicotómica	NH aguda: Patrón micronodular centrolobulillar difuso, opacificación en vidrio esmerilado y atenuación de mosaico (que refleja la coexistencia enfermedad de las vías respiratorias pequeñas) predominantemente en lóbulos superior y medio. NH crónica: Reticulación, distorsión arquitectónica y bronquiectasias por tracción con o sin panal, en cualquier distribución zonal.
PaO ₂	Cuantitativa discreta	PaO ₂ medida en gasometría en mmHg.
PaCO ₂	Cuantitativa discreta	PaCO ₂ medida en gasometría en mmHg.
CVF basal	Cuantitativa continua	Cantidad en litros de capacidad vital forzada basal(CVF pulmonar).
DLCO basal	Cuantitativa continua	Cantidad en litros de la capacidad de difusión del monóxido de carbono basal.
Metros basales en caminata	Cuantitativa discreta	Cantidad en metros caminados en la caminata basal de 6 minutos.
Variable de desenlace		
Progresión funcional	Cualitativa dicotómica	Disminución absoluta o relativa de la capacidad vital forzada (CVF) pulmonar de $\geq 10\%$. y/o Disminución absoluta o relativa de la capacidad de difusión del monóxido de carbono (DLCO) $\geq 15\%$.
Neumonitis por hipersensibilidad(NH), inmunoglobulina g(IgG), anticuerpos antinucleares(ANA), presión arterial de oxígeno(PaO ₂), presión arterial de dióxido de carbono(PaCO ₂), capacidad vital forzada(CVF), difusión de monóxido de carbono(DLCO por sus siglas en inglés).		

Tabla 2. Características generales en pacientes con neumonitis por hipersensibilidad con y sin progresión funcional.

Características	Grupo 1 (no progresor) n = 49	Grupo 2 (progresor) n = 20	P
Sexo femenino, n (%)	35 (71)	15 (75)	0.763
Edad, años media \pm DE	60 \pm 10	68 \pm 9	0.002
Fenotipo tomográfico de NH fibrótica, n (%)	40 (82)	17 (85)	0.738
Fenotipo tomográfico de NH no fibrótica, n (%)	9 (18)	3 (15)	0.738
Tabaquismo previo o activo, n (%)	10 (20)	2 (10)	0.301
Comorbilidades, n (%)	24 (49)	13 (65)	0.226
Hipertensión Arterial Sistémica, n (%)	15 (31)	10 (50)	0.128
Diabetes tipo 2, n (%)	8 (16)	4 (20)	0.715
Antígeno identificado, n (%)	38 (78)	11 (55)	0.061
PSAP mmHg, media \pm DE	35 \pm 10	45 \pm 14	0.009
FVC % Ref, media \pm DE	56 \pm 16	67 \pm 25	0.028
DLCO % Ref, \pm DE	47 \pm 24	63 \pm 18	0.024
paO ₂ , mediana (RI)	53 (43-60)	59 (53-61)	0.285
paCO ₂ , mediana (RI)	34 (31-37)	37 (32-42)	0.683
Metros recorridos C6M, media \pm DE	370 \pm 148	332 \pm 115	0.443
Niveles séricos de IgG, mediana (RI)	1610 (1350-1990)	1275 (1175-1435)	0.002
LBA % de linfocitos, media \pm DE	49 \pm 23	48 \pm 27	0.879
Neumonitis por hipersensibilidad(NH), presión sistólica de la arteria pulmonar(PSAP), capacidad vital forzada(CVF), difusión de monóxido de carbono(DLCO por sus siglas en inglés), capacidad vital forzada(CVF), difusión de monóxido de carbono(DLCO por sus siglas en inglés), presión arterial de oxígeno(PaO ₂), presión arterial de dióxido de carbono(PaCO ₂), caminata de 6 minutos(C6M), inmunoglobulina g(IgG), lavado broncoalveolar(LBA).			

Tabla 3. Estado de presencia de autoanticuerpos en pacientes con neumonitis por hipersensibilidad con y sin progresión funcional.

Estado de autoanticuerpos	Grupo 1 (no progresor) n = 49	Grupo 2 (progresor) n = 20	P
Anticuerpos positivos, n (%)	43 (88)	14 (70)	0.078
ANA >1:320, n (%)	25 (51)	7 (35)	0.226
Panel de ESS, n (%)	26 (53)	9 (45)	0.543
Panel de miositis, n (%)	23 (47)	4 (20)	0.056
Anticuerpos antisintetasa, n (%)	16 (33)	2 (10)	0.071
Anti-MDA5 y/o Anti Scl-70, n (%)	8 (16)	2 (10)	0.712
Anticuerpos antinucleares(ANA)			

Tabla 4. Análisis univariado de variables generales en pacientes con neumonitis por hipersensibilidad.

Variable	OR	IC 95%	P
Edad	1.105	1.034-1.181	0.003
PSAP	1.070	1.013-1.131	0.016
FVC	1.031	1.002-1.060	0.036
DLCO	1.032	1.003-1.063	0.031
Niveles séricos de IgG	0.997	0.995-0.999	0.014
presión sistólica de la arteria pulmonar(PSAP), capacidad vital forzada(CVF), difusión pulmonar de monóxido de carbono(DLCO por sus siglas en inglés), inmunoglobulina G(IgG).			

Tabla 5. Análisis univariado de variables de autoanticuerpos en pacientes con neumonitis por hipersensibilidad.

Variable	OR	IC 95%	P
Anticuerpos positivos	0.326	0.090-1.174	0.086
Panel de miositis	0.283	0.083-0.968	0.044
Anticuerpos antisintetasa	0.229	0.047-1.111	0.067