

11231

2. j. 6



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS SUPERIORES

**HOSPITAL DE CARDIOLOGIA Y NEUMOLOGIA
CENTRO MEDICO NACIONAL
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**

T E S I S

**Para Obtener el Grado de Especialidad en
NEUMOLOGIA MEDICA**

**“ALVEOLITIS ALERGICA EXTRINSECA. REVISION
Y REPORTE DE 80 CASOS”.**

P r e s e n t a

DRA. MA. VICTORIA DOMINGUEZ ESTRADA



Asesor de Tesis: Dr. Daniel Rodríguez Parga

México, D. F.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

1985



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE

página

Antecedentes

1.- Introducción	1
2.- Tipos de AAE descritos.....	1
3.- Epidemiología.....	5
4.- Cuadro clínico.....	7
5.- Datos radiológicos.....	10
6.- Estudios de laboratorio.....	10
a).- Precipitinas.....	11
b).- Pruebas cutáneas.....	12
7.- Rastreo con Galio-67.....	13
8.- Pruebas de función respiratoria	14
9.- Prueba de reto "alveolar".....	15
10.-Lavado bronquio-alveolar.....	17
11.-HLA.....	19
12.-Biopsia pulmonar.....	19
13.-Patología.....	22
Tratamiento.....	23
Material y método.....	25
Resultados y discusión.....	25
Conclusiones.....	43
Bibliografía.....	44

ANTECEDENTES.

1.- Introducción.

La alveolitis alérgica Extrínseca (AAE) o neumonitis por hipersensibilidad es un padecimiento comprendido dentro del gran grupo de las enfermedades pulmonares intersticiales difusas del pulmón. En la tabla 1 se presenta una lista de los padecimientos de acuerdo a sus agentes causales, y en la tabla 2 se presentan las enfermedades difusas del pulmón de causa desconocida. La AAE se describe como el infiltrado alveolar e intersticial producido por la inhalación prolongada en intensa de una gran variedad de antígenos orgánicos finalmente dispersos. (38) Aunque éstas enfermedades no están claramente definidas, se caracterizan por muchos aspectos comunes como lo señaló Salvaggio en The 21st. Aspen Lung Conference (1), y con lo que están de acuerdo los demás autores consultados:

1.- Involucran las vías aéreas periféricas exclusivamente y no están presentes otras lesiones como la linfadenopatía hilar, el derrame pleural o las alteraciones como en la sarcoidosis.

2.- Histológicamente, consisten en infiltrados celulares mononucleares, intersticiales y alveolares.

3.- La formación de granulomas es a menudo un aspecto histológico importante.

4.- Dentro de las lesiones pulmonares se encuentran un gran número de células con las características de macrófagos alveolares activados.

5.- Se asocian al desarrollo de títulos altos de anticuerpos precipitantes contra polvos antigénicos agresores.

6.- No se asocian con cambios en la actividad del complemento sérico.

7.- Se asocian con niveles séricos elevados de IgG, IgA e IgM pero los niveles séricos de IgE son normales y no existe eosinofilia, y.

8.- En los pacientes sintomáticos existe correlación in vitro de hipersensibilidad retrasada o mediada por células, indicando que la producción de linfoquinas es positiva. (1).

II.- Tipos de alveolitis alérgica extrínseca descritos.

Hasta la actualidad se han descrito un gran número de

Tabla 1

**ENFERMEDADES DIFUSAS INTERSTICIALES DEL PULMON DE ETIOLOGIA
CONOCIDA.**

(Enlistada por categoría de los agentes cusaes)

INHALANTES OCUPACIONALES Y MEDIOAMBIENTALES:**POLVOS INORGANICOS:**

Sílice (variantes de SiO_2)'

Silicatos (asbestos, talco, caolín, tierra de diatomeaceas, nefelina, silicatos de aluminio, cemento Portland, mica).

Carbón, con y sin sílice (polvos de hulla, grafito).

Berilio

Aluminio (polvo de aluminio y bauxita).

Bario (polvo de barito ó $BaSO_4$).

Antimonio (óxidos y aleaciones)

Polvos mezclados (óxidos de hierro con sílice, silicatos).

Polvos de metales pesados (óxidos de titanio, tungsteno, cadmio).

POLVOS ORGANICOS (los causales de la A.A.E. se enlistan por separado).

POLVOS QUIMICOS:

Fibras sintéticas (orlón, poliesteres, nylon. acrílico)

Baquelita.

Cloruro de vinil.

GASES:

Oxígeno

Oxido Nitroso

Dióxido sulfúrico

Cloro en gas

HUMOS:

Oxidos de Zn, Cu, Mn, Cd, Fe, Mg, Ni, Se, Sn, y bronce).

Disocianato de difenilmetano.

Anhidrido trimetílico

VAPORES:

Mercurio

Resinas de termofraguado.

AEROSOLES:

Grasas

Aceites

Piretrum (insecticida natural).

Disocianato de Tolueno

Reactivo de Pauli (diazobencensulfato).

Mezcla de Bordeaux (partículas de $CuSO_4$ neutralizadas con lima hidratada contenidas en un aerosol).

DROGAS:

Agentes antineoplásicos (azatioprina, bleomicina, busulfán, ciclofosfamida, metrotexate, nitrosureas, melfalán, cloram-bucilo, 6-mercaptopurina, 6-tioguanida, mitomicina C, procarbacin, mostaza uracilo, zinostatin).

Antibióticos (nitrofurantoina, penicilinas, sulfonamidas, eritromicina, tetraciclina, isoniacida, ácido paraaminosalicílico, niridazol).

(CONTINUA TABLA 1)

OTRAS DROGAS: (oro, hidralacina, fenilhidantoina, acebutolol, allopurinol, betabloqueadores, penicilamina, fenilbutazona, tocinida, amiodarone, mecamilamina, reserpina, hexametonio, pentolinio, sulfasalazina, beclometasona, carbamacepina, cloropromacina, amitriptilina, imipramina, reserpina, naproxén, clorpropamida, tolbutamida, tolazamida, cromoglicato, hidroclorotiazida, aceite mineral, drogas intravenosas conteniendo materiales particulados).

VENENOS:

Paraquat (oral, aerosol y exposición dérmica).

RADIACION:

Externa (terapéutica) ó inhalada.

AGENTES INFECCIOSOS:

Bacterias

Micobacterias

Hongos

Virus

Micoplasma

Legionella pneumophila

Parásitos.

OTROS:

Enfermedad crónica cardíaca

Enfermedad renal crónica con uremia

Enfermedad injerto-versus-huésped

Fase de recuperación del Síndrome de insuficiencia respiratoria progresiva del adulto.

Neumonía por aspiración crónica.

Fuente:

Keogh B. and Crystal R. Chronic Intersitial Lung Disease. In: Current Pulmonology. Simmons. Vol.3. Wiley Med. Pub. N.Y. 1981. p 237-340.

TABLA 2

ENFERMEDADES INTERSTICIALES DIFUSAS DEL PULMON DE CAUSA DESCONOCIDA

- Fibrosis pulmonar idiopática.
 Enfermedad intersticial pulmonar crónica asociada con alteraciones colágeno-vasculares (artritis reumatoide, esclerosis sistémica progresiva, lupus eritematoso sistémico, polimiositis/dermatomiositis, síndrome de Sjögren, enfermedad mixta del tejido conectivo, espondilitis anquilosante).
- Sarcoidosis
 Histiocitosis X
 Síndrome de Goodpasture.
 Hemosiderosis pulmonar idiopática
 Neumonía eosinofílica crónica.
 Amiloidosis
 Linfangioleiomiomatosis
 Alteraciones hereditarias: (esclerosis tuberosa, neurofibromatosis, síndrome de Hermansky-Pudlack, enfermedad de Niemann Pick, enfermedad de Gotcher, fibrosis pulmonar familiar).
- Proteinosis alveolar
 Enfermedad hepática asociada con enfermedad pulmonar intersticial (hepatitis activa crónica, cirrosis biliar primaria).
- Enfermedad intestinal asociada con enfermedad intersticial pulmonar (enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa).
- Enfermedad de Whipple.
 Enfermedad de Weber-Christian.
 Alteraciones infiltrativas linfocíticas (linfadenopatía inmunoblástica, neumonitis intersticial linfocítica, pseudo linfoma).
- Vasculitis pulmonares asociadas con enfermedad pulmonar intersticial (granulomatosis de Wegener, granulomatosis linfomatoidea, síndrome de Churg-Strauss, vasculitis necrotizante sistémica, vasculitis por hipersensibilidad).
- Enfermedad vascular proliferativa asociada con enfermedad pulmonar intersticial (enfermedad venooclusiva pulmonar, diabetes mellitus).
- Enfermedad de la vía aérea pulmonar asociada con enfermedad pulmonar intersticial (granulomatosis broncocéntrica, aspergilosis broncopulmonar)
- Síndrome hipereosinofílico.
-

Fuente:

Keogh B and Crystal D. Chronic interstitial Lung Disease. In: Current Pulmonology. Simmons. V-3Wiley Med Pub NY. 1981.p240.

formas clínicas de AAE y son aún más numerosas las partículas antigénicas descritas como causas de ellas; se presenta un resumen de éstas en la tabla 3, y de las cuales las más comúnmente descritas son: la *Micropolispora faeni* y el *Thermoactinomyces vulgaris* que causan el pulmón del granjero; las proteínas séricas y las excretas de las palomas que causan el pulmón de los cuidadores de palomas. Es de interés notar que se ha sugerido que no son los componentes normales de las excretas, sino las proteínas séricas que se encuentran en ellas procedentes de sangrado gastrointestinal que es frecuente en éstos animales. Otro mecanismo que se ha propuesto para explicar la llegada del antígeno de las palomas a sus cuidadores, es el contacto boca-pico, ya que esas personas se colocan en la boca el alimento y de ahí lo toman las aves; en éste caso la proteína podría estar en la saliva, en la sangre o en el polvo de descamación de la piel del pájaro (3,12,21,42) *Thermoactinomyces sacchari* también se ha descrito frecuentemente ya que se asocia a la bagazosis, o sea la neumonitis que se presenta en los trabajadores de la caña y los subproductos de la misma así como otros productos que contienen celulosa. (3) Otras formas menos frecuentes son la enfermedad de los tomadores de sauna relacionada con las especies *Aurebasidium* y el pulmón de los trabajadores del polvo de la pituitaria causado por proteínas porcina y bovina. Son muchas más las formas que siguen en estudio y la lista se incrementa cada día. (43,44).

III. Epidemiología.

Poco se conoce realmente en relación a la incidencia y la prevalencia de esta enfermedad sobretodo por el subregistro; además un gran número de éstos casos son detectados cuando ya se desarrolló la fibrosis pulmonar avanzada irreversible y es difícil establecer la relación entre el agente causal y el proceso patológico. Ciertamente el cuadro histológico en ningún momento es específico para cada una de éstas neumonitis, pero en las etapas iniciales es factible primeramente establecer el diagnóstico histológico de alveolitis alérgica extrínseca y plantear la relación entre dichas alteraciones y el contacto con el antígeno; además es posible detectar precipitinas específicas. Ninguno de éstos elementos diagnósticos tiene validez definitiva en la etapas tardías, es decir, la probabilidad de asociación adquiere valores muy bajos. Así por ejemplo, en 1972, el "Task Force Report on Lung Disease" menciona que el 15% de todos los casos estudiados por los médicos especialistas del tórax correspondieron a enfermedad pulmonar difusa intersticial y de éstos solo en el 35% se estableció la causa. El porcentaje restante se calificó como de origen desconocido. (2).

En México existen informes publicados de casos de al--

TABLA 3

ENFERMEDADES INTERSTICIALES PULMONARES DE CAUSA CONOCIDA
ALVEOLITIS ALERGICA EXTRINSECA 6
NEUMONITIS POR HIPERSENSIBILIDAD

- Pulmón del granjero (*Microsporia faeni*, *Thermoactinomyces vulgaris*, *Aspergillus fumigatus*, *Thermoactinomyces candidus*).
 Bagazosis (*Thermoactinomyces sacchari*)
 Pulmón de los trabajadores de los champiñones (*M. faeni*, *T. vulgaris*, *T. candidus*).
 Pulmón del humidificador ó pulmón del aire acondicionado (*T. vulgaris*, *T. candidus*, bacterias termotolerantes, protozoarios, especies *Penicillium*, *Naegleria gruberi*).
 Pulmón del rayador de la corteza del maple (*Cryptostoma corticalli*).
 Pulmón del trabajador del queso (*Aspergillus clavatus*, *Penicillium caseii*).
 Pulmón de los trabajadores de la malta (*A. clavatus*, *A. fumigatus*).
 Abetosis (*Aureobasidium pullulans*, especies *Graphium*).
 Pulmón de los rayadores del pimientón (*Mucor stolonifer*)
 Enfermedad del gorgojo del trigo (*Silophilus granarius*).
 Suberosis (*Penicillium frequentans*)
 Enfermedad del cuidador de palomas, enfermedad de los aficionados a los periquitos australianos. (proteínas aviarias).
 Enfermedad del cuidador de pollos (plumas y suero de pollos).
 Pulmón de los aspiradores de la pituitaria (proteínas porcinas y bovinas).
 Enfermedad de los cuidadores de pavos (suero de pavo).
 Fiebre del pato (plumas de pato)
 Enfermedad de los trabajadores de la pulpa de la madera, (especies *Alternaria*).
 Enfermedad de los tomadores de sauna (especies *Aureobasidium*)
 Pulmón de los trabajadores del detergente (*Bacillus subtilis*)
 Licoperdonosis (*Lycoperdon bovista*)
 Enfermedad de los manipuladores de roedores (suero, orina).
 Enfermedad de las raíces secas (*Merulius lacrymans*)
 Pulmón de los trabajadores del café (?)
 Pulmón del peletero (?)
 Pulmón de Nueva Guinea, enfermedad del techumbre de paja [*Sarcrogonospora irridis*]
 Enfermedad "tipo verano" (*Cryptococcus neoformans*)
 Especies *Cephalosporium*
Streptomyces albus
Bacillus subtilis.
 Enfermedad cóptica (antígenos de las envolturas de las momias).

Fuente: Crystal et al. Am. J. Med. Vol.70

veolitis alérgica extrínseca; los primeros señalados por Morales (6), González y García Procel (7), Stanislawski (17), Muñoz Bojalil (12) y Mendoza (8). Las formas más frecuentes-descritas en nuestro medio son las del tipo de los cuidadores de palomas y la bagozosis (11). La incidencia y la prevalencia en la población general se desconoce. A través de publicaciones en el extranjero se sabe que en grupos de población es puesta como los aficionados a la cría de periquitos australia nos en la Gran Bretaña el 7.5% desarrolla la enfermedad --- (13,57), y la frecuencia puede ser tan alta como 21% para el grupo estudiado en Salt Lake, Utah. (49)

IV.- Cuadro Clínico.

En ésta sección se describe primero el cuadro clínico-incluyendo los datos del interrogatorio y la exploración física del paciente con AAE en la fase aguda de las etapas inicia les; es decir que hace énfasis en los aspectos caracteristi--cos del nadeamiento como puede ser visto por el médico general. A continuación se presenta el cuadro del enfermo en etapas avanzadas, incluyendo el cuadro clínico de la insufi---ciencia cardíaca, con énfasis en los datos radiológicos, los métodos diagnósticos, específicos para los problemas inmunoló--gicos y los métodos invasivos encaminados a establecer el --diagnóstico histológico.

Fase aguda de las etapas iniciales.-

Se recibe un paciente "joven" con edad comprendida habitualmente entre 4 a 40 años, quien se queja de disnea de --evolución progresiva generalmente de 4 a 8 horas; la intensidad con frecuencia es de medianos esfuerzos pero puede llegar a pequeños esfuerzos, e incluso ortopnea. En un interrogatorio cuidadoso puede detectarse que el paciente había tenido molestias previas de intensidad leve y corta duración por lo que no les concedió importancia. Espontáneamente el paciente no relaciona sus molestias con alguna causa determinada, aún cuando sí lo refieren en especial los trabajadores del bagazo de caña, en quienes incluso suele darse el caso de simulación. Se asocia con tos por accesos, seca, disneizante, no hemetizante. Se acompaña de síntomas generales como malestar general: astenis, adinamia, escalofríos y febrícula. Generalmen--te tiende a disminuir y desaparecer espontáneamente.

Otro cuadro clínico se caracteriza por la presencia de rinitis aguda o forma nasal asociada al cuadro de disnea. --(16).

Con éstos datos el médico procede a efectuar un inte--rogatorio de los antecedentes del paciente, dirigido en forma específica a detectar la exposición a los diferentes anti--genos, tomando como referencia la lista de la tabla (3), y --con énfasis en aquellos polvos con los cuales exista mayor --

probabilidad de contacto dado el ambiente de vida y de trabajo del paciente. Asimismo deberá ampliar todo el interrogatorio con el propósito de investigar la posibilidad de que se trate de alguna de las enfermedades intersticiales difusas -- que se han descrito. (Tablas 1 y 2).

De acuerdo con los datos encontrados orientará la exploración física y efectuará las maniobras específicas acordes con los hallazgos que requiera ratificar de acuerdo con el diagnóstico planteado.

En la entrevista inicial es factible que no se identifique la fuente del antígeno, pero el médico acucioso deberá reinterrogar al paciente una vez que otros estudios apoyen el diagnóstico de AAE. Hay que tomar en cuenta que en muchos casos hay un período relativamente largo de contacto paciente-antígeno que cursan asintomático (64). Mediante la inspección general en la mayoría de los casos de AAE se observa que el paciente ambulatorio está angustiado y tiene buen estado general. En las mucosas y demás sitios adecuados se aprecia cianosis de intensidad variable. En el cuello hay contracción de los músculos accesorios de la respiración y tiros su praclaviculares y no hay otros datos. En el tórax se aprecia una forma que tiende a ser cilíndrica, con movilidad disminuida. A la percusión hay hiperclaridad y a la auscultación se perciben escasos estertores y sibilancias de predominio basal. Es necesario notar que el cuadro clínico de la fase aguda y el de la evolución crónica no se han descrito con precisión. (7) (41) (4).

Cuadro clínico de la etapa avanzada.

Entre el cuadro clínico de la fase aguda de evolución-corta y el de la etapa avanzada, existe una gran variedad de cuadros caracterizados por diferente intensidad de los síntomas. Además es necesario aceptar que la diferencia entre ambos cuadros no se puede establecer con base en el tiempo de evolución de los síntomas que refiere el paciente. Se plantea la posibilidad de basar tal diferencia en la reversibilidad de los síntomas y signos de manera que los irreversibles correspondan a los casos con fibrosis y lesiones que traduzcan una evolución prolongada. Es muy importante sin embargo tomar en cuenta que en algunos casos agudos, la evolución es progresiva fatal hacia la fibrosis. Es decir, en algunos casos agudos las lesiones no son reversibles. Desde luego que la precisión del diagnóstico del estadio evolutivo sale de los ámbitos de la clínica y debe establecerse con métodos histológicos directos (28) o indirectos (24-27).

El enfermo, puede deambular pero con frecuencia tiene-

una incapacidad respiratoria que se lo impide; presenta disnea de larga evolución cuya duración con frecuencia no se puede precisar. La tos, es productiva con esputo purulento debido a que no es raro que existan infecciones agregadas. Los síntomas generales además de los de la infección son los de la insuficiencia cardíaca asociada.

El interrogatorio preferente al contacto del enfermo con el antígeno deberá efectuarse con mayor acuosidad que en la fase aguda; es necesario aceptar que a pesar de efectuar el estudio con una técnica excelente, la certidumbre de identificar el antígeno disminuye a medida que aumenta el tiempo de evolución. Por otra parte individuo ha tenido la posibilidad de estar expuesto a otro tipo de polvos, de recibir medicamentos por otras enfermedades y por ello algunas veces no se puede incluso diferenciar por éste método de que tipo de fibrosis pulmonar intersticial se trata.

La cianosis es evidente e intensa en la mayoría de los casos.

El tórax puede ser de tipo tonel o con disminución de volumen, el primero presenta síndrome de enfisema pulmonar y el segundo, síndrome de sustitución pulmonar hipertensiva aguda. En las AAE crónicas en cambio, suele observarse la cardiopatía pulmonar hipertensiva crónica con insuficiencia cardíaca durante las exacerbaciones de la neumopatía, la cual remite al corregir la exacerbación de la misma.

La intensidad del cuadro varía de modo que puede ser grave y causar rápidamente la muerte o "benigno" y el paciente puede vivir mucho tiempo en insuficiencia cardíaca. El cuadro leve puede manifestarse únicamente por ingurgitación y taquicardia; también puede ser intenso y mostrar toda la gama de signos y síntomas de la insuficiencia cardíaca congestiva crónica como son: disnea que evoluciona a la ortopnea, opresión retroesternal, síntomas abdominales relacionados con la congestión del área porta tales como dolor hepático trastornos digestivos y hemorroides. Además de los ya mencionados y que corresponde a la neumopatía y a la insuficiencia respiratoria.

Los signos que aparecen son: abotamiento de la cara y el cuello, conjuntivitis congestiva (inyección de los ojos), ingurgitación yugular, choque de la punta desplazado hacia la izquierda o la línea media dependiendo del grado de la hipertrofia y la dilatación; taquicardia frecuentemente con arritmias, desdoblamiento del segundo ruido pulmonar; soplo sistólico pulmonar y soplo sistólico o sistólico y diastólico enfoco tricuspídeo, hepatomegalia blanda por congestión o dura por cirrosis; ascitis y edema de miembros inferiores.

- Datos radiológicos.

El espectro de los hallazgos radiológicos es variable y está comprendido entre dos extremos que son: la radiografía normal y la radiografía con imagen "típica" de fibrosis intersticial con con pulmonale. (51)

La radiografía normal pertenece a formas agudas de evolución corta, sin embargo los hallazgos radiológicos más frecuentes o típicos consisten en opacidades reticulonodulares de baja densidad radiológica; el retículo semeja un acentuamiento de la trama pulmonar normal y los nódulos dan a la placa el aspecto borroso que se ha denominado clásicamente como "vidrio despolvo". Estas imágenes se interpretan como que existe infiltración sin fibrosis. En los casos avanzados la imagen reticulonodular tiene densidad radiológica elevada, los nódulos con confluyen y llegan a ser macronódulos, tienen distribución homogénea en todas las áreas.

Hay algunas diferencias importantes entre la radiografía de un caso con evolución intermedia y uno con lesiones avanzadas. En la lesión intermedia el tórax óseo es normal y simétrico en tanto que en la avanzada hay retracción de los espacios intercostales que puede ser asimétrico. En la primera el mediastino es normal, no hay imágenes ganglionares y el corazón es vertical; en la avanzada puede haber deformación traqueal y cardiomegalia pero no imágenes ganglionares. En esta última la imagen diafragmática puede estar descendida, irregular con apertura concomitante de los ángulos diafragmáticos o borramiento de los mismos por alteraciones pleurales. No hay un paralelismo entre la magnitud de las alteraciones radiológicas y el tiempo de evolución de la enfermedad. (51)

VI. Estudios de laboratorio.

Se describen primero los hallazgos más comunes con los estudios de laboratorio accesibles al médico general y después los métodos y estudios especiales de los que dispone el médico especialista y los investigadores y las interpretaciones que se han dado métodos no específicos:

La biometría hemática: en la serie roja se presentan cifras normales excepto en las etapas avanzadas en las que aparece la policitemia secundaria a la insuficiencia respiratoria. El número de los glóbulos blancos presenta un aumento moderado o puede ser normal. Cuando hay leucocitosis es de neutrófilos. Es importante señalar que no hay eosinofilia ni linfocitosis. La sedimentación globular está aumentada. (41) (55).

Proteínas plasmáticas: La albúmina es normal, la mayo

ría de los autores consultados (5, 16, 41, 64) están de acuerdo en que la albúmina, la IgM, IgA, y la IgE no se alteran; algunos (42) mencionan que puedan estar ligeramente elevadas. Por otra parte hay acuerdo de que la IgG está aumentada. El aumento de la IgG en el caso de la AFE de los criadores de palomas es significativo ($p < 0.001$) cuando se comparan a los individuos expuestos con los no expuestos; también hay una diferencia significativa ($p < 0.01$) en la concentración de IgG entre los individuos expuestos pero que son asintomáticos con respecto a los que han desarrollado la enfermedad. (16)

La relación entre la evolución del cuadro clínico y la concentración de las proteínas séricas no se encuentran definida como lo ha sido para la fibrosis intersticial idiopática (27).

La proteína C reactiva puede estar aumentada y el factor reumatoide puede hacerse positivo en forma transitoria.

Los estudios de laboratorio general deberán orientar el diagnóstico diferencial, su utilidad mayor no es el afirmar el diagnóstico de AAE sino para descartar otros padecimientos relativamente frecuentes en México y que son compatibles con el cuadro clínico y radiológico. Entre ellos podrían citarse la tuberculosis pulmonar tipo miliar, la eosinofilia pulmonar, las neumonitis causadas por la fase pulmonar de las diversas parasitosis intestinales.

Estudios específicos para problemas inmunológicos:

Una de las metas fundamentales en los casos en los que se investiga un problema inmunológico es el detectar la presencia de los anticuerpos; por ello es necesario contar con el antígeno adecuado, lo cual se puede intentar cuando existe un agente relacionado con el proceso de AAE. En la tabla 3 se observan diversos ejemplos de neumonitis y de los elementos que funcionan como antígenos; puede apreciarse sin embargo que en diversas formas como la AAE del aire acondicionado, la de los tomadores de sauna y la AAE cóptica no se han identificado agentes específicos.

Por otra parte en algunos casos como en la AAF de los criadores de palomas y pericos hay diferentes proteínas antigénicas que inducen la formación de precipitinas. Para este caso el antígeno producido con las proteínas del suero de las palomas es muy sensible y capaz de discriminar con una exactitud del 99.9% ($p < 0.001$) a las personas expuestas al antígeno de las que no han estado expuestas; sin embargo no permite diferenciar a las personas expuestas al antígeno y las que han desarrollado la enfermedad de aquellas en que la respuesta inmunológica no se acompaña de enfermedad (16, 41).

El antígeno preparado con las excretas de las palomas induce la aparición de precipitinas y también ayuda a diferenciar a los individuos expuestos de los no expuestos -----

pero no a las personas con enfermedad pulmonar de los que no la tienen. El antígeno preparado con proteínas de las plumas y del polvo de descamación de las palomas presenta diferencias tanto en su sensibilidad como en su capacidad de discriminación, es decir, el antígeno que produce precipitinas no puede considerarse "un buen antígeno".

Las hemoaglutininas que se producen en los criadores de palomas se modifican en forma paralela con las precipitinas y tienen las mismas limitaciones ya señaladas. (16)

En general los reactivos para investigar las reacciones antígeno-anticuerpo en la AAE tienen dos grandes problemas genéricos, si se hacen extractos crudos con gran cantidad de partículas potencialmente antígenicas se tiene un reactivo con elevada sensibilidad pero con baja especificidad. Si por el contrario se aísla y purifica una fracción proteica, el antígeno aumenta su especificidad pero pierde su sensibilidad requiriéndose concentraciones en proporción de hasta 1:1. -- (20) (21) (22) (23).

Por otra parte la pérdida de la capacidad para reaccionar ante el antígeno demostrado por ausencia de precipitinas en pacientes que previamente fueron positivos y que después de haberse alojado de la fuente de exposición por 2 ó más años debe tenerse en cuenta tanto para el diagnóstico como seguimiento de un caso. (39, 46, 54).

Las linfoquinas tales como MIF y el factor blastogénico están aumentadas en los criadores de palomas que tienen síndromas de enfermedad pulmonar; esto se ha interpretado como una prueba de que en la AAE existe una respuesta tipo IV. (1, 54).

La concentración del complemento en el plasma se encuentra normal lo cual es importante para diferenciar la AAE en etapas avanzadas de la Fibrosis intersticial difusa idiopática en la cual se ha observado aumento de la concentración de la fracción C3. (27,55).

Hay un cambio con aumento de los linfocitos T en relación a los B, hecho de gran importancia para explicar la patogenia del padecimiento y especialmente la reacción inmunológica tipo III propuesta por varios autores. (1) Es de interés notar que la diferenciación de este tipo de células se hace con base en procedimientos inmunológicos como son la inducción de formación de rosetas y que no hay diferencia morfológica entre ambos tipos de linfocitos. (26).

Pruebas cutáneas:

Estos estudios se hacen habitualmente en todas las per

sonas en quienes se sospecha una enfermedad de tipo inmunológico, del aparato respiratorio o de otros aparatos. Para el caso de las AAE se han efectuado en muy pocas series estudiadas. Esto posiblemente se debe a las dificultades intrínsecas para preparar antígenos de Actinomicetos que tengan la capacidad para inducir reacciones cutáneas (1,20).

Sin embargo otros antígenos como las proteínas del suero de palomas han sido capaces de inducir reacción inmediata con edema y enrojecimiento y otras reacciones de tipo III o de tipo Arthus tardía que se presenta de 4 a 8 Hrs. después de la aplicación del antígeno. Con frecuencia las reacciones cutáneas producen respuestas múltiples inespecíficas tipo I. En el caso de AAE las pruebas positivas de tipo I se presentan en todos los individuos expuestos al antígeno, pero la reacción tipo Arthus solo se presenta en los que tienen síntomas (16).

Cuando se producen dos tipos de reacciones, tienen mucho valor porque las respuestas inespecíficas no se dan en esta forma y porque este hallazgo apoya la hipótesis (1,52,55,56) en el sentido de que en la AAE la respuesta pulmonar no es de un tipo específico sino que en el curso de su evolución muestra elementos citológicos e histológicos claros de los tipos de reacción de hipersensibilidad tipo I, III y IV.

VII.- Rastreo con Galio-67.

El Galio-67 es un radionucleótido producido por ciclotrón, con una vida media de 78 Hrs., se administra por vía intravenosa a razón de 50 M Ci/Kg de peso corporal y el rastreo puede llevarse a cabo en 48 a 72 Hrs., posteriores con un aparato de rastreo nuclear. (2)

El Galio-67 no se localiza en el tejido pulmonar normal, la localización se observa en sitios de inflamación aguda y crónica y parece depender de la masa leucocitaria capaz de capturar Galio-67. Por sí mismo el Ga-67 no es diagnóstico de una enfermedad en particular, pero se ha utilizado para valorar la alveolitis de muchas enfermedades intersticiales pulmonares, y es de gran valor diagnóstico y pronóstico en la alveolitis alérgica extrínseca.

Dado que la interpretación de los rastreos con Ga-67 son cualitativos y no es posible la valoración cuantitativa del grado de alveolitis, se ha ideado una medida semicuantitativa para minimizar los efectos de morfología del cuerpo, técnica y subjetividad de interpretación. Esta medida se llama Índice de Ga-67. (50) Consiste en la sumación de valores, uno de cada región de la imagen pulmonar posterior que muestra aumento de captación del radionucleótido. Cada valor es computado del producto del porcentaje pulmonar regional en re

lación con el total del pulmón (%), la intensidad regional- (Iw), y la textura (tipo de imagen pulmonar: en parches u - homogénea) (Tw),

Índice de Ga-67: $(\%) \times (Iw) \times (Tw)$.

La cifra de 50 ha sido tomada como límite entre Ga-67 normal y anormal. Un resultado superior a 50 se relaciona más con el grado de celularidad alveolar (0.005) y con el grado de celularidad intersticial (p 0.05) cuando se compara con los estudios morfológicos de biopsia pulmonar. (50).

Aún cuando el Ga-67 no es un método diagnóstico específico de la AAF, puede ser usado como un excelente indicador de la respuesta a la terapéutica ya que la biopsia pulmonar no puede ser repetida en la mayoría de los casos además de los riesgos que representa. Cuando en el seguimiento del caso se asocian Ga-67 con lavado bronquioalveolar, la correlación con el grado de alveolitis es más alta. (2)

VIII.- PRUEBAS FUNCIONALES RESPIRATORIAS.

Los hallazgos clásicos en los padecimientos intersticiales pulmonares son la reducción de los volúmenes pulmonares (capacidad vital, capacidad pulmonar total,) reducción en la capacidad de difusión del monóxido de Carbono, e hipoxemia que empeora con el ejercicio; habitualmente los flujos pulmonares son normales. (2), pero algunos pacientes muestran obstrucción bronquial temprana como parte del espectro clínico, tal como lo demuestran las pruebas de provocación. (40,12).

El grado de alteración fisiopatológica encontrada en la alveolitis alérgica extrínseca es variable y dependerá de la intensidad y cronicidad de exposición al antígeno y la susceptibilidad individual.

Quando se analizan los resultados de las pruebas de función respiratoria en el paciente con alveolitis alérgica extrínseca, debe también tomarse en cuenta la presencia de infección, insuficiencia cardíaca congestiva secundaria y hábito tabáquico, ya que ésto dará considerable variación en la respuesta de cada paciente.

Clásicamente se ha señalado que el dato fisiopatológico prominente de la alveolitis alérgica extrínseca son los trastornos en el intercambio gaseoso y la restricción pulmonar. (2).

La correlación entre el grado de reducción de la capacidad vital y la presencia de inflamación en las biopsias pulmonares, más que la presencia de fibrosis, es significativa (40). Esto también lo sugiere el hecho de la reversibilidad en las alteraciones en la Capacidad vital con el tratamiento esteroideo. (8).

La caída de la PaO₂ de reposo a ejercicio, a pesar de ser un hallazgo frecuente, no ha demostrado correlación con el grado de alteración inflamatoria intersticial. (2).

La hipoxemia parece ser un factor determinante en la producción de hipertensión arterial pulmonar temprana y para el caso de los residentes de la Cd. de México la elevada altitud sobre el nivel del mar viene a aumentar el grado de hipertensión. (8).

En resumen, las pruebas de función respiratoria son de utilidad para apoyar el diagnóstico, pero no son específicas de la alveolitis alérgica extrínseca, y pueden ser utilizadas para valorar de manera general el grado de mejoría al tratamiento esteroideo.

IX.- PRUEBAS DE RETO BRONQUIAL.

Las pruebas de reto bronquial son de gran ayuda para el diagnóstico de la AAE y de otros padecimientos inmunológicos pero deberán hacerse en un ámbito en el que se cuenten con todas las facilidades para tratar las respuestas inmunes intensas tipo I o tipo III que pueden llegar a producir edema pulmonar, necrosis con hemorragia intensa broncoespasmo severo con paro cardíaco tipo vagal (26,41,55).

La respuesta que se obtiene o que se espera producir es el broncoespasmo con aumento de la resistencia de las vías aéreas lo cual se traduce en cambios del flujo aéreo -- con disminución del volumen de la capacidad vital cronometrada especialmente del primer segundo, disminución del flujo espiratorio máximo y disminución de la distensibilidad dinámica y muchas veces aumento del volumen residual. Recientemente se observan otras seis medidas que pueden indicar una respuesta tardía al reto bronquial como son: Aumento de la temperatura corporal (más de 37.3°C), neutrófilos circulantes ($\geq +2500/\text{mm}^3$), ventilación-minuto en ejercicio ($\geq +15\%$), Frecuencia respiratoria en ejercicio ($\geq +25\%$), decremento de los linfocitos circulantes ($\geq - 500/\text{mm}^3$ con linfopenia) y -- decremento de la CV ($\geq - 15\%$). (58-63).

Todas éstas reacciones se obtienen cuando el agente -- que las induce es el antígeno responsable de la respuesta inmune.

Cuando el mecanismo mediado es una reacción tipo I la respuesta es inmediata, y varía en grados desde un broncoespasmo subclínico que solo se establece mediante pruebas de función pulmonar, una crisis de espasmo manifestada como "ataque de asma", o el cuadro clínico, mortal en un gran número de casos y que se denomina "choque anafiláctico". (59).

Cuando la respuesta que se presenta tiene un mecanismo mediador tipo III, aparece de 4 a 8 hrs. después de administrar el antígeno. También esta reacción varía en su intensidad desde un aumento de la resistencia de las vías aéreas -- con edema de la mucosa, hasta una reacción pulmonar tipo Arthus con salida de líquido al espacio alveolar, nerosis tisular y hemorragia. (26).

Estos hechos constituyen la razón para que se considere indispensable hospitalizar al paciente por lo menos 24 -- hrs posteriores para hacer una observación cuidadosa. Por éstos peligros en algunos centros hospitalarios no se utilizan en clínicas las pruebas de reto.

Otra modalidad de la prueba de reto es la llamada "natural". Se utiliza en sujetos en quienes se sospecha un padecimiento alérgico, nasal, pulmonar o de otro tipo, inducido por un antígeno presente en el sitio de trabajo. Consiste en hacer un estudio clínico y de la función pulmonar, especialmente la resistencia de las vías aéreas después de un período en el que el enfermo ha permanecido lejos del sitio -- donde está el antígeno, habitualmente el lunes. Después de éste estudio inicial el enfermo acude a su trabajo en donde estará durante algunas horas, expuesto al supuesto antígeno en la forma y con las dosis "habituales". Después se pepiten las PFR y el estudio clínico, los cuales se comparan con el primero.

Dados los diferentes tipos de antígenos, se considera fundamental que no se modifiquen ninguna de las condiciones habituales del sitio de trabajo, y se haga énfasis en esto -- por lo que se ha descrito en relación al pulmón del aire -- acondicionado o del humidificador. Si se expusiera al paciente a los polvos del sitio de trabajo pero no funciona el aire acondicionado se obtendría una prueba negativa falsa, en el sentido que señalaría que el antígeno no está en el sitio de trabajo.

Se considera que la prueba de reto alveolar natural -- o inducido adquiere mucho más valor cuando se asocia con lavado bronquial con lo cual su potencia y capacidad diagnóstica solo puede superarse mediante la biopsia por toracotomía.

X.- LAVADO BRONQUIALVEOLAR.

Este método nos ayuda a caracterizar y cuantificar la alveolitis de los padecimientos intersticiales ya que nos -- permite el estudio de la población celular de tipo inmune e inflamatoria y las proteínas relacionadas, obtenidas a través de lavados del tracto respiratorio inferior por medio -- del broncoscopio de fibra óptica.

La validez del procedimiento reside en el concepto de que las células y proteínas derivadas de la superficie del -- epitelio alveolar son similares en tipo, proporción y función a los componentes efectores que se encuentran en el intersticio alveolar. (2)

La técnica del lavado bronquioalveolar se realiza como una broncoscopia con broncoscopio de fibra óptica de manera convencional, al paciente previamente premedicado con -- atropina 0.5 mg IM y diazepam 5 a 10 mgs. y con anestesia local en orofaringe. Una vez que se ha introducido el fibro -- broncoscopio hasta la tráquea, se localiza un segmento bronquial de tercera a cuarta generación, y generalmente se prefiere el lóbulo medio o la lingula, ya que por su posición -- anatómica favorecen la recuperación del líquido en un paciente en posición supina. Si existe tos puede administrarse lidocaina adicional en la tráquea. Una vez que se elige el -- subsegmento se "encuñan" al fibrobroncoscopio, y esto permite una mejor recuperación del líquido de lavado bronquioalveolar.

Generalmente se utilizan desde 100 a 300 cc de solución salina isotónica, empleando cada vez porciones de 50 cc en la mayor parte de los casos la recuperación es del 39 al 75% del total del líquido instilado. (25,65).

Las complicaciones del lavado bronquioalveolar son --

raras y consisten generalmente de reacción febril leve tansitoria, broncoespasmo y aún mas raramente, sangrado por inserción traumática del fibrobroncoscopio. (65). Deben tenerse en cuenta las contraindicaciones formales y relativas de la broncoscopia flexible convencional; por otro parte, deberán descartarse de éste método los pacientes con enfermedad inflamatoria de la vía aérea, ya que ésto dificultará el análisis de las células y proteínas recuperadas que se consideran provienen del alvéolo. (2). Se sugiere no realizar el estudio a pacientes con VEF-1 menor de 0.8 lts.

A causa de que el líquido recuperado contiene cantidades variables de líquido epitelial, células y solución isotónica; los resultados se manejan en términos cualitativos y no cuantitativos. p.e.: porcentaje de neutrófilos, porcentaje de linfocitos, y para el caso de las proteínas se expresan en relación a la albúmina. De este modo se han establecido comparaciones entre diferentes grupos de padecimientos, controles fumadores y no fumadores.

Calvanico, Fink y Keller (65), resumen lo siguiente en relación al lavado bronquioalveolar en la alveolitis alérgica extrínseca:

1.- "Los macrófagos alveolares representan el principal componente celular del lavado bronquioalveolar normal.

2.- El tabaquismo o los padecimientos intersticiales-pulmonares incrementan el número total de células recuperadas por lavado B-A.

3.- En la AAE aguda, la población se incrementa principalmente a base de linfocitos, que pueden llegar a representar hasta 90% del total de células; el resto lo constituyen los macrófagos alveolares, un pequeño número de polimorfonucleares y eosinófilos. En la AAE crónica, la linfocitosis no es tan marcada.

4.- El incremento de linfocitos está dado por linfocitos T en relación a los B, en proporciones hasta de 15/1.- Esto apoya un mecanismo inmune celular en la patogénesis.

5.- Existe incremento en el contenido de proteína del líquido de lavado B-A, y este parece ser dependiente de la IgG. Una pequeña cantidad parece estar relacionada con anticuerpos precipitantes hacia el agente etiológico."

El lavado bronquioalveolar ha demostrado ser un procedimiento útil, de bajo riesgo para el paciente y que puede ser repetido, por lo tanto, de gran utilidad en el seguimiento de casos y aumenta su sensibilidad al asociarse con otros

métodos como Rastreo con Galio-67 ó la biopsia pulmonar transbronquial (25,45,50), pero debiera recordarse que no establece o descarta el diagnóstico con certeza.

XI. HLA.

La hipótesis de que existe una susceptibilidad del huésped mediada genéticamente se apoya primeramente en la observación de que solo una minoría de la población expuesta al antígeno desarrolla la enfermedad. Sobre esto existe amplia controversia ya que algunos estudios apoyan la relación del sistema HLA (1,34, 65) y otros han descartado dicha relación (33). La utilidad clínica deberá valorarse a la luz de un mayor número de estudios y que demuestren dicha relación además los resultados deberán ser analizados de acuerdo al tipo racial estudiado, ya que como sabemos existe una amplia variación en la caracterización antigénica.

XIII. BIOPSIA PULMONAR.

A continuación se describen someramente los tres métodos invasivos encaminados a establecer el diagnóstico de AAE, como son la biopsia pulmonar transbronquial, la biopsia por toracoscopia y por último la biopsia a cielo abierto. Todos estos métodos deben ser realizados por un especialista entrenado y con experiencia en un centro hospitalario que cuente con los recursos para tratar cualquier complicación o incidente en el curso del procedimiento.

La selección de cada paciente para cualquiera de estos estudios debe ser cuidadosa debiendo tenerse en cuenta las contraindicaciones formales de cada uno de los procedimientos. El paciente contará con una batería de estudios previos sobretodo encaminados a descartar tendencia hemorrágica, y la valoración de la función pulmonar y cardíaca.

a).- La biopsia pulmonar transbronquial es un método que a pesar de la controversia que ha suscitado, ha demostrado ser útil en el diagnóstico de padecimientos intersticiales difusos del pulmón.

Inicialmente la técnica fue descrita utilizando el broncoscopio rígido y actualmente el uso del fibrobroncoscopio flexible se ha extendido y desplazado al primero.

Existen diversas variaciones en la técnica desde el tipo de broncoscopio empleado, uso de intubación endotraqueal previa, hasta la utilización o no de soluciones con epinefrina antes de la toma de la biopsia. Todo esto mas Bien de-

pende de la experiencia del endoscopista y de sus resultados.

La técnica descrita por Zavala (61), se lleva a cabo con el paciente premedicado, bajo anestesia local e intubado y se realiza en una sala que cuenta con fluoroscopio. Una vez que la punta del fibrobroncoscopio flexible se ha "encuñado" en el segmento bronquial deseado se instilan de 2 a 3 cm de solución con epinefrina al 1:20 000 antes de la toma de biopsia, tanto para disminuir el riesgo de sangrado como para producir broncodilatación. Posteriormente se pasa la pinza de biopsia a través del canal de FBC y bajo control fluoroscópico se avanza hasta 1 a 2 cm., de la pleura, donde se procede a abrir la pinza y avanzarla muy poco cuando el paciente está en inspiración y la toma debe hacerse con el paciente en espiración. Se mantiene succión constante y observación manteniendo la punta del FBC "encuñada" y puede aplicarse nuevamente solución con epinefrina.

Se sugiere tomar de 3 a 9 biopsias en diferentes sitios del pulmón. Generalmente el tamaño de las biopsias obtenidas van de 1 a 3 mm, por lo que una sola muestra probablemente no aclare el diagnóstico. El manejo de dicha muestra es muy importante, precisamente porque su tamaño dificulta su estudio, se sugiere pasarla inmediatamente a un recipiente de vidrio y agregar unas gotas de plasma humano fresco congelado y tromboplastina tisular para formar un coágulo alrededor de la muestra y enviarla rápidamente a análisis.

El principal rechazo que han tenido la técnica es que no se puede tener la seguridad de obtener una muestra representativa del patrón que predomina en el resto del pulmón, ya que por el tamaño de la muestra es posible que esta corresponda a un sitio libre de lesión aun cuando alrededor de este sitio existan numerosos granulomas o sitios de fibrosis. (25). La certeza diagnóstica del método varía de centro a centro y va del orden del 62 al 79%, por lo cual muchos apoyan el uso del mismo.

b).- Biopsia pulmonar obtenida por toracoscopia.

El uso de la toracoscopia para el diagnóstico de enfermedades pleurales esta ampliamente extendida desde 1910, sin embargo hasta recientemente este método se comenzo a utilizar en el diagnóstico de las enfermedades intersticiales pulmonares difusas o de lesiones parenquimatosas pulmonares de tipo tumoral (15) (Morales y colaboradores, aún no publicado). El procedimiento se realiza en quirófano con todas las medidas de asepsia y antisepsia convencionales, y con el paciente en decúbito dorsal, se realiza insición de 2 a 3 cm habitualmente en 5o. espacio intercostal y línea axilar anterior, disecciondo hasta pleura y despues de haber realizado el

neumotórax artificial se introduce el toracoscopio de fibra-
 óptica habiendo previamente colocado el introductor. Este mé-
 todo permite valorar adecuadamente la superficie pleural y --
 aún seleccionar el area el sitio mas adecuado para la biop--
 sia. Esta se realiza bajo visión directa con la pinza del-
 propio aparato. En caso de sangrado puede ser utilizado el --
 electrocauterio a través del mismo toracoscopio o infiltra-
 cion con epinefrina en solución. Una vez que se ha tomado la
 muestra se deja colocada sonda de pleurotomía conectada a --
 sello de agua y a succión continua por la que generalmente --
 se observará fuga de aire por espacio de 24 a 48 hrs.

El riesgo de este procedimiento evidentemente es ma--
 yor sobretodo con relación a sangrado, sin embargo, los re--
 sultados aun no publicados de Morales y cols., demuestran un-
 porcentaje muy bajo de complicaciones y ningun caso de muer-
 te. Las muestras obtenidas son mucho mayores, ya que van del
 orden de 5 mm a 15 mm., y la certeza diagnóstica es superior
 al 98%.

El método en manos experimentadas promete gran ayuda-
 en el diagnóstico de los padecimientos intersticiales pulmo-
 nares y evita la toracotomía. Además es bien tolerado por la
 mayoría de los pacientes y permite mejor estudio del proble-
 ma que la biopsia transbronquial pulmonar.

c.- Biopsia pulmonar a cielo abierto.-

Los adelantos en las técnicas anestésicas y quirúr-
 gicas y el uso de salas especializadas en cuidados posoperato-
 rios permiten actualmente al cirujano brindar mayor seguri-
 dad al paciente que requiere de la toracotomía para la toma-
 de biopsia pulmonar.

Para el caso específico de los padecimientos pulmona-
 res intersticiales difusos del pulmón la biopsia pulmonar ge-
 neralmente se realiza por medio de una toracotomía pequeña, --
 habitualmente submamaria. Como norma, se extirpa menos teji-
 do pulmonar que con una resección segmentaria y la interven-
 ción es mas simple, segura y rápida que ésta. Solo en algu-
 nos casos como son los pacientes muy obesos se requiere rea-
 lizar la toracotomía posterolateral y aún mas rara vez es ne-
 cesario realizar la resección de algun arco costal. La técni-
 ca elejida, por supuesto, se hará en base a la experiencia --
 del cirujano y de las características específicas de cada pa-
 ciente.

La toracotomía es el método preferido por muchos in-
 vestigadores ya que permite obtener muestras pulmonares ade-
 cuadas y representativas del padecimiento. Generalmente el --
 diagnóstico se establece o los hallazgos apoyan el diagnosti-

co clínico en el 100% de los casos.

Dentro de las complicaciones referidas se señala la hemorragia que generalmente puede ser tratada a tiempo, y su frecuencia es baja. La fuga aérea a través de la sonda de drenaje a un frasco sello generalmente es pequeña y se resuelve en pocas horas del posoperatorio. Los cuidados posoperatorios deberán ser extremos como en cualquier otra cirugía mayor. Si el caso lo requiere, incluso puede valorarse el uso de profilaxis de la trombosis venosa profunda con heparina subcutánea.

Aún cuando continúa siendo el método que brinda mayor certeza diagnóstica, no está exento de riesgo por lo que debe valorarse la utilidad en el tratamiento de cada paciente en particular, ya que en muchos casos la fibrosis está tan avanzada y puede ser evidente por otros métodos que no se justifica más que para propósitos de investigación.

Patología.

Los hallazgos histológicos de la enfermedad van a depender de manera general de la intensidad de la exposición al antígeno y del estadio de la enfermedad en el momento de la biopsia. Los aspectos histopatológicos más constantes de la AAE son inflamación alveolar e intersticial acompañada de una respuesta granulomatosa. Se reporta que los granulomas pulmonares pueden ser observados hasta en un 70% de los casos. (55). Puede observarse la presencia de yemas intraalveolares y fibrosis intersticial. Las células que infiltran las paredes alveolares son principalmente linfocitos. Ocasionalmente estos linfocitos presentan irregularidades en los contornos de las membranas nucleares que semejan a las células de Sézary. (28) Los macrófagos alveolares presentan una apariencia espumosa. (28,6).

Los granulomas son diferentes a los granulomas encontrados en la sarcoidosis por muchos aspectos: son más pequeños, con mayor desarreglo, pobremente limitados y generalmente más localizados en el tejido alveolar que en la vecindad de los bronquiolos o los vasos. Además tienen mayor contenido de linfocitos. Las yemas intraalveolares también se observan en cerca de dos tercios de los pacientes (28), y están compuestas principalmente por fibroblastos, miofibroblastos y macrófagos dentro de un tejido conectivo rico en un material proteoglicano. Estas yemas parecen desarrollarse por un proceso de disrupción de la cubierta epitelial superficial, debida a la alveolitis, seguida por una exudación y una migración intraalveolar subsecuente del tejido conectivo interactuando con los macrófagos. (28).

Los estudios de inmunofluorescencia no han permitido aclarar los mecanismos involucrados en la patogénesis de esta enfermedad. Aún cuando debería esperarse la presencia de complejos inmunes en el parénquima pulmonar como sucede en las lesiones vasculíticas típicas de este tipo de daño tisular, generalmente no se encuentran. (1,53,55,65). La razón de esto probablemente sea el tiempo que pasa desde la exposición al antígeno hasta que se realiza la biopsia pulmonar. Los estudios en modelos animales de enfermedad de complejos inmunes demuestran que el antígeno, inmunoglobulina y los depósitos de complemento pueden ser detectados solamente si las lesiones son estudiadas antes de la infiltración fagocítica extensa. (55),31). A medida que pasa el tiempo, las lesiones granulomatosas pueden persistir o desaparecer y la fibrosis intersticial pulmonar se desarrolla en la medida que toman lugar los macrófagos alveolares. Aún no se conocen con certeza los mecanismos patogénicos que expliquen la respuesta rápidamente progresiva de ciertos pacientes con alveolitis alérgica extrínseca hacia la fibrosis pulmonar.

Clásicamente se había considerado a esta enfermedad relacionada con la hipersensibilidad de tipo III o complejos inmunes, sin embargo existen evidencias fuertes que apoyan el papel del tipo IV y probablemente en etapas iniciales se requiera de la intervención de la hipersensibilidad inmediata o tipo I. Los estudios para aclarar la patogénesis de esta enfermedad continúan y por lo pronto contamos con hipótesis como la de Salvaggio (1), en el sentido de relacionar los eventos en forma de cadena y a la vez interrelacionados, implicando que probablemente los mecanismos inmunopatogénicos del pulmón en el caso de la AAE, no corresponden a los tipos clásicos de hipersensibilidad descritos por Coombs y Gell.

Tratamiento.

Un paso esencial en el tratamiento de la AAE es, por supuesto, el retiro inmediato del paciente de la fuente de antígenos. Se deben extremar las medidas de prevención en los lugares donde se utilizan los antígenos, por los que la orientación del personal médico y del propio obrero debe estar encaminada a detectar tempranamente la enfermedad en sus etapas tempranas, y evitar la progresión hacia la destrucción pulmonar. (63)

Nuestro objetivo primordial en el tratamiento farmacológico de la enfermedad debe estar encaminado a evitar la destrucción irreversible de las unidades alveolocapilares. Es por esto que se dice que el tratamiento con esteroides inicial debiera ser agresivo y ajustarse a la respuesta indi-

vidual de cada paciente (35,36). Para esto se sugiere que el seguimiento de los casos sea estrecho tanto en el aspecto -- clínico como con pruebas funcionales respiratorias, rastreocon Ga-67, lavado bronquioalveolar o biopsia pulmonar trans-bronquial.

La dosis de esteroide utilizada generalmente es de -- 1 mg por kilo de peso diariamente por 3 meses y posteriormen-- te se ajusta de acuerdo al tipo de respuesta en el paciente. La experiencia de Sandoval y Cols. (40) apoya el uso pro-- longado de los esteroides por lo menos 14 meses, para que -- la normalización de los parametros de la mecánica de la ven-- tilación y la hipoxemia ocurran.

Actualmente el uso de otros medicamentos como la aza-- tioprina han dejado de ser utilizados ya que no han demostra-- do superioridad con relación a los esteroides y son muy agre-- sivos.

También en este respecto las investigaciones deberán-- continuar de manera que pueda contarse con recursos que evi-- ten la destrucción de las unidades alveolo-capilares y la -- progresion a la fibrosis, o su regresión si esta ya se for-- mó.

MATERIAL Y METODO.

Se solicitaron 676 expedientes clínicos al archivo del Hospital de Cardiología y Neumología del Centro Médico Nacional, que comprendía los casos de Alveolitis Alérgica Extrínseca, Neumonitis por Hipersensibilidad o Fibrosis Intersticial Difusa secundaria a A.A.E., diagnosticados durante el período de Enero de 1974 a Enero de 1984. En vista de que una parte de éstos se encontraban en proceso de microfilmación, otros correspondieron al período en el que se usó el expediente ambulatorio, y otros mas no fueron localizados, el total de expedientes revisados fué de 386. De estos a su vez se excluyeron todos los casos que presentaban duda diagnóstica ya sea por la avanzado de la fibrosis o por falta de evidencias diagnósticas, de éste modo, el total seleccionado al fin fue de 80 casos. Los datos o estudiarse fueron vaciados en una hoja de tabulación previamente diseñada. (Se anexa).

RESULTADOS.

Se revisaron 80 expedientes de casos de Alveolitis Alérgica Extrínseca, 88.7% correspondieron a el tipo de los cuidadores de aves y 11.2% al tipo de la bagazosis. De los casos de bagazosis todos correspondieron al sexo masculino y la fuente de exposición fue siempre de tipo laboral en fábricas de papel o celulosa. Todos los casos del sexo femenino por su parte, correspondieron al tipo de los cuidadores de aves. (Tabla I y Gráfica I).

De los casos del sexo femenino 10% refirió tabaquismo, y en el sexo masculino la proporción fue del 80% de estos en solo una minoría se especificó la cantidad y el tiempo del hábito.

Casi el 20% de los pacientes refirió atopias, de estas la mas frecuente fue rinitis alérgica y en segundo lugar alergia a la penicilina. En ningún caso se hicieron consideraciones específicas.

ALVEOLITIS ALERGICA EXTRINSECA.

Número _____ Año de estudio _____ Nombre _____

_____ Cédula _____

Edad _____ Sexo _____ Lugar de residencia _____

Tiempo de residencia _____ Area(Urb-Rural) _____

Ocupación a) _____ Duración _____

b) _____ Duración _____

Tipo de vivienda _____

EXPOSICION TIPO Tiempo T.de Suspensión # Anim. GRADO

Palomas

Canarios

Pericos

Aves de
Corral

Varias

Bagazo de
caña

Silos

Abono

Arboles
Corteza

Aire
acondicio

Café

Otros _____

Polvos inorgánicos _____ Polvos orgánicos(otros)

Tabaquismo _____ Acostumbra fumar _____ cigarrillos. Edad de ini
cio _____ Ha fumado por _____ años.

Atopias: Alergio a la penic
 Otros medicamentos
 Rinitis alérgico
 Eccema
 Otros

Señala:-----

Enfermedades previas:
 Faringoamigdalitis
 Bronquitis crónico
 Neumonía
 TBP
 Cardiopatía
 H.A.S.
 Otro

Tipo

Señala -----

Inicio del padecimiento Relación(¹inmediata,²medfata,³no relación)

Tiempo de inicio de los síntomas y el de detección en CMN

Síntomas: Astenia
 Adinamia
 Anorexia
 Baja de peso
 Fiebre
 Dolor
 Disnea
 Tos

Signos: Expectoración
 Hemoptisis
 Cianosis
 Estertores
 Sibilancias
 Aumento T.R.
 Tiros
 Dism.Movilidad
 Desdobl.2o.ruido
 Dedos hipocrati.

Radiografía del tórax: Reticulonodular
 Reticular
 Nodular
 Otros

Señala,-----

IgG

IgA

IgM

IgE

C3

C4

Pruebas serológicas:
 Antígeno aviario
 Aspergillus
 Bagazo de caña
 Otros

1.- Positivo
 2.- Negativo
 3.- No se realizó

Señala:-----

Pruebas de reto: Bagazo de caña:

Tipo:(Natural¹,artificial²).

Pruebas función respiratoria: CPT
 CV
 CAE

Distensib
 PaO2 - R-
 PaO2 - E-

Rastreo con Galio (Normal, Inflamación, No se realizó)

Biopsia: Transbronquial, por toracotomía ó ambas. N^o 4.

Resultado de biopsia: Definitiva o sugestiva de AAE

Fibrosis
Inflamación
Depósito de anticuerpos
Bronquiolitis
H. A. P.
Otros

Señala:-----

En caso de haberse realizado los dos estudios, señala diferencias si las hubo -----

Estados concomitantes o complicaciones:

Fibrosis
Bronquitis
Cor pulmonale
I. Respir. grave
Asma bronquial
Neumonía
Embarazo
TBP

Otros Señala-----

Tratamiento:	Dosis diaria mg	Meses duración	Respuesta clínica
Prednisona	_____	_____	_____
Azatioprina	_____	_____	_____
HAIN	_____	_____	_____
Otros -----	_____	_____	_____

Causas de internamiento posteriores al diagnóstico:

Bronquitis exacerbada
Cor pulmonale descompensado
Insuf. respir. agudizada
Hemoptisis
Neumotórax
Otros

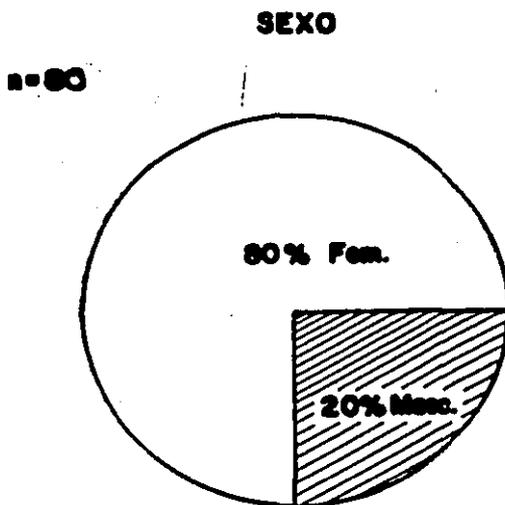
Señala-----

Fecha del último internamiento o control en C.Ext. mes año

ALVEOLITIS ALERGICA EXTRINSECA

TIPO	No. CASOS	%
Cuidadores de aves	71	88.7
Bagazosis	9	11.2
Total	80	100

TABLA I.

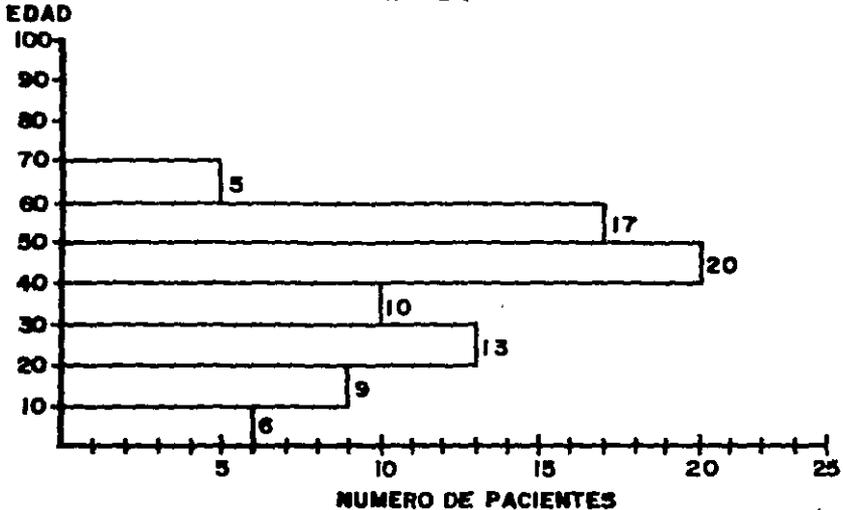


Fem: 64/80%
Masc: 16/20%

Gráfica I.

ALVEOLITIS ALERGICA EXTRINSECA

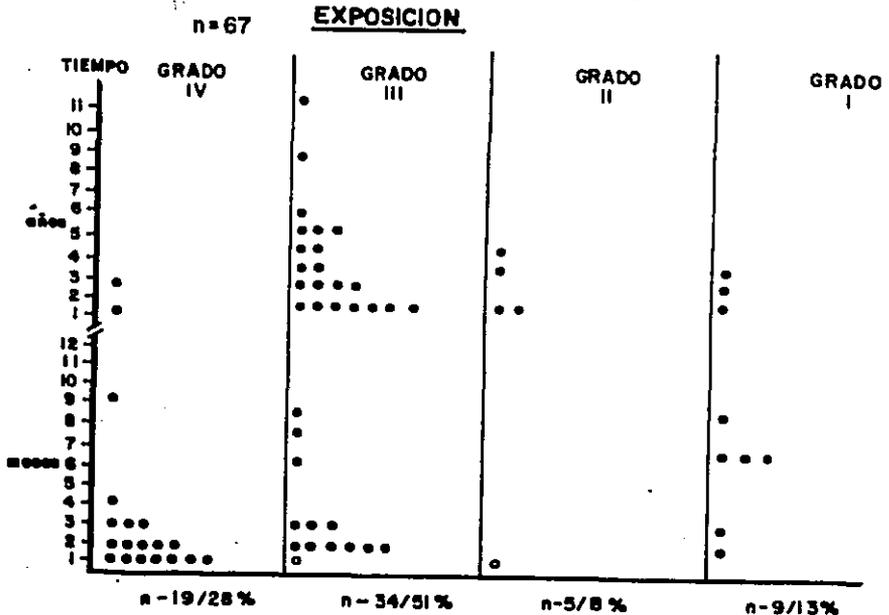
n = 80



Gráfica II.

En relación con la edad, el mayor porcentaje de pacientes se observó entre la 5a y la 6a décadas de la vida y el rango varió de los 4 a los 70 años. (Gráfica II).

Al igual que lo descrito en la literatura, observamos que hubo dos grupos de pacientes, los que presentaron la enfermedad en lapso de meses, y de éstos la mayoría había estado expuesto de 1 a 3 meses; y otro grupo de los que presentaron la enfermedad en lapso de años de exposición al antígeno, la mayoría después del primer año y algunos casos en los que la exposición había sido de más de 10 años en el momento de diagnóstico. (Gráfica III).

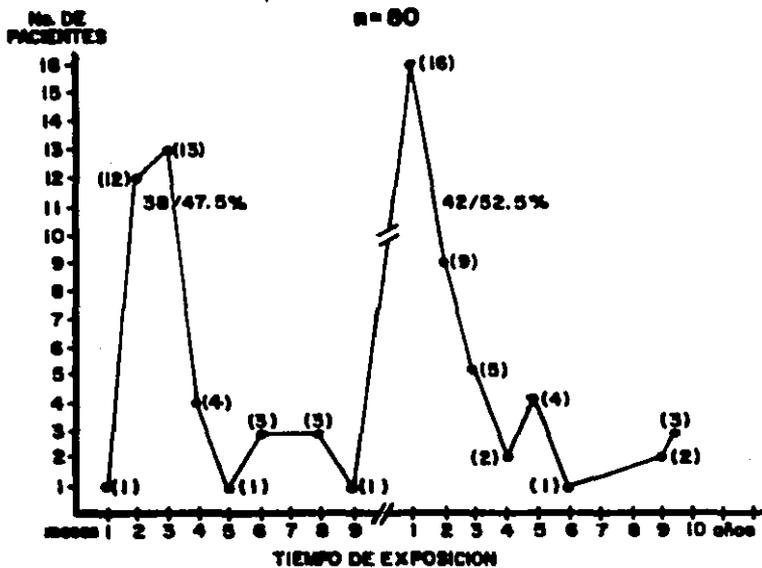
AAE-DEL TIPO CUIDADORES DE AVES

Gráfica IV.

Del total de los casos de Alveolitis Alérgica Extrín seca del tipo de los cuidadores de aves, en 67 casos (94%), se conoció el grado de exposición. Para su análisis nosotros dividimos a ésta dependiendo de la localización de las aves dentro o fuera del hogar; correspondiendo al grado IV cuando las aves estaban dentro del dormitorio en el área donde el paciente pasaba la mayor parte del tiempo, Grado III cuando estaban dentro del hogar en otro sitio o pieza que no fuera el dormitorio, Grado II cuando estaban fuera del hogar como en el patio o la azotea de la casa, y Grado I cuando estaban en la casa ad junta o más lejos.

Encontramos que existe una relación estrecha entre la aparición de la enfermedad y el grado IV de exposición y ésta relación fué más marcada en los casos en los que la presentación fué, de tipo agudo. Para los casos en los que la presentación fué de tipo crónica, la relación más comúnmente encontrada fué con el tipo III de exposición. No observamos relación al comparar el número de aves a las que se exponían y la aparición de la enfermedad, así por ejemplo, encontramos 15

ALVEOLITIS ALERGICA EXTRINSECA TIEMPO DE EXPOSICION



Gráfica III.

casos que presentaron la enfermedad con la exposición a un número de 1 a 5 palomas y únicamente dos casos con 60 palomas. - (Gráfica V).

Entrando al análisis del padecimiento, los signos -- más frecuentemente observados se enumeran en la Tabla II. En primer lugar con 83.7% se refirió a la expectoración, seguido por estertores del tórax. Un hallazgo que llama la atención -- por su frecuencia relativamente alta es la presencia de hemoptóicos en 10% del total, éstos generalmente correspondieron a casos con infección agregada ó estadios avanzados que muy probablemente presentaban bronquiectasias secundarias pero éstas no se corroboraron por broncografía.

ALVEOLITIS ALERGICA EXTRINSECA

Signos

	Casos	%
Expectoración	67	83.7
Estertores	60	75
Aumento del trabajo respiratorio	51	63.7
Cianosis	48	60
Desdoblamiento del 2do. ruido	34	42.5
Disminución de los movimientos del Tórax	28	35
Tiros	19	23.7
Hemoptóicos	8	10
Dedos hipocráticos	6	7.5

Tabla II.

ALVEOLITIS ALERGICA EXTRINSECA

Síntomas

	Casos	%
Tos	75	93.7
Disnea	69	86.2
Astenia	59	73.7
Fiebre	49	61.2
Adinamia	44	55
Dolor	37	46.2
Anorexia	32	40
Pérdida de peso	29	36.2

Tabla III.

Como lo señalan los hallazgos en el cuadro anterior - (Tabla III), el síntoma más frecuentemente reportado fué la tos en casi el total de los casos, seguido de la disnea. El total de los síntomas registrados fué más alto sin embargo, se presentan los más comunes.

ALVEOLITIS ALERGICA EXTRINSECA

Hallazgos radiológicos

	Casos	%
Patrón reticulonodular	60	75
Patrón reticular	10	12.5
Patrón micronodular	7	8.7
No especificados	3	3.7
Total	80	100

Tabla IV.

Al igual que lo descrito en publicaciones previas, el hallazgo radiológico mas frecuentemente descrito en esta serie de pacientes fue el patrón reticulonodular en el 75% de los casos. Dado que el análisis radiológico al que se refiere fue el reportado por cada médico tratante o por el radiólogo, encontramos 3 casos sin reporte de radiología, o descripción en el expediente.

ALVEOLITIS ALERGICA EXTRINSECA

Auxiliares de Diagnóstico

Precipitinas:	Positiva	Negativa	Total
Vs. Antígeno Aviario	39/62%	27/38%	66/100%
Vs. Bagazo de caña	3 casos	1 caso	4 casos
Prueba de reto alveolar:			
Vs. Bagazo de caña	8 casos		8 casos

Tabla V.

Un hallazgo que llamó la atención en esta serie de pacientes fue el elevado porcentaje de precipitinas negativas, siendo el 38% para el antígeno aviario, en la mayoría fue indicación de utilizar otros métodos diagnósticos agresivos.

La negativización de las precipitinas puede observarse después del retiro de la exposición al antígeno en el 50% de los casos, en determinaciones a los 2 años del retiro el 80% es negativo. (39). En nuestro estudio no fué posible valorar el tiempo de retiro de la exposición ya que no estaba consignado en los expedientes, pero, relacionado el alto porcentaje (52.5%) de pacientes con 2 o mas años de exposición en el momento del diagnóstico, y el porcentaje de negativos parece explicarla.

La prueba de reto alveolar contra bagazo de caña apoyó el diagnóstico en el 100% que se sometió a este estudio. Se hace notar que el numero de pacientes aquí descritos no son representativos del numero visto por el Servicio de Fisiología Pulmonar, que es mucho mas alto dado que incluye todos los casos enviados a través de los Hospitales Generales de Zona.

Y en relación con anomalías de la PaO₂, la mayoría de los pacientes presentaban hipoxemia severa (27/64 casos)- En 52 pacientes se observó caída del nivel de PaO₂ de reposo a ejercicio, tal como ha sido descrito previamente en otros reportes. Se acepta que la caída de la PaO₂ de reposo a ejercicio es de valor en el estudio del paciente con AAE. (38,9). (Tabla VIII).

ALVEOLITIS ALERGICA EXTRINSECA.

PaO₂

Valor	Casos	\bar{X} mmHg	DS mmHg
Normal	6	74.3	9.15
Hipoxemia leve	13	59.2	1.8
Hipoxemia moderada	18	53.8	2.68
Hipoxemia severa	27	42.0	6.25
	<u>n= 64</u>		
Caída de PaO ₂ de reposo a ejercicio:	52	5.75	4.68

Tabla VIII.

ALVEOLITIS ALERGICA EXTRINSECA

Auxiliares de Diagnóstico

Valor	(mg/dl ó UI/ml)			Total Casos
	Aumentado	Normal	Disminuido	
IgG	51	11	1	63
IgA	8	54	1	63
IgM	12	45	1	58
C3	3	10	10	23
C4	2	19	2	23

Tabla VI.

Los niveles de Inmunoglobulinas G, A y M fueron cuantificados en la mayor parte de los pacientes, únicamente para la IgG encontramos que los niveles estaban elevados en el momento del diagnóstico, para la IgA y para la IgM por el contrario, más frecuentemente estaban disminuidos. Los niveles de C3 y C4 se determinaron en 23 pacientes, de los cuales la mayor parte tuvo niveles normales, solo en 10 casos los niveles de C3 estaban disminuidos. Estos hallazgos nos ilustran en relación a la inespecificidad de estas pruebas de laboratorio, al menos en nuestros casos. (Tabla IV).

ALVEOLITIS ALERGICA EXTRINSECA
P.F.R.

Valor	Casos	\bar{X} mmHg	DS mmHg	
C.V.	Normal	4	104	6.12
	Disminución leve	6	83.5	3.54
	Disminución moderada	16	61.25	8.66
	Disminución severa	29	34.4	9.49
	<u>n= 55</u>			
C.P.T.	Normal	4	108	6.96
	Disminución leve	7	83.7	3.28
	Disminución moderada	27	64.3	7.37
	Disminución severa	13	42.3	4.28
	<u>n= 51</u>			

Tabla VII.

Dentro de las anomalías de las pruebas de función respiratoria se describen clásicamente la disminución de los volúmenes pulmonares, decremento de la capacidad de difusión anormalidades en el intercambio gaseoso y decremento en la relación VEF₁/Cv. (38,40). Las anomalías que mas comúnmente presentaron los casos analizados se discuten en la tabla VII. La mayor parte de los pacientes mostró disminución de la capacidad vital en forma severa, un porcentaje importante disminución moderada y solo 4 casos la CV fue normal. La CPT también demostro disminución en prácticamente todos los pacientes excepto 4, predominando la disminución moderada.

Aún cuando existe amplia controversia en relación con la utilidad diagnóstica de la biopsia pulmonar transbronquial, en esta serie está demostró ser útil en 9/9 casos. - 27 casos requirieron de biopsia pulmonar a cielo abierto para esclarecer el diagnóstico. Los hallazgos histológicos. -- Los hallazgos histológicos reportados en la mayoría fué de histiocitos espumosos, alveolitis y fibrosis difusa. En muy pocos casos se determinó la presencia de depósitos de anticuerpos. (Tabla IX).

ALVEOLITIS ALERGICA EXTRINSECA

Biopsias

Biopsia transbronquial	9 casos
Biopsia pulmonar a cielo abierto	27 casos
T o t a l	36 casos

Tabla IX.

ALVEOLITIS ALERGICA EXTRINSECA

Estados concomitantes o complicaciones

	Casos	%
Fibrosis	32	39
Bronquitis crónica	15	19
Cor pulmonale	20	24
Insuficiencia respiratoria	21	25
Embarazo	3	3.7
Asma bronquial	1	1

Tabla X.

Como se ha mencionado antes, al mayor parte de los casos que llegan al Hospital de Cardiología y Neumología del Centro Médico Nacional para estudio con sospecha de AAE, han tenido larga evolución antes de su ingreso, de este modo se explica que al momento del diagnóstico ya presentan datos de complicación como los señalados en la Tabla X.

Dado que los casos aquí reportados corresponden a diferentes años entre 1974 y 1984, las modalidades terapéuticas como el uso de la azatioprina y prednisona fueron utilizadas, con buenos resultados. Su uso actualmente no se justifica.

A éste respecto los pacientes que clínicamente observaron mejoría dentro de la primera semana calificaron con respuesta excelente, si la mejoría se observaba en las semanas 2 a 4 la calificación; muy buena; buena si se presentaba la mejoría después de un mes del tratamiento y no especificada si no tenía seguimiento clínico, o no se consignaba en el expediente. 12 casos no presentaron cambio. En tres casos las medidas generales como es el retiro del individuo del antígeno resolvió el cuadro en forma excelente. La respuesta a la prednisona en general varió de excelente a muy buena en el 90% de los pacientes en ésta modalidad de tratamiento. (Tabla XI).

ALVEOLITIS ALERGICA EXTRINSECA
TRATAMIENTO Y EVOLUCION

n= 80

Excelente	***** 15
Muy Buena	***** 26
Buena	******* 20
Nula	******12
No especificada	***** 7

° = Medidas generales = 9
 & = Prednisona = 72
 * = Azatioprina = 2

Tabla XI.

CONCLUSIONES:

- 1.- El tipo de Alveolitis alérgica extrínseca más frecuentemente observado fué el de los cuidadores de palomas.
- 2.- La AAE por aves es más frecuente en el sexo femenino. Amas de casa en estrecha convivencia con las aves dentro del hogar.
- 3.- El 80% de los pacientes del sexo masculino refirió hábito tabáquico regular en el momento del diagnóstico.
- 4.- El mayor porcentaje de pacientes estuvo comprendido entre la 5a y la 6a décadas de la vida.
- 5.- No existe correlación entre el número de aves y el inicio del padecimiento y sí con el grado de exposición.
- 6.- Las formas clínicas descritas básicamente son de tipo crónico y de tipo agudo.
- 7.- Expectोरación, estertores, tos y disnea fueron los datos más frecuentemente encontrados.
- 8.- Radiográficamente predomina el patrón reticulonodular.
- 9.- Las precipitinas resultaron negativas en un alto porcentaje de los casos.
- 10.- La mayor parte de los casos mostró disminución de los valores de Capacidad Vital, Capacidad Pulmonar Total y PaO₂, además de caída de la PaO₂ de reposo a ejercicio.
- 11.- La biopsia transbronquial pulmonar y la biopsia a cielo abierto son procedimientos diagnósticos útiles.
- 12.- El 90% de los pacientes fueron tratados con prednisona y la respuesta a ésta generalmente fué buena.
- 13.- Un alto porcentaje de los casos son diagnosticados cuando ya presentan fibrosis pulmonar avanzada.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Salvaggio, J., & Karr, M.R. Hypersensitivity Pneumonitis. State of the Art. Chest. 75:2. February, 1979. Supplement.
- 2.- Crystal, R., Gadek, J., Ferrans, V., et. al. Interstitial Lung Disease. Current concepts of Pathogenesis, Staging - an Therapy. Am. J. Med. 70:542. March. 1981.
- 3.- Fink, J. N. Pigeon Breeder's Disease. Cin. Rev. Allergy.- (4) Dec. 1983. p 497-508.
- 4.- Reed, Ch., Sosman, A. Barbee, R. Pigeon Breeder's Lung. - JAMA 193 (4) Jul. 26. 1965.
- 5.- Davies, D. Bird Fancier's Disease. (Editorial). Br. Med.- J. (Clín Res) Oct 29, 1983. 287(6401) p 1239-1240.
- 6.- Morales VM, García PE, Stanislawski E, Monroy RH y Muñoz-BP. Enfermedad pulmonar de los aficionados a las palomas. Una variedad de neumonitis alérgica extrínseca. Neumol. - Cir.Tórax. México. Vol.35 No.3 P. 133-144. 1974.
- 7.- González, A., García P. E., González Q.E., et. al. Enfermedades Broncopulmonares producidas por inhalación de polvos orgánicos. Rev. Med. IMSS. 15 (4) 1976. p 302-315.
- 8.- Mendoza, R.G., Rodríguez V.M. Alveolitis Alérgica Extrínseca de los Cuidadores de Palomas. Neumología y Cir. del Tórax. 42(3) 1975. p 187-193.
- 9.- Luján-Herrera, E., Sandoval, J., Bialostozky, D. et al. Ex-trínsec Allergic Alveolitis caused by Pigeon Breeding at High al titude (2240 meters). Am. Rev. Respir. Dis. 1981-124: 602-607.
- 10.- Escamilla, F, García P.E.y Stanislawski, E. Alveolitis -- Mixta Neumol. Cir. Tórax. Méx. 42(3)1981. p 161-165.
- 11.- García P.E., Selman, L.M. Alveolitis Alérgica Extrínseca. Neumol. Cir. Tórax. Méx. 36(2) 1957. p 109-115.
- 12.- Muñoz-Bojalil B, Díaz Mejía, Morales Villagómez M, García P, Rodríguez V, y Mendoza R. Fisiopatología de la Alveolitis Alérgica extrínseca. Neumol. Cir. Tórax. Méx. --

- 13.- A National Survey of Bird Fancier's Lung. (A report of The Research Committee of the British Thoracic Society). Br. J. Dis. Chest. 1984. 78(1) p 287-291.
- 14.- Muers, M.F., Fauz J.A., Ting, A. and Morris, P.J. HLA-A, B,C, and HLA-DR antigens in extrinsic allergic alveolitis Clin. Allergy. 1982. 12(1) p. 47-53.
- 15.- Bank, L, Benatar, SR. Subacute cor pulmonale in Hypersensitivity pneumonitis, S.A. Medical Journal. 62. November - 1982. p 768-769.
- 16.- Elgefors B, Belin L and Hanson L.A. Pigeon Breeder's Lung. Clinical and Immunological observations. Scand. J. Resp. - Dis. 1971. 52, p 167-176.
- 17.- Stanislawski, E. Fibrosis Intersticial Difusa del Pulmón-Neumol. Cir. Tórax. Méx. 37(1) 1976. p 53-60.
- 18.- Ramos, R.A. Enfermedades pulmonares por hipersensibilidad. N. Cir. Tórax. Méx. 39(2). 1978. p 91-109.
- 19.- Salvaggio, J. Diagnostic significance of Serum precipitins in Hypersensitivity pneumonitis. Chest. 6(3). Sept.1972. p. 277.
- 20.- Wenzel F.J., Gray R.L., Roberts, R.C. and Emanuel, D.A. Serologic studies in Farmer's Lung Pneumonitis. American Rev. Respir. Dis. Vol. 109. 1974, p 464-468.
- 21.- Fredricks W. and Tebo T. The antigens of Pigeon Breeder's-lung. Part I. Int. Archs. Allergy. Appl. Immun. 53:214-221 1977.
- 22.- Fredricks W. and Tebo T. The antigens of Pigeon Breeder's-lung. Part II and Part. III. Int Archs Allergy Appl. Immun. 54:553-559. 1977 and 61:67-74, 1980.
- 23.- Krause-Hooyman L. and Fredricks W. The antigens of Pigeon-Breeder's Disease. Int. Archs. Allergy. Appl. Immun. 71:-- 245-251. (1983)
- 24.- DoPico G., Reddan W, Chmelik, K, et al. The value of precipitating antibodies in screening for hypersensitivity --- pneumoniyid. Am. Rev. Respir. Dis. 113:451-455. 1976.
- 25.- Valenti, S., Crimif P, and Mereu, C. Bronchoalveolar lava ge and transbronchial lung biopsy in sarcoidosis and ex-- trinsic allergic alveolitis, Eur. J. Respir. Dis. 1982. - 63:564-569.

- 26.- Bernardo J, Hunninghake G, Gadek J. et al. Acute hypersensitivity pneumonitis. Serial changes in lung lymphocyte subpopulations after exposure to antigen. *Am Rev. Respir. Dis.* Vol. 120:985-994, 1979.
- 27.- Gelb A, Dreisen R., Epstein J. et al. Immune complexes, Gallium lung scans and bronchoalveolar lavage in Idiopathic Interstitial Pneumonitis Fibrosis. *Chest.* 84 (2) - p 148-153.
- 28.- Kawanami O, Basset F, Barrios R. et. al. Hypersensitivity pneumonitis in man. Light and electron microscopic studies in 18 lung biopsies. *Am. J. Pathol.* 1983. 110:-275-289.
- 29.- Crystal, R., Bitterman P, Rennard S., et. al. Interstitial lung diseases of unknown cause. *New England. J. Med.* 310:154-166. 1984.
- 30.- Crystal R., et al. Interstitial lung diseases of unknown cause. Part. II. *New Engl. J. Med.* 310:235-244. -- 1984.
- 31.- Willoughby W., Willoughby J. Cantrell B, and Wheelis R. In vivo responses to inhaled proteins. *Lab. Invest.* --- March 1979. 40(3). p 399-414.
- 32.- Hunninghake, G., Gadek, J. Weinberger et. al. Comparison of the alveolitis of sarcoidosis and idiopathic pulmonary fibrosis, *Chest.* 1979. 75(2 suppl) p 266-267.
- 33.- Rodey G.E., Fink, J, Koethe S., et. al. A Study of HLA-A:B,C, and DR specificities in Pigeon Breeder's Disease *Am. Rev. Respir. Dis.* 119:755-756. 1979.
- 34.- Rittner C., Snekamp J., Mollenhauer E., et al. Pigeon Breeder's Lung: Association with HLA-DR-3. *Tissue Antigens* 1983. 21:374-379.
- 35.- Keogh B., Bernardo J., Hunninghake G., et. al. Effect of intermittent high dose parenteral corticosteroids on the alveolitis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am Rev. Respir.*
- 36.- Turner-Warwich, Burroes, B., Johnson A. Cryptogenic fibrosing alveolitis; response to corticosteroid treatment and its effect on survival. *Thorax* 1980, 35:593-599.
- 37.- Fulmer J. The Interstitial lung disease. *Chest.* 1982. 82 (2) p 172-178.

- 38.- Winterbauer R., and Hammar S., Difusse Hypersensitivity Disorders of the Lung. in Fishman, Update. Pulmonary diseases and disorders. MacGraw-Hill Book Co. 1982. p 205-241.
- 39.- Lee, T. Wraith C.O. Bennett and Bentley. Budgerigar Fancier's lung. The Persistence of Budgerigar precipitins and recovery of lung after cessation of avian exposure. Clinical Allergy. 1983. (13) p 197-202.
- 40.- Sandoval J., Lupi-Herrera E, Seoane, et. al. La función respiratoria en la Alveolitis Alérgica Extrínseca por palomas. Arch. Inst. Cardiol. Méx. 1982. 52(2) p 147-153.
- 41.- Emerson Peter. Thoracic Medicine. Butterwort & Co. (Pub). LTD 1981. Capítulo 83. p. 957.
- 42.- Richerson H. In: Fishman A. Pulmonary Diseases and Disorders Chapter 60. Mc Graw Hill Co. USA. 1980.
- 43.- Alarcón GD. Enfermedades Respiratorias. Salvat Mexicana de Ediciones. México. 1980. p 262.
- 44.- Keogh B. and Crystal D. Chronic interstitial Lung Disease. In: Current Pulmonology. Simmons. V 3. Wiley Med. Pub. N.Y. 1981. p 237-340.
- 45.- Crystal D, Fulmer J, Roberts W, Moss M. Line B, and Reynolds H. Idiopathic Pulmonary Fibrosis. Ann Inte. Med. 85:769-788. 1976.
- 46.- Sennekamp J, Niese D, Stroehmann I and Rittner C. Pigeon Breeder's Lung Lacking detectable antibodies. Clinical-Allergy. Vol. 8 p 305-310. 1978.
- 47.- Fink J, Schlueter D, Sosman A. Unger J, et al. Clinical Survey of Pigeon Breeder's Disease. Chest 62(3) 277-281. 1972.
- 48.- Sennekamp J, Vogel F. and Stiens R. Detection of IgG antibodies against Pigeon Breeder's sera using the immunofluorescent technique. Int. Archs. Allergy. Appl. Immun. 50:674-684. 1976.
- 49.- Chistensen L, Schmidt D. and Robbins W. Pigeon Breeder's Disease. A prevalence study and review. Clin. Allergy. 5:417-430. 1975.
- 50.- Line B, Fulmer J, Reynolds H, Roberts W, Jones E, Harris E, and Crystal D. Gallium-67 Citrate Scanning in the --

- stading of idiopathic pulmonary fibrosis. Am. Rev. -
Respir. Dis, 118:355-365. 1978.
- 51.- Hargreave F, Hinson K, Reid L, Simon G. and McCar--
thy. The radiological apparence of Allergic Alveo--
litis due to bfrd sensitivity. Clin. Radiol. 23:1-10.
1972.
 - 52.- Hunninghake G, Garrett C, Richerson B, Fantone J, --
Ward P, Rennard S, Bitterman P, and Crystal R. Patho
genesis of the granulomatous lung diseases. State of
Art. Am. Rev. Respir. Dis 130 p 476-491. 1984.
 - 53.- Ward P. Immune complex injury of the lung. Am. J. Pa
thology. Vol. 97(1) 85-91. 1979.
 - 54.- Fink J, Barboriak J, and Sosman A, Immunologic studi
es of Pigeon breeder's disease. Journal Allergy. 39
(4) 214-221. 1967.
 - 55.- Roberts J, Barboriak J, and Sosman A. Immunopathoge-
nesis of hipersensitivity pneumonitis. State of Art.
Am. Rev. Respir. Dis. Vol. 116:1075-1090. 1977,
 - 56.- Schuyler M, Thigren T, and Salvaggic J. Local pulmo-
nary immunity in pigeon breeder's disease. Ann. Int.
Med. 88:355-358.
 - 57.- Hendrick J, Faux J, and Marshall R, Budgerigar fan--
cier lung. The commonest variety of allergic alveoli
tis in Britain.
 - 58.- Hendrick D, Marshall R, Faux J, Krall J, Positive --
"alveolar" responses to antigen inhalation provoca--
tion test. Thorax. 35:415-427. 1980.
 - 59.- Harries MG, Burge P, and O'brien I. Occupational type
bronchial provocation tests. British J. of Indust.-
Med. 37:248-252. 1980.
 - 60.- Winterbawer R, Hammar S, Hallman K, Hays J, Pardee -
N. at al. Diffuse Interstitial Pneumonitis. Am. J. -
Med. Vol. 65:661-672. 1978.
 - 61.- Zavala D . Transbrochial lung biopsy for diffuse --
pulmonary disease. Results in 939 patients. Chest. -
73(5) p 727-733. 1978.
 - 62.- Oldenburg F, and Newhouse M. Thoracoscopy. Chest. Vol.
75:45-50. 2979.

**ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

- 63.- Parkes WR, Occupational Lung Disorder's. 2nd. Ed. Butterworth and Co. London 1982, Chapter 11.
- 64.- Pepys J. Allergic Respiratory disease due to extrinsic agents. In: Scadding and Cumming. Scientific Foundations of Respiratory Medicine. William Heinemann - Medical Books LTD. London. 1980.
- 65.- Bienenstock, J. Immunology of the Lung and Upper Respiratory Tract. Chapter 6. McGraw-Hill Book Co. N.Y. 1984.