

11231

3

[Handwritten signature]
FEB 10 1996

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

"RESPUESTA INMUNE HUMORAL EN CONTRA DE ANTIGENO AVIARIO EN PERSONAS SIN ENFERMEDAD PULMONAR"

TESIS DE POSTGRADO QUE PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA EN:

N E U M O L O G I A

PRESENTA:



DR. MOISES DANTE ESCOBEDO SANCHEZ

ASESOR: DRA. ROCIO CHAPELA MENDOZA

CO-ASESOR: DR. JOSE G. CARRILLO RODRIGUEZ

INER



**INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS
SUBDIRECCION GENERAL DE ENSEÑANZA**

MEXICO, D.F. FEBRERO 1996.

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

TESIS CON FALLA DE ORIGEN



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.

Q.F.B. JOSE LUIS BAÑALES MENDEZ.
DR: FELIPE MENDOZA PEREZ,
Q.F.B. MATILDE BALTAZARES LIPP,
Q.F.B. LILIA VAZQUEZ CASTAÑEDA,
LABORATORIO INMUNOQUIMICA.

DR: LUIS MALDONADO NORIEGA.
SERVICIO BANCO DE SANGRE.

AGRADECIENDO DE ANTEMANO SU IMPORTANTE
PARTICIPACION EN LA ELABORACION DE ESTE
TRABAJO.

FEBRERO 1996.

ATANASIA, ROGELIO, SONIA, THELMA
Y HERMANOS.

LES DEDICO ESTE TRABAJO POR SU
FINA COMPAÑIA Y GRATA
C O M P R E N S I O N.

FEBRERO 1996.

INDICE GENERAL

RESUMEN	PP	1-2
INTRODUCCION	PP	3-7
NOTAS SOBRE ENFERMEDADES ESPECIFICAS	PP	8-17
ALVEOLITIS ALERGICA EXTRINSECA	PP	17-24
HIPOTESIS Y OBJETIVOS	PP	25
MATERIAL Y METODOS	PP	26-28
RESULTADOS	PP	28-30
DISCUSION	PP	31-34
CONCLUSIONES	PP	35
BIBLIOGRAFIA	PP	36-42
GRAFICAS Y CUADROS	PP	43-50

RESUMEN

La Alveolitis alérgica extrínseca (AEE) es un grupo de enfermedades que se caracteriza por una respuesta pulmonar exagerada a la inhalación repetida de antígenos específicos contenidos en una amplia variedad de polvos orgánicos, provocándose una respuesta inflamatoria celular del espacio alveolar e intersticial.

Se estudiaron 120 muestras séricas de personas que referían contacto a las aves con grado de exposición leve, moderado o severo (grupo 1) y 106 muestras séricas de personas sin contacto con estas (grupo 0) y en las que se realiza la cuantificación de niveles de anticuerpos en contra de antígenos aviarios por la prueba de ELISA.

Para fines de estadística se utilizó el análisis de varianza, desviación estándar, correlación de Pearson y se consideró estadísticamente significativo todo resultado $<$ de .005.

Ambos grupos estudiados resultaron ser similares en edad y sexo, en el 99.2% de todas las muestras, se detectaron lecturas de anticuerpos circulantes en contra del antígeno aviario mayores al blanco. En el grupo que negó tener contacto, la lectura media fué de 0.034 DO con una amplia desviación standar (0.068); datos similares y sin diferencia estadísticamente significativa se encontraron en los sujetos que se sabían expuestos (0.033

DO 0.078). Dos sujetos del grupo 1 y tres del grupo 0 mostraron lecturas $>$ a 0.22 DO, similares a los encontrados en pacientes con AEE.

El tipo de exposición predominante fue a los canarios, seguido por las gallinas y gusajolotes y sorpresivamente es en tercer lugar que aparecen las palomas, lo que hace más interesante el hecho de que la mayoría de nuestros pacientes con AEE tengan como antecedente el contacto con estas aves, apoyando la posibilidad de que sus antígenos tengan mayor antigenicidad. Se encontró que no hay correlación entre una historia de exposición positiva y una lectura de ELISA positiva o historia negativa y lectura negativa. Fué sorprendente también que ni la edad ni el sexo se correlacionaran con la presencia o niveles de anticuerpos.

Podemos decir que la respuesta inmune ante un antígeno de este tipo es completamente individual, y que la presencia de la enfermedad nos traduce que el equilibrio entre la inmunidad como mecanismo de defensa y como mecanismo de daño puede ser perturbado por circunstancias que todavía no se conocen.

También se confirma que la prueba de ELISA para medir la cantidad de anticuerpos circulantes en contra del antígeno aviario es una prueba no diagnóstica, ya que siendo muy sensible es poco específica, pero útil para el estudio de esta enfermedad.

RESPUESTA INMUNE HUMORAL EN CONTRA DE ANTIGENOS AVIARIOS EN INDIVIDUOS SIN ENFERMEDAD PULMONAR.

INTRODUCCIÓN

El ambiente que nos rodea resulta ser una gran fuente de estímulos que pueden ser excitadores o provocar una respuesta de tipo inhibitorio. El sistema respiratorio, se expone a un ambiente contaminado por la aspiración de agentes que muchas veces nos pueden procurar una afectación aerea.

Interesante resulta saber cual es el comportamiento inmunológico de la población mexicana en general que se encuentra o no en convivencia con aves.

Por costumbre ligada estrechamente al pensamiento de nuestros ancestros, es muy común que en los hogares se permita tener aves en cautiverio de muy diversa clase, colorido y tamaño. Y como resultado de la inhalación de polvos orgánicos producidos por estos seres vivos, se provoca lo que se conoce como neumonía por hipersensibilidad o alveolitis alérgica extrínseca (AEE).

Las proteínas animales presentes en las excretas de aves y roedores, lo mismo que los hongos ambientales son causa etiológica de la mayoría de estas neumonías. Estas se han descrito en gran número y bajo nombres

circunstanciales. La AEE comprende a un grupo de enfermedades caracterizadas por una respuesta pulmonar exagerada a la inhalación repetida de antígenos específicos contenidos en una amplia variedad de polvos orgánicos, de partículas muy finas, capaces de penetrar hasta el parenquima pulmonar distal ^{1,2}, lo que provoca una respuesta inflamatoria celular y a veces granulomatosa del espacio alveolar e intersticial ².

Ea reconocida por primera vez en 1713 por Ramazzini en trabajadores de cereales y Campbell en 1932 describe por primera vez el pulmón del granjero; otros la reportan desde 1924 ³⁴.

En la actualidad este término abarca una multitud de afecciones que varían de acuerdo al tipo de antígeno que los provoca; el pulmón del granjero probablemente sea la más común y la más ampliamente reconocida en la literatura anglosajona ^{1,2}. Independientemente del nombre de la enfermedad y de la exposición específica responsable, existen notables semejanzas entre las manifestaciones clínicas, patológicas y radiológicas de todas estas afecciones, lo que sugiere que comparten una vía patogénica común ¹.

Los antígenos y situaciones capaces de inducir neumonitis por hipersensibilidad son numerosos, la mayoría de estos, tales como esporas de termófilos, son de tal tamaño que pueden entrar al alveolo, pero algunos, tales como esporas de *alternaria*, pueden depositarse en la vía aérea y sensibilizarla. Los antígenos pueden ser bacterianos, micóticos, de insectos, protéicos o químicos ^{3,9,10}.

El diagnóstico se realiza al aplicarse los siguientes criterios ^{3,4}:

- a) Antecedentes de exposición al polvo orgánico.
- b) Episodios de disnea a menudo acompañados de tos seca, fiebre y malestar general algunas horas después de la exposición.
- c) A la auscultación cursar con crepitaciones bilaterales predominantemente en las bases pulmonares.
- d) Evidencias radiográficas de afectación intersticial, que pueden variar entre imágenes en vidrio despolido, reticulares, nodulares, reticulonodulares y en panal de abeja. Esta última en etapas finales de la enfermedad y las primeras habitualmente asociadas al estadio agudo.
- e) Pruebas de función respiratoria con disminución de volúmenes y capacidades, como rasgos principales y disminución de la saturación arterial de oxígeno y de la distensibilidad.
- f) La presencia en el suero de precipitas contra el antígeno sospechoso.
- g) Prueba de reto con antígeno específico.

En un estudio en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER) en donde se desconocía el curso clínico del pulmón crónico de los criadores de palomas en población mexicana, se estudio una cohorte de 125 pacientes adultos de octubre de 1983 a diciembre de 1987, que se compara con un grupo de enfermos con Fibrosis Pulmonar Idiopática (FPI), encontrándose que en México, el pulmón crónico de los criadores de palomas (PCCP) es por exposición doméstica principalmente en mujeres y

con un curso clínico incidioso, caracterizado por no presentar episodios agudos. Se concluyó que la mortalidad es considerable en la PCCP, pero más baja que la de la FPI, lo cual es diferente a lo reportado en la literatura anglosajona, en la que se contempla como una enfermedad benigna. Se concluye también que, por lo menos para los pacientes atendidos en el INER, esta forma de presentación de la alveolitis alérgica extrínseca (AAE) es la más frecuente, siendo una rareza otras formas.^{2,4.}

Por lo general los pacientes acuden al INER en fases tardías de la enfermedad, cuando la fibrosis pulmonar y no la inflamación es el rasgo característico y hace difícil la distinción entre una FPI y una alveolitis alérgica extrínseca (AAE)^{3.}

Por otro lado la AAE es una enfermedad que difícilmente el médico general reconoce y diagnostica y esto podría ser la causa de que a este centro de concentración acudan pacientes en etapas muy avanzadas.

Si bien la AAE por antígeno aviario por lo general se asocia con la exposición a loros y palomas, fue originalmente descrita por Pearsall y cols en 1960 en un criador de papagayos y desde entonces ha sido registrada en sujetos que manipulan diversas especies de aves, incluyendo loros, gallinas, patos, pavos y gansos^{6,7.} El antígeno consiste en proteínas contenidas en el suero, el excremento y las plumas de las aves^{7.}

La fuente antigénica principal probablemente sea el suero de las aves secretado en la luz intestinal, excretado y más tarde inhalado por el humano

en la forma de partículas ^{6,7,39,40,41,42,43,44}. Sabemos que la población general de la Cd. de México tiene una exposición persistente o incidental muy alta a las aves, pero la frecuencia de la enfermedad es baja.

No se conoce con certeza la frecuencia en la presencia de anticuerpos en contra del antígeno aviario en la población general mexicana, ni sus concentraciones⁴, por lo que se decidió estudiarlo en la población altruista donadora de sangre de este Instituto.

El saber que tan frecuentemente y en que cantidades se encuentran presentes anticuerpos específicos en una población sana, nos será de gran utilidad para determinar la capacidad en nuestra población de montar una respuesta inmune en contra del antígeno aviario, pero en forma controlada, es decir sin llevar al sujeto a un estado de enfermedad; determinar las diferencias en los niveles séricos de anticuerpos entre la población sana expuesta y los enfermos; determinar la especificidad y sensibilidad de la determinación de los niveles séricos de anticuerpos como prueba diagnóstica de AAE y determinar el grado de cruce antigénico entre diferentes aves.

NOTAS SOBRE ENFERMEDADES ESPECIFICAS

PULMÓN DEL GRANJERO

Es la afección más tempranamente descrita y mejor comprendida entre las muchas enfermedades capaces de provocar una neumonitis por hipersensibilidad ^{34,35}. Si bien pudo haber sido reconocida desde hace siglos, las primeras descripciones claras en la lengua inglesa aparecieron en 1924 y 1932 ³⁴. Muchos de los primeros registros de esta afección provienen de Gran Bretaña y la enfermedad ha recibido denominaciones tales como pulmón del trillador, pulmón del cosechador, broncomicosis feniseiorum (micosis de los cosechadores del heno). El diagnóstico del pulmón del granjero es simple cuando el paciente se presenta con antecedentes de síntomas respiratorios y sistémicos recurrentes que aparecen varias horas después de la exposición a heno contaminado por moho, sin embargo, en muchos casos los pacientes pueden experimentar solo una disnea muy gradual, tos y pérdida de peso, síntomas que el propio paciente puede atribuir al hábito de fumar cigarrillos u otra causa. En estos casos es posible que no consulte al médico hasta que la enfermedad se encuentre en un estadio fibrótico irreversible.

En estudios poblacionales en granjeros expuestos a actinomicetos termofílicos ¹⁷, donde el diagnóstico fue establecido clínicamente, se revela que solo un pequeño grupo de ellos tenían precipitinas séricas contra actinomicetos termofílicos y anomalías en las radiografías del tórax; la

prevalencia de este síndrome en los granjeros oscilaba entre menos del 1% y un 10%. El 90% de los enfermos desarrollan anticuerpos precipitantes contra Actinomicetos termofílicos, un 7% contra *Micropolyspora faeni* 17 y el 3% restante contra otras cepas de actinomicetos, por lo que las pruebas serológicas de detección deberían incluir la evaluación de los siguientes antígenos termofílicos: *Micropolyspora faeni*, *Thermoactinomyces vulgaris* (tres cepas), *Thermoactinomyces viridis*, *Thermoactinomyces sacchari* y los microorganismos aislados en los sistemas de aire acondicionado: *T. candidus*, *T. lisko* y *T. toski* .

Los niveles séricos de dos marcadores de la biosíntesis de la colágena, la galactosilhidroxilisil-glicosiltransferasa y el péptido aminoterminal de la procologena, han sido correlacionados con alteraciones pulmonares irreversibles ¹⁸. En los casos típicos la afectación es en hombres de 40 a 50 años de edad y su incidencia máxima durante la estación en la que el heno almacenado se utiliza para alimentar al ganado.

El cuadro clínico varía con el grado de exposición a los antígenos y con el grado de sensibilidad del sujeto. La instalación aguda clásica de la enfermedad se observa en no más de una tercera parte de los casos, y la forma más común es de presentación insidiosa caracterizada por progresión gradual de la tos, disnea, pérdida de peso y por el desarrollo concomitante de fiebre, escalofríos, malestar general y dolores articulares.

PULMÓN DEL CULTIVADOR DE HONGOS

Desde la primera descripción del pulmón del cultivador de hongos en 1959, se han registrado otros 4 casos de esta forma de neumonitis por hipersensibilidad. Los antígenos específicos, *M. faeni*, *Micropolyspora vulgaris*, son los mismos que en el pulmón del granjero. El cultivo de hongos comestibles requiere un proceso de pasteurización al vapor para destruir microorganismos; durante este proceso, la temperatura llega a los 60 grados con un porcentaje de humedad del 100%, lo que favorece el desarrollo rápido de actinomicetos termofílicos. Posteriormente, el material es extendido en bandejas y mezclado con micelios de hongos comestibles desarrollados en abono y granos de cereales. Este proceso da origen a nubes de polvos que contienen el antígeno. Los rasgos clínicos e inmunológicos de esta enfermedad son muy similares a los del pulmón del granjero, esto es, con síntomas respiratorios y sistémicos recurrentes que aparecen varias horas después de la exposición, o sólo disnea muy gradual, tos y pérdida de peso. Si bien se ha observado un aumento de tamaño de los ganglios linfáticos hilares visibles radiológicamente en algunas series, en un estudio de 26 pacientes no se observaron linfadenopatías hilares¹⁴. No pudimos encontrar antecedentes bibliográficos, acerca de la frecuencia en la población expuesta de anticuerpos en contra de los antígenos responsables.

BAGAZOSIS

Esta enfermedad se produce a partir de la inhalación de fibras de bagazo contaminadas por el microorganismo *Thermoactinomyces sacchari*. El bagazo es un material fibroso que persiste después de la extracción del jugo azucarado de la caña de azúcar y está compuesto casi enteramente por celulosa y otros hidratos de carbono vegetales complejos. Se utiliza con fines diversos: alimentos para animales, material de construcción prensado y papel. La enfermedad se presenta después de la exposición al bagazo recién producido o a las fibras de bagazo almacenadas en lugares cerrados. Se presenta con síntomas respiratorios y sistémicos que aparecen varias horas después de la exposición, manifestado por fiebre, tos y pérdida de peso. En una investigación de esta forma de neumonía por hipersensibilidad de 22 pacientes con el diagnóstico clínico de la enfermedad, solo en 14 se demostraron precipitinas séricas contra *T. sacchari*. Las características patológicas han sido descritas en varios pacientes y, en algunos casos, el examen histológico permite identificar un material particulado semejante a las fibras de bagazo. El pronóstico es bueno para los pacientes cuya enfermedad ha sido diagnosticada en una fase temprana y que son alejados de la fuente antigénica.

ALVEOLITIS ALERGICA ASOCIADA CON LOS EDIFICIOS

Este término genérico abarca todos los casos de AAE causados por el material antigénico presente en las habitaciones, por lo general en el interior de sistemas de calefacción, humidificadores de ambiente o refrigerantes contaminados, pero a veces en los pisos o paredes húmedas. En la mayor parte de los casos los agentes causales son los actinomicetos termofílicos y las especies de *Penicillium*, pero también han sido incriminadas bacterias termorresistentes (Bacilos bastoniformes similares al *Bacillus cereus*), el *Cladosporium* generado en los ambientes cerrados con generación de vapor e incluso amebas⁶. Dado que la enfermedad es adquirida en la oficina o el hogar el diagnóstico puede ser en extremo difícil, sobre todo si la presentación clínica es insidiosa en lugar de intermitente y aguda. El diagnóstico se establece sobre la base de una combinación de hallazgos clínicos y de laboratorio; en algunos casos la sospecha puede ser ante la presencia de un patrón radiológico reticulonodular difuso.

El diagnóstico puede ser sustentado por la demostración de precipitinas séricas, por anomalías de las pruebas de función pulmonar y por estudios histológicos positivos y por lo general se confirma con la prueba de reto con el antígeno sospechoso o por la remisión clínica del cuadro después del alejamiento del paciente de la presunta fuente antigénica. Se ha descrito un cuadro febril de tipo gripal caracterizado por escalofríos, cefalea, tos y disnea en trabajadores de oficina y de hospitales, los síntomas suelen

desarrollarse en la noche del primer día de reanudación de las tareas laborales después de un fin de semana. Las radiografías de tórax y las pruebas de función pulmonar son normales. Estos pacientes pueden desarrollar o no precipitinas séricas contra los antígenos del moho conocidos, lo que nos hace suponer que pudieran ser otros los causantes. Los sujetos expuestos al agua del sistema humidificador desarrollan los síntomas típicos en el curso de aproximadamente 8 horas. La limpieza o la remoción del aparato responsable aborta la mini-epidemia. Esta presentación clínica se asemeja mucho a la fiebre de la hilandería observada en los trabajadores de la industria del algodón y al síndrome del polvo orgánico tóxico descrito en los granjeros .

ALVEOLITIS DE TIPO ALÉRGICO DEL VERANO JAPONÉS

Es la forma de AAE más frecuente en Japón; de 95 casos de neumonitis por hipersensibilidad registrados en una serie, 64 correspondieron a esta variedad. La descripción de este trastorno cumple con todos los requisitos para el diagnóstico de una AAE: Se desarrolla durante los meses de verano y remite espontáneamente a mediados del otoño, para reaparecer en las personas sensibilizadas durante el verano siguiente. En un estudio se detectaron anticuerpos anticriptococos en 64 de los 65 sueros analizados con inmunofluorescencia directa, aunque los investigadores no lograron aislar criptococos en los hogares de los pacientes afectados. Un registro

reciente indica que el agente causal es el *Trichosporun cutáneum*, una levadura formadora de artrosporas que pertenece a la misma familia de *Cryptococcaceae* que el *Cryptococcus neoformans* y la *Candida albicans*. En los pacientes con esta forma de neumonitis por hipersensibilidad se encuentran niveles elevados de IgA monomérica e IgA secretoria específicos, tanto en el suero como en el líquido del lavado broncoalveolar.

PULMÓN DEL TRABAJADOR DE LA MALTA

La exposición intensa al hongo *Aspergillus clavatus* se ha asociado con el desarrollo de un cuadro clínico típico de neumonitis por hipersensibilidad en trabajadores de la industria de la malta.

Un estudio epidemiológico de 711 trabajadores de esta industria reveló una historia clínica compatible con la enfermedad en 37 (5%); 30 de estos sujetos presentaban anticuerpos contra antígenos miceliales de *A. clavatus* en el suero, anticuerpos que sólo se detectaron en un 11% de trabajadores asintomáticos.

En este estudio no se presentaron evidencias serológicas que implicaran a otros actinomicetos u hongos aparte del *A. clavatus* como causa de enfermedad pulmonar.

Se ha registrado un caso único de un trabajador de la industria de la malta que desarrolló una infección por *Aspergillus fumigatus*; se sospecha que

este hallazgo refleja una infección concomitante fortuita y no un pulmón del trabajador de la malta causado por el *A.fumigatus*.

Como en el caso de muchas otras AAE, la presencia de anticuerpos séricos puede asociarse con la ausencia de síntomas clínicos de enfermedad .

ENFERMEDAD DE LA CORTEZA DEL ARCE

En trabajadores de aserraderos el antígeno responsable parecería ser la espore del hongo *Cryptostroma corticale* (*Coniosporium corticale*), que se encuentra en la profundidad de la corteza del arce. Se han identificado esporas en muestras de biopsia pulmonar y anticuerpos precipitantes en el suero de pacientes con la enfermedad .

PULMÓN DEL INHALADOR DE EXTRACTO DE HIPOFISIS

El extracto de polvo de la hipófisis del cerdo o buey puede ser administrado por insuflección nasal en el tratamiento de la diabetes insípida y se han registrado 4 casos separados de enfermedad pulmonar como consecuencia de este tratamiento. En uno de ellos el material antigénico responsable de la enfermedad fue identificado como los componentes hormonales de la hipófisis y no como antígenos específicos del animal del cual provenía el extracto .

SUBEROSIS

Enfermedad respiratoria de los trabajadores de la industria del corcho. Ha sido registrada sólo en Portugal. El suero de los pacientes con esta afección contiene altos niveles de precipitinas contra el polvo de corcho mohoso, pero no contra extractos de polvo de corcho limpio. Un estudio más reciente proveniente del mismo grupo de trabajo relacionó al *Penicillium frequentans* como el antígeno probable, aunque la identificación del polvo del corcho en el interior de las lesiones pulmonares sugirió la posibilidad de que el polvo desempeñara un papel patológico directo .

CAUSAS DIVERSAS DE ALVEOLITIS ALERGICA

Sobre la base de evidencias más o menos convincentes, la literatura médica consigna muchas otras enfermedades como presuntos ejemplos de AAE, entre ellas :

El pulmón del trabajador de la industria del detergente que presumiblemente es causado por una reacción de hipersensibilidad al *Bacillus subtilis*, un microorganismo formador de esporas que genera una gran cantidad de enzimas proteolíticas.

Pulmón del lavador del queso, en los cuales el presunto antígeno sería el *Penicillium*, que se desarrolla en el queso enmohecido.

Enfermedad del trabajador de la madera terciada, en empleados de la industria de la fabricación del papel que no sufrieron una exposición a troncos de arce pero que mantuvieron un contacto prolongado con hongos creadores del moho, sobre todo especies de *Alternaria* .

ALVEOLITIS ALERGICA EXTRÍNSECA (AAE) POR ANTÍGENO AVIARIO

En el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER), los agentes etiológicos mas frecuentes son los antígenos aviarios, constituidos por una compleja mezcla de proteínas que producen la alveolitis alérgica extrínseca (AAE) inducida por antígeno aviario, conocida como " pulmón de los criadores de palomas ", con un promedio de 125 nuevos casos por año ^{2,4,5,47}. Su prevalencia es mucho mayor en el sexo femenino que en el masculino con una relación mujer/hombre de 8/1.

La enfermedad se puede presentar en tres formas clínicas: aguda, subaguda o crónica. Es conveniente destacar que un número importante de los pacientes que presentan la forma crónica de la enfermedad, desarrollan insuficiencia respiratoria progresiva con cambios pulmonares irreversibles debidos a la fibrosis intersticial difusa secundaria.

Los enfermos atendidos en nuestro instituto presentan la forma subaguda y, predominantemente, la forma crónica de este padecimiento.

Los principales signos y síntomas que se encuentran en la exploración física son disnea, taquipnea, taquicardia sinusal, cianosis y estertores crepitantes finos y subcrepitantes bilaterales, fundamentalmente al final de la inspiración. Se ha descrito la presencia de un sonido musical inspiratorio llamado "squawk" ²⁰, de corta duración que aparece tardíamente en la inspiración, que puede deberse a la apertura de las vías aéreas.

Los pacientes con AAE presentan una disminución importante del periodo de apnea, el cual correlaciona significativamente con el grado de disnea, la capacidad vital y el volumen espiratorio forzado en un segundo y por lo tanto, resulta ser un parámetro adecuado para el seguimiento, ya que el incremento o la disminución del periodo de apnea se correlaciona con el mejoramiento o el empeoramiento del cuadro clínico-funcional ²⁴.

En la forma crónica, pueden encontrarse signos relacionados con insuficiencia cardíaca derecha e hipocratismo digital ²¹, con respecto a éste último se estima que un 50% presentan hipocratismo digital y más aún, que el pronóstico es significativamente peor en estos pacientes comparados con aquellos sin hipocratismo ^{21,24}.

En la radiografía de tórax, las modificaciones que se observan con mayor frecuencia son las imágenes en vidrio despolido, micronodulares, nodulares o reticulonodulares, diseminadas en ambos campos pulmonares y sin adenopatía hilar. En los estadios avanzados, con fibrosis intersticial, se

observan imágenes en panal de abeja y signos radiológicos de hipertensión arterial pulmonar con crecimiento de la silueta cardíaca.

En la AAE el tipo de imagen por tomografía axial computada puede correlacionar con el tipo de anomalías morfológicas, permitiendo de esta manera diferenciar la inflamación (potencialmente reversible) de la fibrosis, así, la TAC promete ser un método no invasivo muy sensible para el estudio y seguimiento de éstos pacientes ¹⁴.

Los pacientes presentan un patrón funcional predominantemente restrictivo, caracterizado por disminución en los volúmenes pulmonares y en consecuencia en la capacidad vital y la capacidad pulmonar total y del volumen residual; así mismo, existe una disminución de la distensibilidad pulmonar con un aumento en la presión de retracción elástica, es frecuente encontrar cierto grado de obstrucción de las vías aéreas periféricas; el flujo espiratorio máximo al 25% de la capacidad vital son anormales en nuestros pacientes ^{2,3,24}. En la gasometría arterial se encuentra hipoxemia en reposo, que habitualmente empeora durante el ejercicio, y una PaCO₂ normal o ligeramente disminuida ².

En fases avanzadas se presenta hipoxemia y retención de CO₂ lo que habitualmente es signo de mal pronóstico. Los mecanismos involucrados en la insuficiencia respiratoria son el desequilibrio en la relación ventilación/perfusión y la presencia de alteraciones en la difusión de los gases ⁴. El análisis exponencial de la curva presión-volumen pulmonar

separa la restricción funcional causada por la inflamación de aquella ocasionada por la fibrosis.

Teóricamente, la distensibilidad pulmonar se puede encontrar disminuida por dos razones: por disminución del volumen de aire que un sujeto puede introducir a los pulmones y por aumento en la rigidez del parénquima pulmonar para su expansión. La primera de ellas se puede deber a la inflamación, y la curva de distensibilidad se corrige cuando en lugar de usar la capacidad pulmonar total (CPT) teórica normal como comparación, se utiliza la CPT real del sujeto en estudio. La segunda se debe al depósito exagerado de colágena y otros componentes de matriz extracelular en el intersticio (fibrosis) y en éste caso se trata de una disminución real de la distensibilidad pulmonar, lo que no se corrige cuando se evalúa contra la CPT que tiene el sujeto en estudio.

Hemodinámicamente se aprecian datos electrocardiográficos de sobrecarga del ventrículo derecho, con un aumento significativo en la presión media de la arteria pulmonar. La presión media del ventrículo derecho y de la aurícula derecha son también anormales y se encuentra un aumento moderado de los cortocircuitos intrapulmonares³⁶.

No existe ningún examen de laboratorio que se pueda considerar patognomónico para el diagnóstico, sin embargo, el estudio serológico más importante cuando se sospecha la presencia de AAE es la búsqueda de

anticuerpos específicos en contra del antígeno sospechoso de ser el etiológico utilizando el método de ELISA ^{5,6}.

Otras anomalías serológicas que se observan en los casos activos son eritrosedimentación elevada, proteína C reactiva positiva y aumento de inmunoglobulinas totales con normocomplementemia, todos estos, marcadores inespecíficos de inflamación ⁶.

Se han descrito diferentes modificaciones en el líquido del lavado bronquioloalveolar de pacientes con AAE, cuando se compara con sujetos normales ^{5,8,26,27,31}. El cambio más constante está representado por el aumento del porcentaje de linfocitos con la correspondiente disminución en los macrófagos alveolares ²⁶. La mayoría de los linfocitos del lavado bronquioloalveolar son linfocitos T, y con el uso de anticuerpos monoclonales para determinar los fenotipos de superficie celular, se ha demostrado que la subclase de linfocitos T predominantes es la CD8, esto es, la subpoblación supresora-citotóxica, con un desbalance de la relación CD4/CD8 ³¹.

En contraste, en la sangre periférica las células T son por lo general normales tanto en los pacientes como en los contactos asintomáticos ²⁷.

Se ha reportado que el lavado bronquioloalveolar de los pacientes con AAE contiene niveles elevados de IgG e IgM, todas estas moléculas parecen representar, al menos parcialmente, la respuesta inflamatoria del pulmón a la exposición a los antígenos aviarios ^{26,27}.

Los principales cambios observados en la evaluación anatomopatológica del parénquima pulmonar son:

- a) Inflamación del intersticio y del espacio alveolar. En términos generales, existe un infiltrado intersticial, con linfocitos abundantes, mientras que en los espacios aéreos predominan los macrófagos alveolares.
- b) Granulomas que están presentes en la mayoría de los pacientes pero normalmente son pequeños y pobremente diferenciados.
- c) Exudado intraalveolar, en las fases iniciales de la enfermedad. Se debe principalmente a la organización de edema fibrinoso y proteináceo.
- d) Bronquiolitis obliterante, inflamación peri e intrabronquiolar y la presencia de folículos linfoides.
- e) Fibrosis, la severidad y la extensión de los cambios fibróticos varían de paciente a paciente y son más importantes en la forma crónica de la enfermedad.
- f) Alteraciones vasculares: no por vasculitis, pero sí por lesiones vasculares del tipo de la enfermedad vascular pulmonar hipertensiva³⁸.

Ningún hallazgo clínico o de laboratorio aislado es -per se- diagnóstico de la enfermedad. Por lo tanto, éste se debe hacer con la combinación de la historia clínica, síntomas, hallazgos físicos, anomalías radiográficas, pruebas de función pulmonar e inmunológicas, lavado bronquioloalveolar, y el estudio de la biopsia pulmonar.

Algunos autores consideran que la biopsia no es necesaria para el diagnóstico, sin embargo, nuestra experiencia ha sido diferente. El tener aves en México es una práctica muy común y se pueden encontrar anticuerpos específicos en individuos normales. Por otro lado, en muchas ocasiones el tiempo de exposición es muy largo y el inicio de los síntomas relativamente reciente por lo que es difícil aseverar la relación entre la inhalación del antígeno y la enfermedad.

Por experiencia institucional, aproximadamente un 40% de los pacientes evolucionan hacia la fibrosis y de estos el 30% fallece en un promedio de 5 años. Asimismo, alrededor de otro 40% queda con alteraciones clínicas, radiológicas o funcionales de diferentes grados y solamente un 20% curan. Diferentes factores pueden influir en este tipo de evolución y probablemente el más relevante esté representado por las características de la exposición. En nuestro país, por razones socioculturales, es común que la familia conviva en casa con diversos tipos de aves, frecuentemente palomas^{2,3,4} : Existen actualmente grandes incógnitas acerca de la patogénesis de la AAE, cuantos y cuales son los mecanismos para generarla. Buscando respuestas, se ha intentado elaborado una hipótesis integral acerca de la patogénesis de la AAE, en donde se dice que para que ocurra la inflamación, se necesita la presencia de un factor inductor, el antígeno inhalado y un factor promotor. La interacción de ambos gatilla la inflamación pulmonar. Posteriormente, en presencia de factores de regresión, el daño puede ser controlado y

eventualmente resuelto o en presencia de factores de progresión, la inflamación continua y se autoperpetua, lo que subsecuentemente conlleva al desarrollo progresivo de fibrosis intersticial difusa^{3,19,39,40}.

El tratamiento es básicamente evitar la exposición del antígeno agresor y esteroides, en donde se ha observado que cursos cortos pueden no ser suficientes para controlar totalmente la inflamación, por lo que se recomienda tratamientos no inferiores a 6 meses en los casos subagudos, a un año en los enfermos crónicos que presentan una mejoría ostensible e indefinidamente en aquellos pacientes que no mejoran.

Es recomendable el uso de agonistas beta adrenérgicos por vía inhalatoria, para mejorar el componente obstructivo bronquial y mejorar la ventilación. En nuestro medio, con una alta incidencia de tuberculosis, es necesario el uso profiláctico de HAIN en los pacientes que están usando corticoides. En los casos de AAE crónica con grado variable de fibrosis, hemos utilizado desde hace varios años medicamentos que modifican el metabolismo de la colágena, disminuyendo su síntesis o incrementando su degradación. El único de ellos que parece agregar algún beneficio al uso de corticoides, es la colchicina, la cual, aún cuando no modifica en forma significativa el tiempo de supervivencia, mejora la calidad de la misma, cuando menos en los primeros años³.

HIPÓTESIS

La frecuencia de títulos altos de anticuerpos en contra de antígeno aviario (suero de paloma) en una población de sujetos sanos Mexicanos en contacto con aves, es mayor al 10%. En contraposición, los sujetos sin enfermedad y sin contacto con aves presentan menores títulos de anticuerpos contra antígeno aviario.

OBJETIVOS

Conocer los títulos de anticuerpos en contra de antígeno aviario en 2 tipos de población mexicana: sanos sin contacto a las aves y sanos con contacto a las aves. Detectar si los factores como: sexo, edad, intensidad de la exposición, tipo de aves, determinan la presencia y la cantidad de anticuerpos en contra de antígeno aviario medidos por ELISA.

MATERIAL Y MÉTODO

Se recolectaron muestras de sangre venosa periférica (10 ml) de donadores altruistas del Banco de Sangre del INER, a los que además se les aplicó un cuestionario sencillo, que preguntó si habían tenido contacto o no con aves, con que tipo de ave: (palomas, canarios, cotorros, gallina-guajolote y pericos) y el grado de exposición, que se clasificó en:

a) estrecho, cuando la persona cuidaba las aves o permanecían en el interior de la casa-habitación.

b) contacto moderado, cuando la persona no se encargaba de la (s) ave (s) o de cuidarla (s), pero estaban en la azotea o en el patio de la casa.

c) contacto ligero o leve, cuando las aves no estaban en la casa, sino que vivían en un árbol cercano o llegaban de vez en cuando o estaban en otro domicilio que la persona interrogada visitaba en forma ocasional.

Se obtuvieron 226 muestras de sangre de personas que reunían los criterios para la donación de sangre: en mayores de 18 años de edad, con peso corporal de más de 55 Kgs, que no padecieran hipertensión arterial sistémica o hipotensión arterial, ni enfermedades infectocontagiosas, y sin tratamiento alguno en los últimos 15 días, sin antecedentes de homosexualidad o antecedentes de uso de drogas intravenosas, o tener tatuajes.

Se obtuvo el suero libre de elementos formes de la sangre mediante centrifugación a 3000 rpm por 5 min, en centrífuga (Damond-IEC Division),

se colectó el suero y se congela de -2 a -4 grados centígrados hasta su utilización.

Para la determinación de los títulos de anticuerpos en contra del antígeno aviario se utilizó el método de ELISA siguiendo las normas técnicas ya estandarizadas por J. Bañales y cols ⁶, que consistió en: utilizar placas para ELISA polysorp. las cuales se plaquearon con 50 microlitros del antígeno aviario ("pool" de 10 sueros de palomas, almacenadas las alícuotas a -20GC hasta su uso.), a concentración de 100 ng; se dejaron toda la noche a 4 GC. Las placas se lavaron 3 veces por 10 minutos con sol. buffer PBS-Tween 20 al 0.5%; después del último lavado las placas se secaron y se incubaron con PBS-Tween 20 - albúmina aviar al 0.5% por una hora, sin agitación. Se lavaron nuevamente las placas con la solución anteriormente mencionada, para posteriormente colocar las muestras del suero problema por triplicado (50 microlitros de cada una, en dilución de 1:1500), se dejaron incubando por espacio de una hora con agitación y al término del tiempo de incubación nuevamente se procedió a dar 3 lavados por 10 minutos con sol. buffer PBS-Tween 20 al 0.5%.

A las placas se les agregó 50 microlitros del conjugado del anticuerpo (IgG antihumano de rata) en una dilución de 1:10,000 se dejó incubando con agitación por espacio de una hora y nuevamente se aplicaron los 3 lavados con sol. buffer PBS-Tween 20 al 0.5% por 10 minutos. Se les agregó a las placas 50 microlitros de orto-fenil-diamina que se prepara 1 mg/ml con buffer

de citratos pH 4.5 y por cada 10 ml de esta solución se le agregaron 4 microlitros de peróxido de H al 30% . Se dejó incubando por 10 min y se detuvo la reacción con 200 microlitros de ácido sulfúrico 1N, finalmente se leyó la placa en un lector de ELISA Dia Medix BP-96 con un filtro de 402 nanómetros el cual reporta la coloración obtenida en densidades ópticas. Se consideró la reacción positiva a una lectura mayor a 0.22, esta cifra se obtuvo en estudio previo en enfermos con AEE ³⁹.

Método estadístico utilizado: Análisis de varianza, Desviación Standard (SD), correlación de Pearson y fue considerado estadísticamente significativo todo valor cuya probabilidad (p) fuera menor de 0.05 . Los resultados se expresan en tablas de dos por dos.

RESULTADOS

Las personas estudiadas fueron divididas en 2 grupos cuya característica es el antecedente de exposición aparente o no a las aves. Grupo 1 con exposición a las aves (palomas, canarios, cotorros, pericoa, gallinas y guajolotes) que en total suman 120, con una edad promedio de 33.8. El sexo predominante fue el masculino con 79 personas y tan sólo con 41 para el sexo femenino.

Y grupo 0 con 106, la característica principal es NO contacto aparente con las aves. En este grupo la edad promedio fue de 33.19 años y el sexo

masculino con 70 muestras correspondió a la variable predominante. Ambos grupos son similares en edad y sexo (gráfica 1-2).

Del grupo 1, las frecuencias de exposición a un tipo de ave en particular fueron las siguientes: en primer lugar, con exposición a los canarios, se encontró a 42 pacientes, que corresponde al 35%. De ellos 7 personas tenían contacto además de los canarios con pericos; 2 personas referían contacto con canarios y gallinas y una persona con canarios, palomas y pericos. Las 32 restantes únicamente tenían contacto con los canarios.

Veinticuatro personas tenían contacto con las gallinas y guajolotes lo que representa el 20%; tres personas además de gallinas y guajolotes tenían palomas; 2 además canarios y una más pericos.

El contacto con palomas se encontró únicamente en 23 personas (19.17%), de los cuales una persona presentó además exposición a canario y perico y 3 a las gallinas.

Las personas con exposición a pericos fueron 21 y a cotorros 10, lo que representa un 17.5 y 8.3% respectivamente. 7 personas con pericos, refieren además contacto con canarios, 2 con pericos y gallinas y una persona contacto con perico, canario y paloma y una sola persona contacto con canario, perico y cotorro; los demás únicamente contacto con perico y cotorro respectivamente (gráfica 3-4).

En cuanto a los resultados de la cuantificación de anticuerpos circulantes en contra del antígeno aviario, para el grupo 0 fue de 0.034 D.O.; con una

desviación standar (SD) de 0.068. El grupo 1 de contactos su D. O.fue de 0.033 y DS de 0.078, sin diferencias significativas entre los grupos (gráfica 5) Los sujetos en contacto con las palomas registran un máximo de lectura de 0.673 y una media de 0.052, los pericos un máximo de lectura de 0.520 y una media de 0.048, y valores menores para los canarios, cotorros y gallinas con un máximo de lectura de 0.200; 0.036; y 0.063 y media (s) de 0.28; 0.012; y 0.019 respectivamente, sin diferencias significativas (gráfica 6) .

Las relaciones entre las densidades ópticas y el grado de contacto con los diversos tipos de aves, fueron las siguientes: "leve" (34 muestras) mostraron una lectura promedio de 0.044; los que tenían contacto "moderado" (54 sujetos), una media de 0.023 y para los que tenían una exposición "severa" (32 muestras) una media de 0.038. Las diferencias no fueron significativas. (gráfica 7) .

Con tablas de dos por dos se relacionó la historia de contacto positiva con un resultado positivo en prueba de ELISA > 0.22 DO, encontrándose tan sólo 2 casos. En 3 casos historia de contacto negativo y estudio de ELISA positivo (> 0.22 D.O.); 116 personas con historia de contacto positivo, pero ELISA negativo; y 103 sin contacto y estudio de ELISA negativo (Tabla 1) .

DISCUSIÓN

En el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER), que es un centro de concentración para la atención de este tipo de enfermedades, se reciben en promedio 125 casos nuevos de Alveolitis alérgica extrínseca (AAE) al año. En nuestra experiencia, es extraordinario el caso en que el antígeno involucrado en la patogénesis sea el proveniente de aves domésticas y de ellas las más frecuentes son las palomas.

Esto nos hacía suponer, sin bases sólidas, que la población en general tenía un alto contacto específicamente con palomas y que el contacto con ellas era potencialmente más patogénico que el contacto con otras aves. Por otro lado, en nuestros enfermos predominan las mujeres en edad reproductiva ⁴, lo que a su vez nos hace suponer que factores endocrinológicos o de otro tipo pueden ser determinantes, o que las mujeres en esta edad tienen una mayor exposición por ser amas de casa.

Existen antecedentes en otras poblaciones que demuestran que en la población expuesta a antígenos sólo se presentan algunos casos de la enfermedad y ⁶ por otra parte, que aún cuando las personas expuestas pueden montar una respuesta inmune en contra del antígeno, (evidenciándose este hecho por la presencia de anticuerpos circulantes), esto no correlaciona con la presencia de enfermedad ¹³.

En nuestro medio se han realizado estudios similares en los que se encontró que en población abierta es muy poco frecuente el encontrar títulos altos de anticuerpos, y que en enfermos lo frecuente son títulos de más de 0.22 DO ⁵.

^{39, 42, 43}. Sin embargo, no se ha explorado la relación entre los títulos de anticuerpos y el tipo de fuente antagénica, el grado de exposición, ni variables como sexo y edad, información que puede ser de relevancia para el entendimiento de la etiopatogénia de la enfermedad. El presente trabajo tuvo como finalidad ampliar esta información.

En nuestros resultados encontramos que el grupo que declaró tener contacto con aves (grupo 1) era similar en sexo, edad y número al grupo de personas que no tenían conocimiento de estar en contacto con ellas (grupo 0). El interrogatorio fué intencionado, pero es posible que en el grupo 0 existan personas que sin notarlo tienen un contacto lejano y poco frecuente. De acuerdo al interrogatorio, la mitad de los sujetos tienen contacto con aves, lo que confirma nuestra suposición de que esta exposición es muy frecuente en nuestro medio, mientras que la enfermedad al parecer es muy poco frecuente.

Para nuestra sorpresa, las palomas no fueron la fuente más frecuente de exposición, sino los canarios, lo que hace más interesante el hecho de que nuestros pacientes tengan como antecedente el contacto con palomas, apoyando la posibilidad de que éstos antígenos tengan mayor antigenicidad. La segunda fuente de exposición fueron las gallinas y es hasta el tercer lugar que se encuentran las palomas, seguida de los pericos y cotorros.

Como era de esperarse para esta población, fué frecuente que la exposición fuera a más de un tipo de ave, lo que en algunos casos de enfermedad pudiera ser importante.

Al cuantificar los anticuerpos circulantes en contra del "antígeno aviario", encontramos que en el 99.2% de los sujetos estudiados se pudieron detectar lecturas mayores al blanco.

En el grupo que negó tener contacto la lectura media fué de 0.034 DO, con una amplia desviación (0.068); datos similares y sin diferencia estadísticamente significativa se encontraron en los sujetos que se sabían expuestos (0.033 DO 0.078). Sin embargo, algunos sujetos aliados de ambos grupos mostraron lecturas por arriba de 0.22 DO, lo que se considera como de valor para apoyar el diagnóstico en casos de enfermedad.

Apoyando nuestra impresión de que las palomas pudieran ser más antigénicas, encontramos una tendencia a mayores lecturas en expuestos a estas aves, seguidas en forma decreciente por las de los sujetos expuestos a pericos, canarios, cotorros y gallinas, aunque no se pudieron encontrar diferencias significativas. Debe tomarse en cuenta sin embargo que el antígeno utilizado en el ELISA fué suero de palomas, lo que por otra parte, nos confirma la existencia de cruce antigénico entre diferentes aves ^{42, 43, 44}.

Esperábamos encontrar una correlación estrecha entre el grado de exposición (leve, moderada o severa) y el título de anticuerpos. Sin embargo, no existió ninguna diferencia. Se buscó también, la correlación

entre una historia de exposición positiva y una lectura de ELISA positiva o historia negativa y lectura de ELISA negativa sin encontrarla.

Es sorprendente también que ni la edad ni el sexo se correlacionan con la presencia o niveles de anticuerpos.

Todos estos datos nos confirman que la respuesta inmune ante un antígeno de este tipo es completamente individual, y que la presencia de enfermedad nos habla de que el equilibrio entre la inmunidad como mecanismo de defensa y como mecanismo de daño, puede ser perturbado por circunstancias que todavía no conocemos cabalmente.

También confirmamos que la prueba de ELISA para medir la cantidad de anticuerpos circulantes en contra del antígeno aviario es una prueba no diagnóstica pero sí muy útil para el estudio de esta enfermedad, ya que siendo muy sensible es poco específica.

CONCLUSIONES

- 1.- En la población estudiada únicamente 5 sujetos (2%) presentaron niveles de anticuerpos en contra del antígeno aviario mayores a 0.22 DO. De ellos 3 negaron tener contacto con aves, este porcentaje es menor al reportado anteriormente.
- 2.- Al cuantificar los anticuerpos circulantes en contra del antígeno aviario, se encontró que el 99.2% de los sujetos estudiados tuvieron lecturas mayores al blanco, pero muy inferiores al valor establecido como sugestivo de enfermedad (0.22 D.O.).
- 3.- Se encontró una tendencia a mayores lecturas de anticuerpos en sujetos expuestos a las palomas, lo que se explica por el antígeno utilizado. Sin embargo, el contacto con pericos y canarios despierta una respuesta similar.
- 4.- No se encontró la correlación estrecha esperada, entre el grado de exposición (leve, moderada y severa) y el título de anticuerpos.
- 5.- Tampoco se correlaciona la edad o sexo, con la presencia o niveles de anticuerpos

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Fink, J..- Hypersensitivity Pneumonitis.**
Clinica Chest Med., 113 (2): 303-309, Jun 1992.
- 2.- Selman, M., Chapela, R., Raghu, G..- Hypersensitivity Pneumonitis:**
Clinical manifestations, Pathogenesis, Diagnosis, and Therapeutic
Strategies.
Sem. Resp. Med., 14 (5): 353-364, sept 1993.
- 3.- Selman, M., Chapela, R., Salas, J..- Alveolitis alérgica extrínseca.**
Neumología y Cirugía de Tórax, 1 (2): 9-27, 1991.
- 4.- Pérez-Padilla, R., Chapela, R., Salas, J..- Mortality in Mexican Patients with**
Chronic Pigeon Breeder's Lung Compared with Those with Usual Interstitial
Pneumonia.
Am. Rev. Resp. Dis., 148: 49-53, 1993.
- 5.- Sandoval, J., Bañales, J., Selman, M..- Detection of Antibodies Against**
Avian Antigens in Bronchoalveolar Lavage from Patients with Pigeon
Breeder's Disease: Usefulness of Enzyme-Linked Immunosorbent Assay and
Enzyme Immunotransfer Blotting.
Journ. Clinic. Lab. An. 4 (1): 1-5, 1989.
- 6.- Martínez-Cordero, E..- Circulating autoantibodies in patients with pigeon**
Breeder's disease.
Journ. Immunophat., 17 (1):1-6, Jan 1989.

7.- Haitjema, T.- Extrinsic allergic alveolitis caused by goose feathers in a duvet.

Thorax, 47 (11): 990-991, Nov 1992.

8.- Masayuki, A., Kazuki, K.- Difference in the phenotypes of bronchoalveolar lavage lymphocytes in patients with summer-type hypersensitivity pneumonitis, farmer's lung, ventilation pneumonitis, and bird fancier's lung.

J. Allergy Clin. Immunol., 87 (5): 1002-9, May 1991.

9.- Guillon, J-M., Joly, P.- Minocycline-induced Cell-mediated Hypersensitivity Pneumonitis.

Ann. Intern. Med., 117 (6): 476-481, sept. 1992.

10.-Vandepias, O., Malo, J., Dugas, M.- Hypersensitivity pneumonitis-like reaction among Workers exposed to Diphenylmethane Diisocyanate (MDI).

Am. Rev. Resp. Dis., 147 (2): 338-346, 1993.

11.-Ichikawa, Y., Tokunaga, N.- Subcutaneous and mediastinal emphysema associated with Hypersensitivity Pneumonitis.

Chest, 99 (3): 759-761, march 1991.

12.-Teschler, H., Thompson, A.- Bronchoalveolar lavage proccollagen-III-peptide in recent onset hypersensitivity pneumonitis.

Eur. Resp. Journ., 6(5): 709-14, may 1993.

13.-Van Valenberg, P., Lammers, J.- Chronic extrinsic allergic alveolitis in a family with idiopathic pulmonary fibrosis: the importance of histological diagnosis.

Eur. Resp. Med., 5(9): 1154-57, oct 1992.

14.-Buschman, D., Gamsu, G.- Chronic hypersensitivity pneumonitis: use of CT in diagnosis.

Am. Journ. Roentgen. 159(5): 957-60, nov 1992.

15.-Hamagami, S., Miyagawa, T.- A raised level of soluble CD8 in bronchoalveolar lavage fluid in summer-type hypersensitivity pneumonitis in Japan.

Chest, 101(4): 1044-9, apr 1992.

16.-Salvaggio, J.- Immune reactions in allergic alveolitis.

Eur. Resp. Med. 13 (suppl): 47e-59e, apr 1991.

17.-Denis, M., Cormier, Y.- Hypersensitivity pneumonitis: whole Micropolyspora faeni or antigens thereof stimulate the release of proinflammatory cytokines from macrophages.

Am. Jour. Resp. Cell, Molec. Biol., 5(2): 198-203, aug 1991.

18.-Semenzato, G.- Immunology of interstitial lung diseases.

Eur. Resp. Med., 4(1): 94-102, jan 1991.

19.-Selman, M., Montañó, M., Chapela, R.- Lung collagen metabolism and the clinical course of hypersensitivity pneumonitis.

Chest, 94:347, 1988.

20.-Earis, J., Pearson, M.- The inspiratory "squawk" in extrinsic allergic alveolitis and other pulmonary fibroses.

Thorax, 37:92, 1982.

21.-Sansores, R., Salas, J..- Clubbing in hypersensitivity pneumonitis.

Arch. Intern. Med., 150: 1849, 1990.

22.-Muller, N., Miller, R..- Computed tomography of chronic diffuse infiltrative lung disease.

Am. Rev. Resp. Dis, 142: 1206, 1990.

23.-Bourke, S., Banham, S..- Chronic simple bronchitis in pigeon fancier: the relationship of cough with expectoration avian exposure and pigeon breeder's disease.

Chest, 95:598, 1989.

24.-Bourke, S., Banham, S..- Longitudinal course of extrinsic allergic alveolitis in pigeon breeders.

Thorax, 44: 415, 1989.

25.-Mornax, J., Cordier, G..- Activated lung lymphocytes in hypersensitivity pneumonitis.

J. Allergy Clin. Immunol, 74:719, 1984.

26.-Haslam, P., Dewar, A..- Mast cells, atypical lymphocytes, and neutrophils in bronchoalveolar lavage in extrinsic allergic alveolitis.

Am. Rev. Resp. Dis, 135: 35, 1987.

27.-Cormier, Y., Belanger, J..- Persistent bronchoalveolar lymphocytosis in asymptomatic farmers.

Am. Rev. Resp. Dis, 133: 843, 1986.

28.-Salvaggio, J., DeShazo, R..- Pathogenesis of hypersensitivity pneumonitis.

Chest (suppl.):190, 1986.

29.-Ando, M., Hirayama, K..- HLA-Dr3 in Japanese summer-type hypersensitivity pneumonitis induced by trichosporon cutaneoum.

Am. Rev. Resp. Dis, 140:948, 1989.

30.-Martínez-Cordero, E., Barquin, N., Chapela, R., Selman, M..- Hypersensitivity pneumonitis. Deficient suppressor T cell function in avian antigen induced pneumonitis. Arch. Invest. Med, 16: 349, 1985.

31.-Keiler, R., Swartz, S..- Immunoregulation in hypersensitivity pneumonitis: phenotypic and function studies of bronchoalveolar lavage lymphocytes.

Am. Rev. Resp. Dis, 130: 766, 1984.

32.-Barquin, N., Sansores, R., Chapela, R..- Immunoregulatory abnormalities in patients with pigeon breeder's disease.

Lung, 168:103, 1990.

33.-Selman, M., Martinez, E..- Hormonal influences on the development and expression of hypersensitivity pneumonitis.

Rev. Int. Nat. Enf. Resp., MÚx., 1:66, 1988.

34.-Lupi, E., Sandoval, J..- Extrinsic allergic alveolitis caused by pigeon breeding at high altitude (2,240m).

Am. Rev. Resp. Dis., 124:602, 1981.

35.-Sánsores, R., Chapela, R.- Análisis de la celularidad del lavado broncoalveolar en pacientes con neumonitis por hipersensibilidad y fibrosis pulmonar idiopática.

Rev. Inst. Nac. Enf. Resp., 3:154, 1990.

36.-Reyes, N., Wenzel, F.- The pulmonary pathology of farmer's lung disease.

Chest, 81:142, 1982.

37.-Selman, M., Montaña, M.- Concentration, biosynthesis and degradation of collagen in idiopathic pulmonary fibrosis.

Thorax, 41:355, 1986.

38.-Montaña, M., Ramos, C.- Lung collagen inhibitors and spontaneous and latent collagenase activity in idiopathic pulmonary fibrosis and hypersensitivity pneumonitis.

Chest, 96:1115, 1989.

39.-Edwards, J., Fink, J.- Antigens in pigeon breeders' disease.

Immunology, 19:729-734, 1970.

40.-Patterson, R., Schatz, M.- Pigeon Breeder's disease.

Am. J. Med., 60:144-151, 1976.

41.-Fredricks, W., Tebo, T.- The antigens of pigeon breeders' disease.

Int. Arch. Allergy appl. Immun., 53:214-221, 1977.

42.-Reyes, P., Sandoval, J.- Neumonitis por hipersensibilidad a palomas (I).

Arch. Inst. Nac. Cardiol. Méx. 51:97-101, 1981.

43.-Lupi, E., Reyes, P.- Neumonitis por hipersensibilidad a antígeno(s) de paloma.

Arch. Inst. Nac. Cardiol. Méx., 54:561-567, 1984.

44.-Alonso, A., Pionetti, C.- Immunochemical properties of the antigens involved in the pigeon breeders' disease.

Allergol. et Immunopathol, 16,5:347-352, 1988.

45.-Norma Oficial Mexicana para la disposición de sangre humana y sus componentes con fines terapéuticos. pp: 18-25 1994.

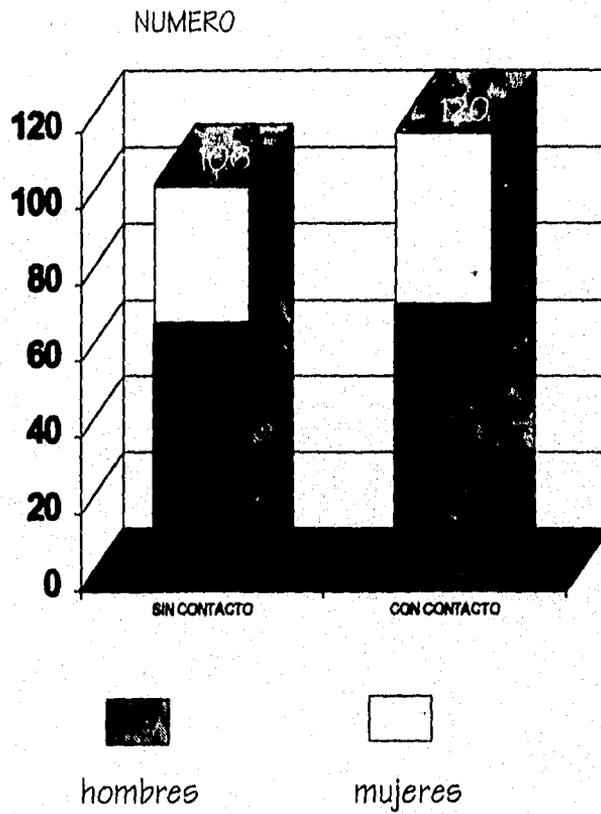
46.-Sütes, D., Terr, A.- The immune response.

Basic and clinical immunology. 7a edic. Lange: pp 34-44. 1991.

47.- Archivo clínico del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias.

RESPUESTA INMUNE HUMORAL EN CONTRA DE ANTIGENO AVIARIO EN PERSONAS SIN ENFERMEDAD PULMONAR

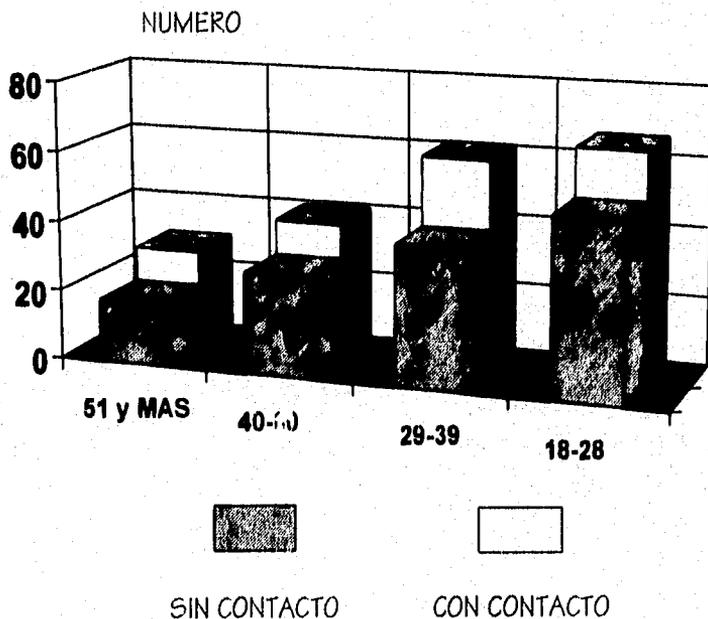
GRUPOS ESTUDIADOS



GRAFICA 1

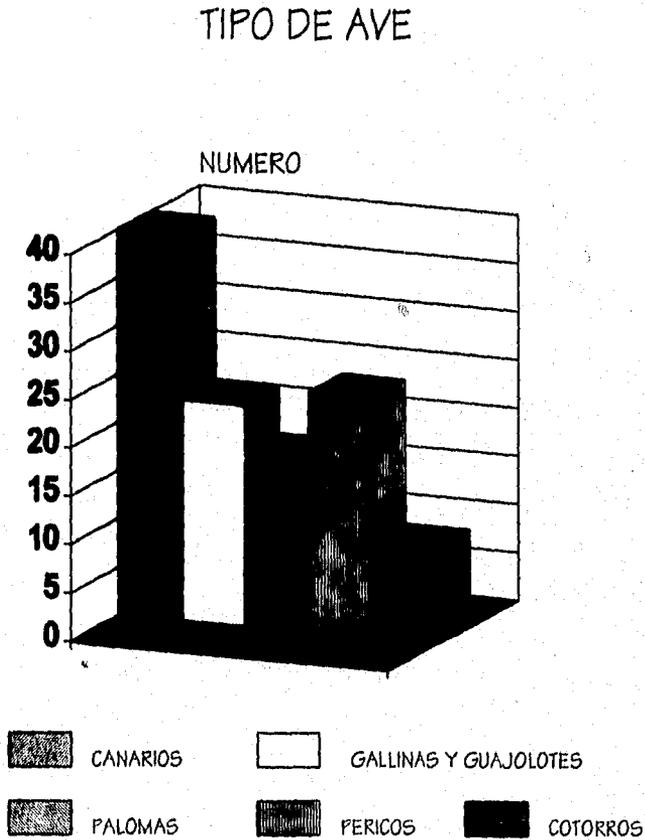
RESPUESTA INMUNE HUMORAL EN CONTRA DE ANTIGENO AVIARIO EN PERSONAS SIN ENFERMEDAD PULMONAR

GRUPOS DE EDAD



GRAFICA 2

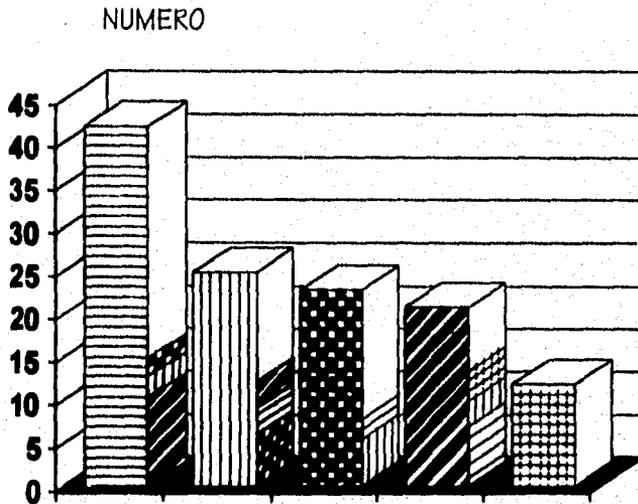
RESPUESTA INMUNE HUMORAL EN CONTRA DE ANTIGENO AVIARIO EN PERSONAS SIN ENFERMEDAD PULMONAR.



GRAFICA 3

RESPUESTA INMUNE HUMORAL EN CONTRA DE ANTIGENO AVIARIO EN PERSONAS SIN ENFERMEDAD PULMONAR.

TIPO DE EXPOSICION



 CANARIOS

 GALLINAS Y GUAJOLOTES

 PALOMA

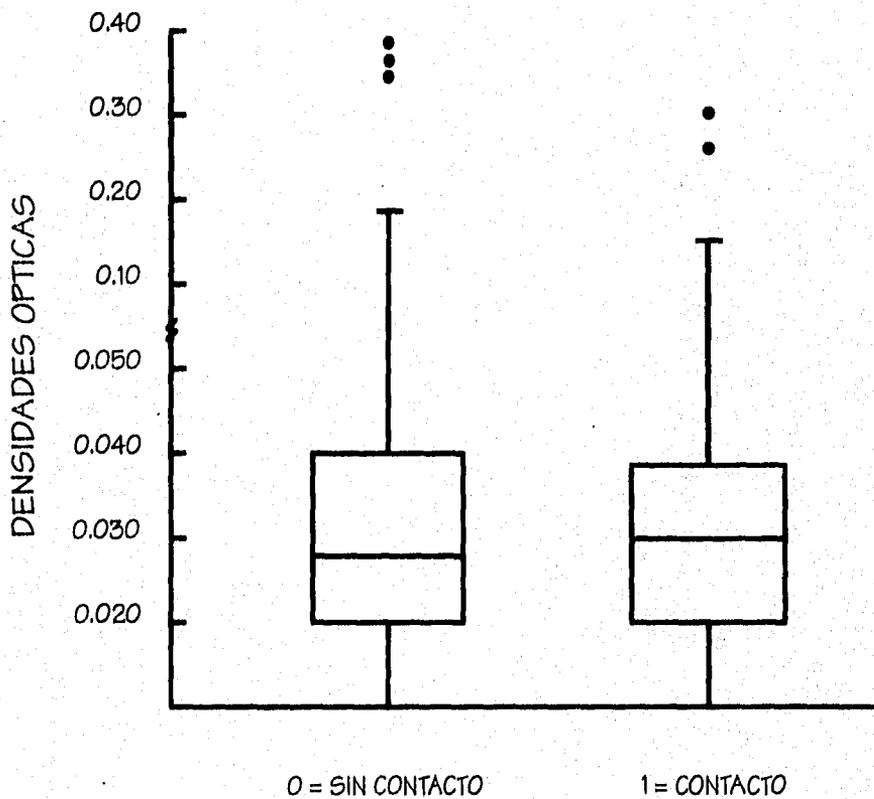
 PERICO

 COTORRO

GRAFICA 4

RESPUESTA INMUNE HUMORAL EN CONTRA DE ANTIGENO AVIARIO EN PERSONAS SIN ENFERMEDAD PULMONAR

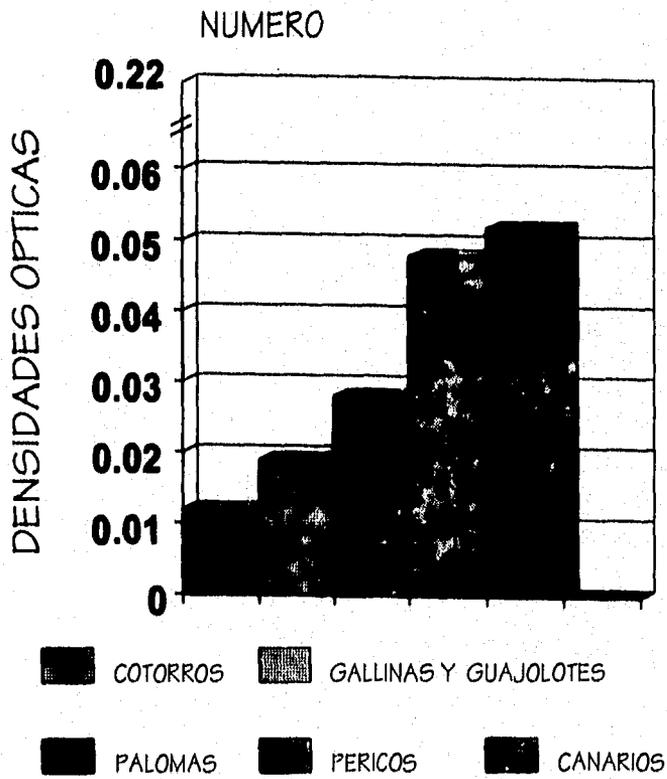
NIVELES DE ANTICUERPOS EN CONTRA DE
ANTIGENO AVIARIO



GRAFICA 5

RESPUESTA INMUNE HUMORAL EN CONTRA DE ANTIGENO AVIARIO EN PERSONAS SIN ENFERMEDAD PULMONAR

TIPO DE AVE VS D.O.



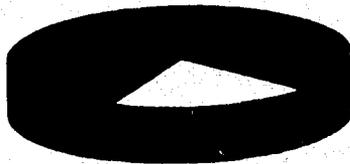
GRAFICA 6

RESPUESTA INMUNE HUMORAL EN CONTRA DE ANTIGENO AVIARIO EN PERSONAS SIN ENFERMEDAD PULMONAR.

GRADO DE EXPOSICION

MODERADO

54.45%



LEVE

34.28%

SEVERO

32.27%

Grupo 1

GRAFICA 7

RESPUESTA INMUNE HUMORAL EN CONTRA DE ANTIGENO AVIARIO EN PERSONAS SIN ENFERMEDAD PULMONAR

PRUEBA DE ELISA

		POSITIVA	NEGATIVA	
HISTORIA DE CONTACTO A AVES	POSITIVA	2	118	120
	NEGATIVA	3	103	106

SENSIBILIDAD = 40 %

ESPECIFICIDAD = 46 %

VALOR PREDICTIVO + = 1.6 %

VALOR PREDICTIVO - = 2.8 %

TABLA 1