

Caracterización de Enfermedades Pulmonares Intersticiales Difusas asociadas a Enfermedades Autoinmunes y/o Autoanticuerpos positivos en Paysandú, Uruguay.

Ciclo de Metodología Científica II - 2019. Grupo número 99 - Paysandú

Autores: Bariani, Luis; da Luz, Valerith; Florio, Luis; Franzinelli, Giuliana; Giordano, Aldana; Lainés, Joaquín; Rodríguez, Marcos; estudiantes de 6° año de Facultad de Medicina, Uruguay. Dr. Pacello, Franco. Prof. Adj. Clínica Médica MSc. EAIS. Encargado del Servicio de Medicina Interna, Policlínica de Enfermedades Autoinmunes - Hospital Escuela del Litoral/COMEPA - Paysandú. Dr. Araújo, Luis; Neumólogo. Policlínica de Intersticiopatías - Hospital Escuela del Litoral/COMEPA - Paysandú.

Departamentos e Instituciones participantes: Cooperativa Médica de Paysandú (COMEPA), Hospital Escuela del Litoral “Don Luis Galán y Rocha” (HEL).

COMEPA
Hacemos hoy la salud del mañana



Índice

Resumen	Páginas 3
Introducción	Página 5
Objetivos	Página 6
Materiales y métodos	Página 6
Resultados	Página 8
Discusión	Página 12
Conclusiones	Página 14
Agradecimientos	Página 15
Bibliografía	Página 16
Anexos	Página 17

Resumen:

Introducción: Las Enfermedades Pulmonares Intersticiales Difusas (EPID) son un grupo heterogéneo de enfermedades que afectan al parénquima pulmonar, con hallazgos clínicos, funcionales e imagenológicos similares. Pueden ser idiopáticas, estar asociadas a un mecanismo autoinmune en el contexto de una enfermedad autoinmune sistémica (EAIS) definida o solamente asociarse a autoanticuerpos sin una clínica específica de una enfermedad definida.

Objetivos: Describir las características clínicas, funcionales, imagenológicas y epidemiológicas de pacientes diagnosticados como EPID asociada a Enfermedades Autoinmunes o con autoanticuerpos positivos usuarios del Hospital Escuela del Litoral y COMEPA de Paysandú.

Metodología: Estudio descriptivo, transversal y retrospectivo, con revisión de historias clínicas de los pacientes con diagnóstico de EPID que se asisten en las Policlínicas de Intersticiopatías y de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas del Hospital Escuela del Litoral y COMEPA de Paysandú.

Resultados: Se incluyeron 23 pacientes, 18 de sexo femenino y 5 de sexo masculino. La manifestación clínica predominante fue la disnea (69,6%). De las EAIS asociadas a EPID, hubo 5 casos (21,7%) de Esclerodermia, otros 5 (21,7%) de Vasculitis, 2 casos de AR (8,7%) y 2 de EMTC (8,7%). Además, hubo casos individuales de LES, síndrome de Sjögren, polimiositis, síndrome antisintetasa y anemia hemolítica, representando 4,3% cada uno. También, se encontraron 2 casos de síndrome de superposición entre LES y AR (8,7%). La forma *lung dominant* estuvo presente en 2 casos (8,7%). Los patrones tomográficos hallados fueron: en “vidrio deslustrado” (26,1%), reticular (13%), en “panal” (13%) y micronodular (13%). Del total de espirometrías, el 14,3% (n=3) presenta un CVF < 70%. Con respecto a la DLCO, el 60% de los pacientes presentaron valores disminuidos.

Conclusiones: Las EPID asociadas a EAIS y/o con autoanticuerpos positivos, son entidades que deben buscarse, dado que generan una carga en la comorbilidad de los pacientes que la padecen, evidenciado en una limitación funcional por disnea. Hubo un predominio en el sexo femenino, siendo la Esclerodermia y la Vasculitis las EAIS predominantes en la muestra. Desde el punto de vista paraclínico, la tomografía de torax y la DLCO fueron los estudios que mostraron mayor alteración. Este estudio observacional, descriptivo y retrospectivo que es el primero en realizarse en el interior del país, creemos permitirá una aproximación al conocimiento clínico de esta asociación, esperando que impacte en una optimización en el manejo de estos pacientes.

Palabras claves: enfermedad pulmonar intersticial difusa (EPID), enfermedad autoinmune sistémica (EAIS), autoanticuerpos.

Abstract:

Introduction: Diffuse Interstitial Lung Diseases (DILD) are a heterogeneous group of diseases which have an affected pulmonary parenchyma, with clinical, functional and similar concomitant imaging. They can be idiopathic, being associated has an autoimmune mechanism in the context of a defined systemic autoimmune disease (SAD) or only associating autoantibodies without a specific clinic of a defined disease.

Objectives: Describe the clinical, functional, imaging and epidemiological characteristics of patients diagnosed as DILD related to Autoimmune Disease or positive autoantibodies users of the Hospital Escuela del Litoral and COMEPA of Paysandú.

Methodology: descriptive, cross-sectional and retrospective study, with review of clinical histories from patients with diagnosis of DILD who attend at the Polyclinics of Interstitiopathies and Systemic Autoimmune Diseases of the Hospital Escuela del Litoral and COMEPA of Paysandú.

Results: 23 patients were included, 18 female and 5 male. The predominant clinical manifestation was dyspnea (69.6%). The SAD identified were: scleroderma and vasculitis (21.7%), rheumatoid arthritis and mixed connective tissue disease (8.7%), systemic lupus erythematosus (4.3%), polimiositis (4.3%), antisynthetase syndrome (4.3%), Sjögren's syndrome (4.3%), hemolytic anemia (4.3%), and lung dominant presentation (8.7%). The tomographic patterns found were: in “tarnished glass” (26.1%), reticular (13%), in “honeycomb” (13%) and micronodular (13%). From the total spirometry, 14.3% (n = 3) have a CVF < 70%. According to the DLCO, 60% of the patients presented diminished values.

Conclusions: The DILD associated with SAD and /or with positive autoantibodies, are entities that should look for, because they have a burden on the comorbidity of patients who suffer it, evidenced in a functional limitation due to dyspnea. There was a predominance in the female sex Scleroderma and Vasculitis being the dominant associated SAD predominant in the sample. From the paraclinical point of view, thoracic tomography and DLCO were the ones that had the greatest alteration. This observational, descriptive and retrospective study is the first to detect in the interior of the country, we believe an approach to the clinical knowledge of this association, hoping that it impacts on an optimization in the management of these patients.

Keywords: diffuse interstitial lung disease (DILD), systemic autoimmune disease (SAD), autoantibodies.

Introducción

Las Enfermedades Pulmonares Intersticiales Difusas (EPID) son un grupo heterogéneo de enfermedades que afectan al parénquima pulmonar, con hallazgos clínicos, funcionales e imagenológicos similares. Pueden ser idiopáticas, estar asociadas a un mecanismo autoinmune en el contexto de una enfermedad autoinmune sistémica definida o solamente asociarse a autoanticuerpos sin una clínica específica de una enfermedad definida. Se afectan las estructuras alvéolo-intersticiales, la pequeña vía aérea, la pleura y la vasculatura del pulmón.⁽¹⁾

En la fisiopatología de la injuria del parénquima pulmonar puede predominar un mecanismo fibrótico no inflamatorio, como en el caso de la fibrosis pulmonar idiopática (FPI), o bien, predominar mecanismos autoinflamatorios/autoinmunes como en las EPID asociadas a enfermedades autoinmunes sistémicas (EAIS).⁽²⁾

La disnea lentamente progresiva suele ser la primera manifestación clínica. La tos irritativa está presente en la mayoría de los casos y al examen físico suelen hallarse estertores crepitantes tipo “velcro” e hipocratismo digital. Las pruebas de función respiratoria pueden alterarse incluso en pacientes asintomáticos. Lo primero en afectarse es la Difusión de Monóxido de Carbono (DLCO), siendo este parámetro muy sensible. La DLCO se correlaciona con el grado de extensión de la enfermedad en la TACAR y tiene valor pronóstico.^(1,2) La afectación vascular, puede ocasionar hipertensión pulmonar (HTP), expresándose clínicamente como *cor pulmonale*. Frecuentemente, las EPID son la forma de presentación de una EAIS y, dependiendo de cuál sea esta última, variará la frecuencia de la afección, el patrón radiológico/histopatológico y el compromiso de la función pulmonar.

Las EPID son más frecuentes en esclerosis sistémica (ES), artritis reumatoide (AR), enfermedad mixta de tejido conectivo (EMTC), síndrome de Sjögren (SS) y dermatopolimiositis (DMPM). En contrapartida, en el Lupus Eritematoso Sistémico (LES) es infrecuente el compromiso intersticial.^(4,5)

Existe un espectro de síndromes indiferenciados que incluyen formas monosintomáticas o con un órgano comprometido dominante a nivel pulmonar, se denomina en la literatura como *lung dominant* y neumonitis intersticial con características autoinmunes (IPAF). Existen para cada una de éstas, criterios clasificatorios propuestos que presentan una fina línea divisoria. Se define como *lung dominant* aquella intersticiopatía con patrón imagenológico compatible (NINE, NIU, NIL, NO, DAD) y manifestaciones extratorácicas sugestivas de EAIS, sin cumplir criterios clasificatorios para las mismas, y sin otra etiología de EPID posible.

Asimismo se requiere la presencia de anticuerpos antinucleares (ANA) en título mayores 1/320 y/o anticuerpos específicos. La IPAF se clasifica como aquella neumonitis intersticial asociada a alguna manifestación clínica aislada sugestiva de autoinmunidad y ANA en título mayores 1/160 y/o anticuerpos específicos. ^(6,7,8,9)

Globalmente, las EAIS son reportadas como enfermedades de baja prevalencia, más aún las EPID asociadas a ellas en Paysandú, contamos con las Policlínicas de Intersticiopatías y de Enfermedades Autoinmunes pero se destaca la ausencia de reportes vinculados a la relación existente entre estas enfermedades en nuestro medio, por lo cual surge el interés de caracterizar las EPID asociadas a EAIS y aquellas entidades que podrían catalogarse como IPAF o *lung dominant*.

Objetivos:

Objetivo general: describir las características clínicas, funcionales e imagenológicas de pacientes diagnosticados como EPID asociada a EAIS o con autoanticuerpos positivos usuarios del Hospital Escuela del Litoral y COMEPA de Paysandú.

Objetivos secundarios:

1. Describir la distribución de pacientes con EPID asociado a EAIS según sexo, rango etario y cobertura asistencial.
2. Determinar la frecuencia de EPID asociada a autoanticuerpos positivos sin manifestaciones clínicas específicas de EAIS definidas (*lung dominant*).

Materiales y métodos

Se realizó un estudio descriptivo, transversal y retrospectivo, con revisión de historias clínicas de los pacientes con diagnóstico de EPID que se asisten en las Policlínicas de Intersticiopatías y de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas del Hospital Escuela del Litoral y COMEPA de Paysandú. Se incluyeron pacientes mayores de 15 años cuyo diagnóstico se encontró en los registros desde enero de 2016 a julio de 2019. Se excluyeron aquellas personas que no otorgaron el consentimiento; en caso de los menores de 18 años, si sus padres no otorgaron el consentimiento o si los adolescentes no dieron su asentimiento.

Se contactó por vía telefónica y, en algunos casos personalmente, solicitando Consentimiento Informado y Asentimiento en los menores de 18 años, para obtener acceso a la revisión de sus historias clínicas (Anexo 1).

De las personas que aceptaron participar, se verificó el diagnóstico de EPID en base a criterios clínicos, funcionales e imagenológicos, establecidos en los protocolos del Departamento de Intersticiopatía. Se determinó si se trataba de una EPID asociada a EAIS (LES, Sd. de Sjögren, Esclerodermia, Miopatías inflamatorias, Sd. antisintetasa, Enfermedad Mixta del Tejido Conectivo, Artritis Reumatoidea, Vasculitis, etc.) o si se asociaba a autoanticuerpos positivos. Se registraron estos datos en una planilla predefinida por los autores (Anexo 2).

Se recolectaron las siguientes variables: edad del paciente (en años); sexo (masculino o femenino); manifestaciones clínicas de EPID (disnea, tos irritativa, hipocratismo digital, estertores tipo “velcro”); autoanticuerpos, según rango preestablecido por el laboratorio; patrón imagenológico, patrón lesional en Tomografía de Alta Resolución (según resultados de los informes del estudio imagenológico); pruebas de funcional respiratorio (DLCO, VEF₁, VEF₁/CVF y prueba de marcha en 6 minutos); diagnóstico de EAIS que presenta y tratamiento recibido, ya sea de inducción o de mantenimiento, con inmunosupresores o corticoesteroides, si bien este último aspecto se consideró no informarlo en el trabajo. Todos los datos fueron recabados de los registros médicos, de los resultados de laboratorio y de imagen presentes en la historia clínica. No se realizaron interpretaciones de las historias clínicas, se utilizaron los datos tal como estaban expresados en las mismas.

Las variables se expresaron en frecuencias absolutas y relativas. Se analizaron los datos diferenciando dos grupos: los pacientes con EPID con EAIS definida y aquellos con EPID con autoanticuerpos positivos sin diagnóstico de EAIS. También se presentaron los datos globalmente. No se compararon ambos grupos. Para el procesamiento de datos se utilizó Excel 2013.

Se presentó al Comité de Ética de la Facultad de Medicina. Cuenta con aval de la dirección del Hospital de Paysandú y de COMEPA.

Resultados

Se documentaron 23 casos con EPID asociados a autoinmunidad, de los cuales 21 (91,3%) asociaron EAIS definida, mientras que los 2 casos restantes (8,7%) corresponden a la entidad *lung dominant*.

Se asistieron en el sector privado 16 casos (69,6%) mientras que los otros 7 casos (30,4%) pertenecían al sector público. **(Gráfico 1)**. La distribución por sexo, es de 18 (78,3%) casos femeninos y 5 (21,7%) masculinos. **(Gráfico 2)**

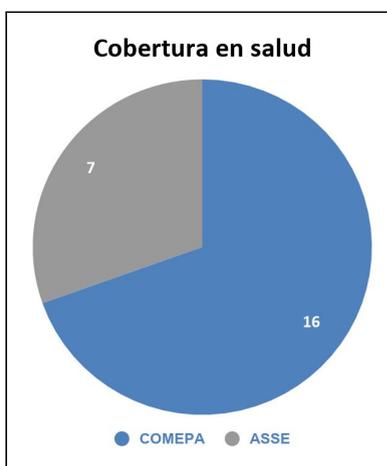


Gráfico 1

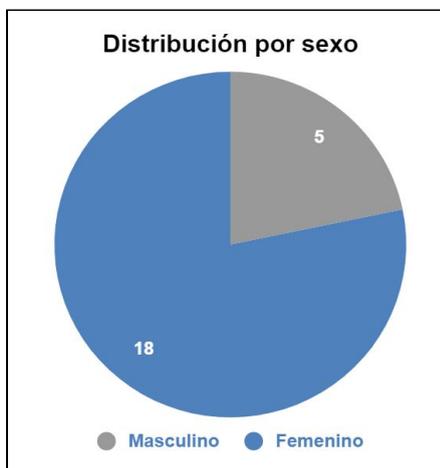


Gráfico 2

La distribución de las EAIS asociadas a EPID por rango etario se muestra en la tabla 1.

Distribución de EAIS según rango etario

Edad	[15-35]	[35-55]	[55-75]	[75-95]
Esclerodermia	1	0	3	1
Vasculitis	0	1	3	1
AR	0	1	0	1
Lung dominant	0	0	1	1
LES	0	1	0	0
Sd. de Sjögren	0	1	0	0
Polimiositis	0	0	1	0
Sd. antisintetasa	0	1	0	0
Anemia hemolítica	0	0	1	0
EMTC	1	0	1	0
LES + AR	0	1	1	0

AR: Artritis Reumatoidea
 LES: Lupus Eritematoso Sistémico
 EMTC: Enfermedad Mixta del Tejido Conectivo

Tabla 1

De las EAIS asociadas a EPID, 5 casos (21,7%) fueron Esclerodermia, 5 (21,7%) Vasculitis, 2 AR (8,7%) y 2 EMTC (8,7%). Además, hubo casos individuales de LES, síndrome de Sjögren, polimiositis, síndrome antisintetasa y anemia hemolítica, representando 4,3% cada uno. También, se encontraron 2 casos de síndrome de superposición entre LES y AR (8,7%). La forma *lung dominant* estuvo presente en 2 casos (8,7%). En el **Gráfico 3** se puede apreciar la distribución de las mismas según el sexo.

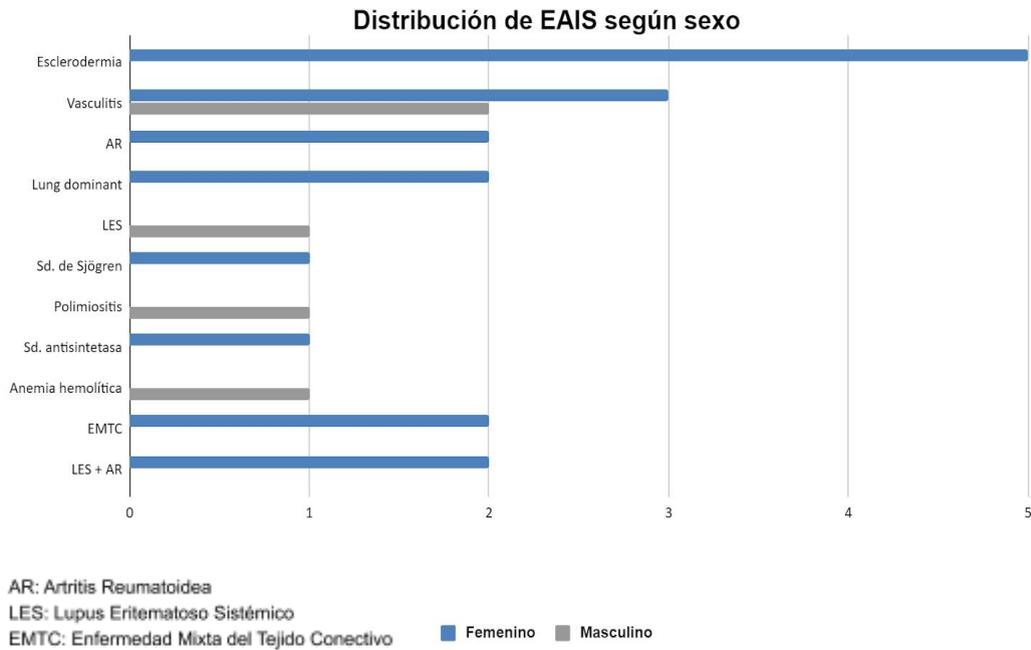


Gráfico 3

En cuanto a las manifestaciones clínicas, la disnea estuvo presente en 16 casos (69,6%) y dentro de la clasificación funcional, 9 casos (56,3%) presentaron disnea clase funcional (CF) II, 6 (37,5%) presentaron disnea CF III y 1 caso (6,3%) presentó disnea CF I, mientras que ningún paciente presentó disnea CF IV. Además, 10 casos presentaron tos irritativa (43,5%) y 9 estertores crepitantes tipo “velcro” (39,1%). Con respecto al hipocratismo digital, sólo 2 lo presentaron (8,7%). (**Gráficos 4 y 5**)

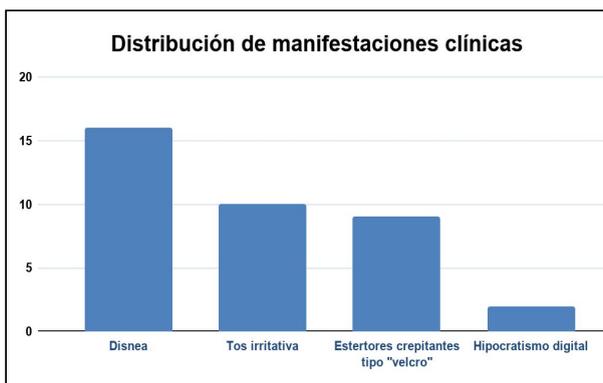
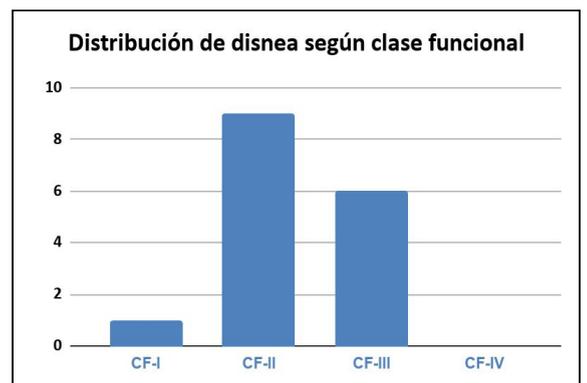


Gráfico 4



CF: Clase funcional

Gráfico 5

Con respecto a los patrones de los informes tomográficos, el patrón en “vidrio deslustrado” correspondió a 6 casos (26,1%). En segundo lugar, hubo 5 casos (21,7%) de superposición de patrones en “vidrio deslustrado” y reticular. Le siguieron en frecuencia el patrón reticular, en “panal” y micronodular con 3 casos (13%) y “otros” con 2 casos (8,7%). Hubo un caso individual (4,4%) de superposición de patrones reticular y en “panal” (**Gráfico 6**).

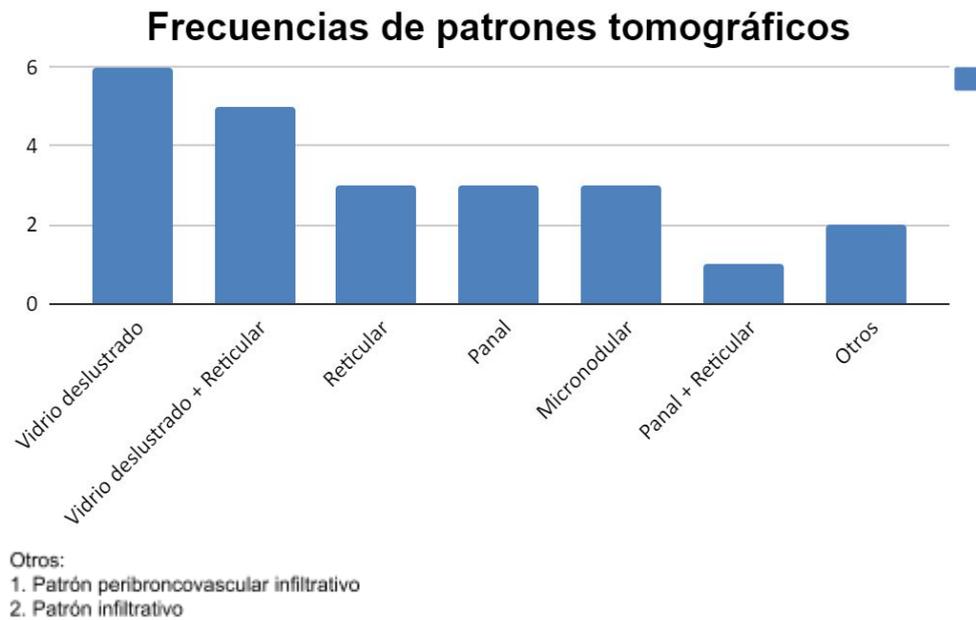


Gráfico 6

Se destaca que, de los pacientes estudiados, 21 (91,3%) contaban con espirometría realizada. De éstos, el 100% presentaron un cociente VEF1/CVF normal ($> 0,70$). Del total de espirometrías, 3 casos (14,3%) presentaron un CVF descendido ($< 70\%$), 1 en forma leve (60 - 70%) y dos en forma moderada (40 - 60%). (**Gráfico 7**)

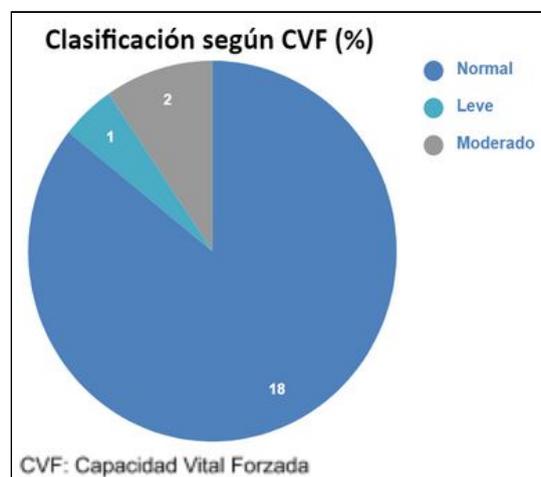


Gráfico 7

Con respecto al DLCO, 15 pacientes (65,2%) contaban con el estudio realizado. De éstos, 9 (60%) tenían una DLCO descendida ($< 80\%$), 3 casos (33,3%) tenían un descenso leve (70 - 80%), 1 caso (11,1%) tenía un descenso moderado (60 - 70%) y 5 casos (55,6%) descenso severo ($< 60\%$). **(Gráfico 8)**

En cuanto al test de marcha, 14 casos (60,9%) contaban con el estudio realizado. De éstos, 3 (21,4%) presentaron desaturación significativa. **(Gráfico 9)**

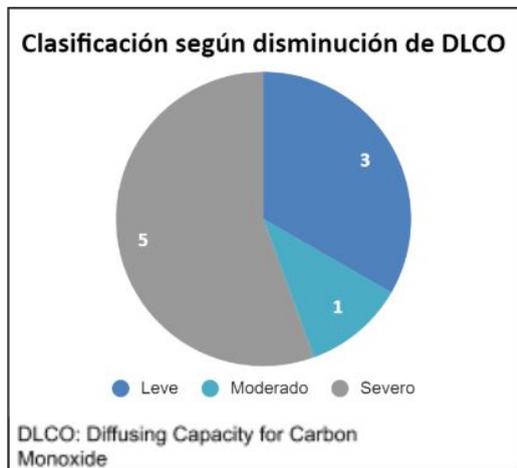


Gráfico 8

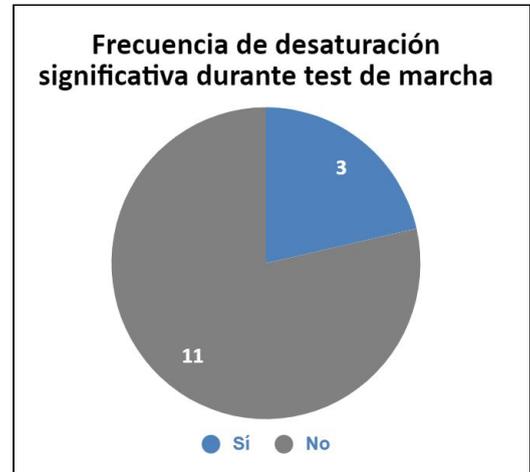


Gráfico 9

Discusión

La centralización de la mayoría de los pacientes con EPID en una Policlínica de Intersticiopatía y por otro lado, la existencia de una policlínica de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas permitió cruzar datos para acceder al universo de casos a estudiar. Si bien en una primera etapa del trabajo no se presentaron mayores dificultades, la ausencia de protocolización de asistencia, así como la inexistencia de indexación de diagnósticos en los sistemas informáticos al momento de realizar los estudios dificultó algunos aspectos de búsqueda de información, que debieron realizarse de forma exhaustiva en el registro de consultas paralelas de los especialistas a cargo de las policlínicas antes mencionadas.

Al tratarse de un estudio retrospectivo, otra dificultad surgió al momento de la revisión de historias clínicas y, sobre todo, en la interpretación de los datos clínicos.

El estudio contó con un total de 23 casos, siendo el primer estudio descriptivo observacional de serie de casos con EPID asociadas a EAIS en el interior del Uruguay.

De los 23 casos, la mayoría se asistió en el ámbito privado (69,6%) respecto al público (30,4%), En la distribución por sexo, se vio un predominio del sexo femenino, en general con una relación 18:5, sexo F:M, respectivamente.

En cuanto a las manifestaciones clínicas al momento del diagnóstico, se destaca que la disnea fue la más frecuente (69,6%) con una clase funcional II predominante con el 56,3%. Le siguió en frecuencia, tos irritativa y crepitantes “tipo velcro”, siendo concordante con la literatura de referencia.

De las EAIS asociadas a EPID, hubo 5 casos (21,7%) de Esclerodermia, otros 5 (21,7%) de Vasculitis, 2 casos de AR (8,7%) y 2 de EMTC (8,7%). Además, hubo casos individuales de LES, síndrome de Sjögren, polimiositis, síndrome antisintetasa y anemia hemolítica, representando 4,3% cada uno. También, se encontraron 2 casos de síndrome de superposición entre LES y AR (8,7%). La forma *lung dominant* estuvo presente en 2 casos (8,7%). Merece especial mención la presencia de 1 caso de LES, concordando con la bibliografía consultada, demostrando la baja vinculación de dicha enfermedad con alteraciones intersticiales. Esta frecuencia puede estar sesgada desde la óptica asistencial dado que se extrajeron datos de una Policlínica de Intersticiopatía donde se centralizan las EPID y no se analizó el total de pacientes de LES en Paysandú en esta ocasión.

En cuanto a los patrones tomográficos informados a nivel local, se observó que predominaba en “vidrio deslustrado”, seguido de patrón reticular, “panal” y micronodular, discordante con la bibliografía de referencia, donde se observa patrón reticular como predominante, probablemente porque la muestra no es representativa al ser pequeña. No contamos con anatomía patológica para realizar la clasificación histológica y poder correlacionar los patrones tomográficos encontrados con las mismas.

El 91,3% de los pacientes tenían Espirometría realizada, con cociente VEF_1/CVF normal, presentando la mayoría de ellos $CVF > 70\%$ y sólo 3 casos descendidos, 2 de forma leve y 1 de forma moderada, lo cual nos muestra que la repercusión funcional espirométrica fue poco frecuente en el total de las EPID asociadas a EAIS en este estudio.

Sin embargo, en la valoración por DLCO, de los 15 pacientes (65,2%) que contaban con el estudio realizado, 9 (60%) tenían una DLCO descendida. Tres casos (33,3%) tenían un descenso leve (70 - 80%), 1 caso (11,1) tenía un descenso moderado (60 - 70%) y 5 casos (55,6%) descenso severo (< 60%). Se contó con test de marcha sólo en 14 casos, correspondiente al 60,9% de la muestra y de éstos, 3 (21,4%) presentaron desaturación significativa. Existe así, una discordancia entre la espirometría donde predominó la normalidad y estos 2 últimos estudios en donde se muestra una mayor proporción de afectación de la función pulmonar, tal vez como expresión más precoz de estas entidades.

Conclusiones

El presente estudio observacional, descriptivo y retrospectivo es el primero en realizarse en el interior del país, a pesar de tener poca evidencia científica a nivel nacional. Existe un estudio de similares características realizado en la ciudad de Montevideo, publicado en el año 2018.

En las EPID asociadas a EAIS y/o con autoanticuerpos positivos, epidemiológicamente, predomina el sexo femenino, encontrándose la esclerodermia y la vasculitis como las EAIS predominantes en la muestra. Se pudo demostrar 2 casos de EPID asociados a la entidad *lung dominant*, la cual es una entidad relativamente frecuente en la literatura médica e implica un algoritmo diagnóstico y de descarte de otras entidades. Es importante mencionar que, al momento del diagnóstico, los pacientes son sintomáticos presentando disnea y tos irritativa como síntomas más frecuentes. Desde el punto de vista funcional, la mayoría de los estudios espirométricos no presentaban patrón restrictivo. Sin embargo, se detectó mayor afectación en los estudios de DLCO y Test de marcha. La afectación tomográfica con patrón en “vidrio deslustrado” fue la dominante sin poder contar con la descripción de referencia tipo NINE, NIU, etc., en los informes tomográficos, sabiendo que deben correlacionarse con los estudios anatomopatológicos de ser posible.

Creemos que el estudio ayuda a conocer las características de esta entidad que, asociadas, son poco prevalentes en la población, aportando una base para posteriores investigaciones. Se destaca la importancia de la formación de protocolos estandarizados para dichas enfermedades, otorgando así el beneficio en la calidad para el diagnóstico y el seguimiento.

Los resultados generales se encontraron afectados por trabajar en un tiempo corto (meses) y con una población pequeña, llevando a sesgos de observación. Por lo dicho previamente, se encuentra una gran limitación al momento de contrastar los resultados con los de otros estudios de similares características, restringiendo nuestra discusión.

Agradecimientos

Se agradece a los pacientes partícipes de la investigación por brindarnos la autorización de poder acceder a sus historias clínicas, aceptando de buena manera, encontrándose a disposición de la investigación. A las instituciones involucradas por ofrecernos el espacio y la información necesaria, al personal de las mismas por la amabilidad y la buena disposición. A la docente Dra. Mariana Gómez por guiarnos en los conocimientos metodológicos.

Finalmente a los profesores a cargo, Dr. Franco Pacello y Dr. Luis Araújo por disponer de su tiempo en los momentos requeridos y por su apoyo a lo largo del trabajo.

Referencias bibliográficas

1. Xaubet A, Ancochea J, Blanquer R, Montero C, Morell F, Rodríguez Becerra E, et al. Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades pulmonares intersticiales. Arch Bronconeumol 2003;39(12):580-600.
2. A. Xaubet Mir, F. Morell Brotad, J. Ancochea Bermúdez. Enfermedades difusas del pulmón. En: Doyma. Rozman, C. "Farreras: Medicina Interna" 18 era. edición., Madrid; 2016. p. 691 - 697.
3. Ayodeji Adegunsoye, MD, MS; Justin M. Oldham, MD, MS; Eleanor Valenzi et al. Interstitial Pneumonia With Autoimmune Features. Value of Histopathology. Arch Pathol Lab Med. 2017. doi: 10.5858/arpa.2016-0427-OA
4. Romagnoli M, Nannini C, Piciucchi S, Girelli F, Gurioli C, Casoni G, et al. Idiopathic NSIP: an interstitial lung disease associated with autoimmune disorders? Eur Respir J. 2011;38(2):384–91.
5. Gómez Carrera L., Bonilla Hernan G. Manifestaciones pulmonares de las enfermedades del colágeno. Revisión. Arch Bronconeumol. 2013;49(6):249–260
6. A. FISCHER ET AL.. An official European Respiratory Society/ American Thoracic Society research statement: interstitial pneumonia with autoimmune features. Eur Respir J 2015; 46: 976–987 | DOI: 10.1183/13993003.00150-2015
7. Fischer et al. Interstitial Lung Disease. An official European Respiratory Society/ American Thoracic Society research statement: interstitial pneumonia with autoimmune features. Eur Respir J 2015; 46: 976–987. DOI: 10.1183/13993003.00150-2015
8. F. Vivero, F. Campins, D. Lancellotti, P. Malfante, S. Babini, J. Sebastiani, V. Basso, A. Gaser, J. Enghelmayer, E. Gandara, EPIMAR Group , EPIMAR Multicenter Cohort Study.. Yclim (2018), <https://doi.org/10.1016/j.clim.2018.12.013>
9. Díaz Cuña. C, Consani. S, Torres. V, Alonso. F, Berez. A. Estudio multicéntrico descriptivo de enfermedades pulmonares intersticiales asociadas a enfermedades autoinmunes en centros de salud en Montevideo, Uruguay. Rev. Urug. Med. Int. [Internet]. 2018 Oct [citado 2019 Abr 01] ; 3(3): 12-19. Disponible en: http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2393-67972018000300012&lng=es.
10. Tapia. R, Andrade .C, González. H. Enfermedad pulmonar intersticial difusa: revisión. Revista chilena de Medicina Intensiva. 2006. Vol 21 (2): 87-96.

Anexos

Anexo I

CONSENTIMIENTO INFORMADO

A través de este documento, lo invitamos a participar al Trabajo de Investigación, titulado: “Caracterización de Enfermedades Pulmonares Intersticiales Difusas (EPID) asociadas a Enfermedades Autoinmunes (EA) en Paysandú, Uruguay”. El mismo estará a cargo del Dr. Franco Pacello (099589298) Médico Internista y Encargado del Servicio de Medicina del Hospital Escuela de Paysandú. Prof. Adj. Clínica Médica. Además el Equipo estará constituido por el Dr. Luis Araújo (099720468) Neumólogo y estudiantes de sexto año de la Carrera Doctor en Medicina representados por Br. Valerith da Luz (092509331).

El presente estudio tiene como objetivo describir las características clínicas, funcionales, imagenológicas y epidemiológicas de la población en estudio, sean pacientes diagnosticados como EPID asociada a EA o con autoanticuerpos positivos sin manifestación clínica específica de EA de la ciudad de Paysandú.

La población a analizar incluye pacientes portadores de EPID que son asistidos en las policlínicas de Intersticiopatías y de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas del Hospital Escuela del Litoral y COMEPA de Paysandú.

La muestra incluirá pacientes mayores de 15 años con EPID en base a criterios clínicos, funcionales e imagenológicos, establecidos en los protocolos del Departamento de Intersticiopatía, asociados a autoanticuerpos o EA definidas. Los procedimientos se realizarán respetando las Normas Éticas de acuerdo con la Declaración de Helsinki actualizada en 2013, habiendo solicitado previamente el consentimiento (o asentimiento, según corresponda) mediante vía telefónica.

Le brindaremos información respecto a lo que consiste nuestro trabajo. No debe tomar la decisión en este instante, puede consultar previamente con alguien de su confianza.

Puede que haya palabras que no entienda. Ante cualquier duda puede preguntarnos a cualquiera de los investigadores.

Su participación en esta investigación es completamente voluntaria, pudiendo decidir si participa o no. De cualquier forma, continuará percibiendo todos los servicios que reciba ya sea

en el Hospital como en COMEPA. Usted puede cambiar de idea más tarde y dejar de participar si es su voluntad, sin perder los beneficios que pudiera brindar la investigación a futuro.

Esta investigación abarca usuarios del ámbito público y privado del Departamento de Paysandú; su identidad no será compartida con nadie. La información que recojamos se mantendrá confidencial. Únicamente los investigadores, tendrán acceso a ella. Los datos recabados serán identificados con un número y no con su nombre.

Participar de esta investigación no le expondrá a ningún riesgo. En caso de no contar con información suficiente en la Historia Clínica, nos comunicaremos con usted solamente para encuestarlo.

Participar de esta investigación puede que no le traiga ningún beneficio personal, pero contribuirá a evaluar la situación Clínica y Epidemiológica de “Enfermedades Pulmonares Intersticiales Difusas asociadas a Enfermedades Autoinmunes en Paysandú”. Puede que no haya beneficio para la sociedad en el presente estado de la investigación, pero es probable que pacientes futuros se beneficien de la misma. Aclaremos que no se le brindará dinero ni otras recompensas por participar en la investigación.

Por el presente documento, manifiesto que he sido debidamente informado del estudio “Caracterización de Enfermedades Pulmonares Intersticiales Difusas asociadas a Enfermedades Autoinmunes en Paysandú, Uruguay”. Habiendo comprendido plenamente la información y las explicaciones del equipo de investigación, expreso mi voluntad de acceder a ser parte del mismo.

Por tanto, autorizo a que se utilice mi historia clínica y se extraigan datos que correspondan para dicho estudio, así como una eventual entrevista en caso de ser necesario.

Autorizo también a que mis datos utilizados en el presente estudio puedan ser publicados con fines científicos y académicos.

Firma: _____

Fecha __/__/____

Nombre y Apellido: _____

CI:

Domicilio: _____

Firma del equipo de investigación: _____

ASENTIMIENTO INFORMADO

A través de este documento, lo invitamos a participar al Trabajo de Investigación, titulado: “Caracterización de Enfermedades Pulmonares Intersticiales Difusas asociadas (EPID) Enfermedades Autoinmunes (EA) en Paysandú, Uruguay”. El mismo estará a cargo del Dr. Franco Pacello (099589298) Médico Internista y Encargado del Servicio de Medicina del Hospital Escuela de Paysandú. Prof. Adj. Clínica Médica. Además el Equipo estará constituido por el Dr. Luis Araújo (099720468) Neumólogo y estudiantes de sexto año de la Carrera Doctor en Medicina representados por Br. Valerith da Luz (092509331).

El presente estudio tiene como objetivo describir las características clínicas, funcionales, imagenológicas y epidemiológicas de la población en estudio, sean pacientes diagnosticados como EPID asociada a EA o con autoanticuerpos positivos sin manifestación clínica específica de EA de la ciudad de Paysandú.

La población a analizar incluye pacientes portadores de EPID que son asistidos en las policlínicas de Intersticiopatías y de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas del Hospital Escuela del Litoral y COMEPA de Paysandú.

La muestra incluirá pacientes mayores de 15 años con EPID en base a criterios clínicos, funcionales e imagenológicos, establecidos en los protocolos del Departamento de Intersticiopatía, asociados a autoanticuerpos o EA definidas. Los procedimientos se realizarán respetando las Normas Éticas de acuerdo con la Declaración de Helsinki actualizada en 2013, habiendo solicitado previamente el consentimiento (o asentimiento, según corresponda) mediante vía telefónica.

Le brindaremos información respecto a lo que consiste nuestro trabajo. No debe tomar la decisión en este instante, puede consultar previamente con alguien de su confianza.

Puede que haya palabras que no entienda. Ante cualquier duda puede preguntarnos a cualquiera de los investigadores.

Su participación en esta investigación es completamente voluntaria, pudiendo decidir si participa o no. De cualquier forma, continuará percibiendo todos los servicios que reciba ya sea en el Hospital como en COMEPA. Usted puede cambiar de idea más tarde y dejar de participar si es su voluntad, sin perder los beneficios que pudiera brindar la investigación a futuro.

Esta investigación abarca usuarios del ámbito público y privado del Departamento de Paysandú; su identidad no será compartida con nadie. La información que recojamos se mantendrá confidencial. Únicamente los investigadores, tendrán acceso a ella. Los datos recabados serán identificados con un número y no con su nombre.

Participar de esta investigación no le expondrá a ningún riesgo. En caso de no contar con información suficiente en la Historia Clínica, nos comunicaremos con usted solamente para encuestarlo.

Participar de esta investigación puede que no le traiga ningún beneficio personal, pero contribuirá a evaluar la situación Clínica y Epidemiológica de “Enfermedades Pulmonares Intersticiales Difusas asociadas a Enfermedades Autoinmunes en Paysandú”. Puede que no haya beneficio para la sociedad en el presente estado de la investigación, pero es probable que pacientes futuros se beneficien de la misma. Aclaramos que no se le brindará dinero ni otras recompensas por participar en la investigación.

Por el presente documento, manifiesto que he sido debidamente informado del estudio “Caracterización de Enfermedades Pulmonares Intersticiales Difusas asociadas a Enfermedades Autoinmunes en Paysandú, Uruguay”. Habiendo comprendido plenamente la información y las explicaciones del equipo de investigación, expreso mi voluntad de acceder a ser parte del mismo.

Por tanto, autorizo a que se utilice mi historia clínica y se extraigan datos que correspondan para dicho estudio, así como una eventual entrevista en caso de ser necesario.

Autorizo también a que mis datos utilizados en el presente estudio puedan ser publicados con fines científicos y académicos.

En Presencia de mi Familiar: _____

Firma: _____

Fecha __/__/____

Nombre y Apellido: _____

CI:

Domicilio: _____

Firma del equipo de investigación: _____

Anexo II

Hoja de recolección de datos

1. Datos patronímicos

Nombre:

Apellido:

Edad:

Sexo:

Cédula de identidad:

Registro:

Cobertura:

2. Antecedentes Personales

- HTA
- Asma
- Diabetes
- EPOC
- RGE
- Cardiopatía
- Bronquiectasias
- ACV
- Neumonía
- Otros:
- Tuberculosis

3. Sintomatología

	CF - I	CF - II	CF - III	CF - IV
Disnea				
Tos irritativa	Sí	No		
Estertores crepitantes tipo "velcro"	Sí	No		
Hipocratismo digital	Sí	No		
Otros:				

4. Serología	
VES	Autoanticuerpos positivos (fecha)
PCR	ANA (T/P):
C3	Anti-DNA: - IFI: - ELISA (título):
C4	Anti-ENA (anti-Ro, anti-La, anti Jo1, anti scl-70, anti-centrómero) - Título:
Hipergammaglobulinemia	p-ANCA/ c-ANCA MPO / PR3 (título):
Leucopenia * (< 4000)	FR:
Eosinofilia (VA)	ACPCC:
Linfopenia (<1500)	Anticuerpos aCL, IL, β2-GP1a
Hb (g/dL)	Otro (especificar):
Plaquetas (<150.000, <100.000) #	
Coombs Indirecto	
Bb Total / Directa	
TGO/TGP	
gamma-GT	
Fosfatasa Alcalina	
Tasa Protrombina	
KPTT	
Azoemia/Creatininemia	
Calcemia	
HIV	
Ex orina (Hemoglobinuria +, Proteinuria +, cilindruria)	

5. Tomografía computada

Patrón tomográfico (TACAR)		
	Reticular	
	Panal	
	Micronodular	
	Nodular	
	Vidrio deslustrado	
	Otro	
Aclaración:		

6. Funcional respiratorio

VEF ₁	CVF (%)	VEF ₁ /CVF (%)	DLCO (%)

7. Test de marcha

Distancia recorrida en m	Desaturación significativa	SaO ₂ Basal	SaO ₂ Final

8. Gasometría arterial

pO ₂	pCO ₂	pH	HCO ₃