



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

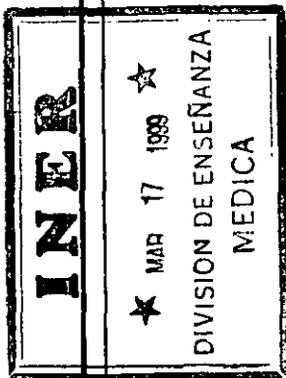
11231

5  
24

FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS

REVISION CLINICO-PATOLOGICA DE NEUMONITIS  
POR HIPERSENSIBILIDAD, EN EL MATERIAL DE  
AUTOPSIA DE 15 AÑOS, EN EL INSTITUTO  
NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS



T E S I S  
PARA OBTENER EL TITULO DE  
NEUMOLOGIA  
PRESENTA:  
DR. JAIME EDUARDO MORALES BLANHIR

TUTOR: DR. JOSE GUILLERMO CARRILLO RODRIGUEZ  
CO TUTOR: DRA. ROSA MARIA RIVERA ROSALES

INER

MEXICO, D. F.

1999

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

2732922



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.

a Adriana

Para cada uno de mis maestros que contribuyeron a mi formación.

A el Dr. Moisés Selman, Dr. Guillermo Carrillo, Dra. Margarita Salazar, Dra. Rosario Rivera, Dra. Georgina Chi lem; cada uno con sus aportaciones hizo posible la conjunción de este trabajo, Gracias.

Para el Dr. Rogelio Pérez Padilla, mi respeto.

# INER

# INDICE

INTRODUCCION

JUSTIFICACION

OBJETIVOS

PACIENTES Y METODOS

ANALISIS ESTADISTICO

RESULTADOS

DISCUSION

CONCLUSIONES

TABLAS Y FIGURAS

REFERENCIAS

## ABREVIATURAS

- a = arterial
- FEV1 = Volumen expiratorio forzado al primer segundo
- FVC = Capacidad vital forzada
- HAP = Hipertensión arterial pulmonar
- INER = Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias
- LBA = Lavado bronquioloalveolar
- NH = Neumonitis por hipersensibilidad
- PaCO<sub>2</sub> = Presión arterial de bióxido de carbono
- PFR = Pruebas de función respiratoria
- PaO<sub>2</sub> = Presión arterial de oxígeno
- RV = Volumen residual
- TAC = Tomografía axial computarizada
- TEP = Tromboembolia pulmonar
- TLC = Capacidad pulmonar total

## RESUMEN

La alveolitis alérgica extrínseca o neumonitis por hipersensibilidad (NH) es una enfermedad pulmonar intersticial difusa originada por la exposición a diversos antígenos inhalados provenientes de varias fuentes, afecta bronquiolos, alveolos y espacios intersticiales.

**Objetivo:** Conocer las características clínicas, funcionales y evaluar histológicamente el porcentaje de inflamación y fibrosis, el grado de hipertensión arterial pulmonar, presencia de trombosis *in situ* y la causa de la muerte, de los pacientes con neumonitis por hipersensibilidad.

**Material y Métodos:** se estudiaron por clínica y patología 31 pacientes que murieron con diagnóstico clínico-patológico de NH en un periodo de 15 años. La interpretación de los resultados se hizo de acuerdo con definiciones operacionales establecidas. Análisis: estadística paramétrica, con nivel de significancia  $p < 0.05$ .

**Resultados:** los 31 pacientes con NH tuvieron una edad promedio  $40 \pm 19$  años al diagnóstico y  $42 \pm 17$  años al momento de la muerte. Sexo: 29 mujeres y 3 hombres. El tiempo de evolución fue 76 meses del inicio de síntomas a la muerte y 39 meses del diagnóstico a la muerte. Cocinaron con leña 8 pacientes (163 meses/año), tabaquismo en 4 (13 paq/año), el antígeno aviario fue positivo en el 35%, negativo en el 25% y no se determinó en el 19%. Su espirometría de ingreso al instituto: capacidad vital forzada FVC, %  $45 \pm 20$ ,  $PaO_2$   $45 \pm 11$  mmHg,  $PaCO_2$   $35 \pm 10$ . Clínicamente la causa de muerte más frecuente fue por infección de vías aéreas inferiores en el 68%. Macro e histológicamente: se halló trombosis *in situ* en el 29%; se encontró hipertrofia concéntrica de la pared ventricular derecha y/o izquierda en el 45%, crecimiento biventricular en el 16%. El porcentaje de inflamación fue del 60%, el porcentaje de fibrosis del 40%; los grados de hipertensión pulmonar de acuerdo a la clasificación de Heat and Edwards: para el grado I, 16%; grado I-II, 13%; grado II, 32%; grado II-III, 6%; grado III, 23%; grado III-IV, 10%. La causa anatómica principal de muerte fueron el daño alveolar difuso y la neumonía de focos múltiples.

**Conclusiones:** En esta serie de pacientes con NH predominó el sexo femenino 9:1, esto se relaciona con lo reportado en la literatura. En las manifestaciones clínicas: no hubo correlación estadística entre los meses de evolución de inicio de síntomas, el diagnóstico y la causa de muerte; sólo se encontró el antígeno aviario positivo en el 35% de los casos. La principal causa de la muerte en la clínica fue por infección de vías aéreas inferiores como consecuencia a su enfermedad de base y al tratamiento inmunosupresor. Macroscópicamente, a diferencia de lo esperado, los pacientes presentaron hipertrofia concéntrica de las paredes ventriculares, pero fue mayor la dilatación de cavidades derechas probablemente por tratarse de eventos agudos la causa de la muerte. Existió un leve predominio de la inflamación sobre la fibrosis, el grado II de hipertensión arterial pulmonar (HAP) fue el más frecuente, no se encontró relación entre la HAP y la trombosis.

## INTRODUCCION

La neumonitis por hipersensibilidad (NH) también conocida como alveolitis alérgica extrínseca, incluye un amplio espectro de patologías pulmonares: intersticiales granulomatosas y bronquiales; se puede presentar por las inhalaciones repetidas, la sensibilización inmune a polvos orgánicos y/o a antígenos de bajo peso molecular. La enfermedad se caracteriza típicamente por la presencia de alveolitis linfocítica y neumonitis granulomatosa; en algunos casos, puede revertir si la exposición al antígeno se elimina. Las exposiciones continuas pueden llevar a la bronquiolitis y a la fibrosis intersticial. El diagnóstico se realiza teniendo una fuerte sospecha clínica.

### Agentes causantes

En los Estados Unidos de Norteamérica la causa más común es la de los granjeros, se ha asociado a la exposición de *actinomyces thermophilic* que se encuentra en el heno húmedo, en el agua contaminada microbiológicamente como las de los sistemas de ventilación, saunas y la asociada con las proteínas aviarias.

En Japón, la NH del verano es debida a una levadura de *trichosporon cutaneum* que se encuentra en la madera y paja del techo de las casas <sup>1,2</sup>.

En México, la forma más común de la NH, es la inducida por inhalación de proteína aviaria, en especial de palomas y pichones <sup>3</sup>.

### Patogénesis

Dentro de las primeras 24 a 48 horas después de la exposición al antígeno existe acumulación de neutrófilos en el pulmón de los individuos sensibilizados, esto es probablemente por la inducción de complejos inmunes formados en la vía aérea, por activación del complemento o por efectos de endotoxinas asociadas al antígeno. Después de varios días se observa un acúmulo de los linfocitos T, macrófagos y células cebadas. Los estudios del lavado bronquioloalveolar (LBA) en humanos así como también en los modelos animales apoyan en la NH, la importancia de la respuesta inmune mediada por células a los antígenos. En estados iniciales de la enfermedad se pueden encontrar en el LBA aumento de las células CD8 y en los estados de fibrosis pueden predominar los linfocitos CD4. En algunas formas de la NH, las células CD4 llegan a ser las células predominantes después de 6 meses de exposición. Los macrófagos alveolares son importantes en la patogénesis porque contribuyen a la liberación de citocinas (factor de necrosis tumoral  $\alpha$ , interleucina 1, productos de lipoxigenasa) que contribuyen a la inducción y perpetuación de la inflamación. Podemos encontrar títulos elevados de IgE <sup>4,5,6,7,8,9,10</sup>, pero no de IgG.

## Diagnóstico

En la NH aguda, la historia clínica sugiere una asociación temporal entre los síntomas y ciertas actividades. El interrogatorio de la historia clínica podría enfocarse a exposiciones ambientales y ocupacionales, como las debidas a animales domésticos, de granja y de jardín, agua potencialmente contaminada (incluyendo la de los humidificadores, vaporizadores, aire acondicionado, inundaciones o fugas), mohos y cuartos contaminados.

Hay una frecuente sobreposición entre la forma aguda, subaguda y crónica de la NH. La forma aguda típicamente inicia 4 a 8 horas después de la exposición inicial, con síntomas sistémicos y respiratorios. Los síntomas respiratorios como los tiros intercostales, tos y disnea se asemejan al asma. Los síntomas sistémicos como la fiebre, escalofrío, malestar general y mialgias en un paciente con placa de rayos x anormal, pueden ser tratados erróneamente como síntomas de neumonía viral o bacteriana. Los pacientes frecuentemente se encuentran febriles y tienen estertores crepitantes. La forma subaguda y crónica son más cambiantes debido a que no existe una clara asociación de síntomas y exposición. La disnea y tos predominan, acompañados de astenia, anorexia y pérdida de peso. Al examen físico podemos encontrar estertores crepitantes bilaterales y algunas veces sibilancias. En estadios más avanzados la cianosis y la insuficiencia cardíaca derecha pueden presentarse. Se ha visto, que encontrar en pacientes con alveolitis alérgica extrínseca secundaria a la exposición por palomas, dedos en palillo de tambor, se asocia a un pobre pronóstico <sup>14</sup>. Las NH crónicas son ahora probablemente más comunes y diagnosticadas; en algunas ocasiones pueden semejarse a la sarcoidosis crónica y a la fibrosis pulmonar idiopática.

Las pruebas de función respiratoria (PFR) en la enfermedad aguda muestran restricción, con una disminución de la capacidad de difusión de monóxido de carbono e hipoxemia <sup>15,16</sup>. Después de retirarse de la exposición la fisiología pulmonar puede mejorar rápidamente, retornando a sus valores basales en 4 a 6 semanas. En la NH crónica se observa restricción, obstrucción o patrones mixtos de la función pulmonar, acompañados con disminución de la capacidad de difusión de monóxido de carbono y otras anomalías del intercambio gaseoso. Cabe mencionar, que del 20 al 60% de los pacientes desarrollan hiperreactividad de la vía aérea no específica, esto se demuestra por los cambios observados en las pruebas de reto con metacolina.

La radiografía de tórax, en la enfermedad aguda, puede ser normal o mostrar nódulos pequeños y difusos de 1 a 3 mm, imágenes en parches alveolares/intersticiales o en vidrio despulido. Las radiografías correlacionan pobremente con los síntomas y la severidad fisiológica. En la NH crónica existen marcaciones intersticiales lineares más prominentes en la periferia y en las zonas de los lóbulos superiores <sup>17,18</sup>.

La tomografía axial computarizada en estadios tempranos, puede ser normal aunque es más sensible que la radiografía de tórax. Con el tiempo en la enfermedad subaguda y crónica la tomografía muestra micronódulos centrolobulillares y opacidades en vidrio despulido, probablemente reflejando bronquiolitis, granulomas no caseificantes o alveolitis linfocítica. La panalización se encuentra en la mitad de los pacientes de las formas crónicas, estas se acompañan con nódulos e imágenes en vidrio despulido, o ambas. Los cambios enfisematosos son vistos en las formas subagudas y crónicas. La adenopatía hiliar es rara <sup>19,20,21,22,23</sup>.

Para la NH, existen tres criterios clínicos mayores: 1).- la historia de exposición a antígenos, se debe investigar las exposiciones ambientales o demostrar la precipitación de anticuerpos antígeno-específico; 2).- desarrollo de síntomas compatibles con NH varias horas después de la exposición y 3).- anomalías en la placa de tórax o TAC. Si se realizó al paciente una biopsia pulmonar y esta es consistente con NH, sustituye a la radiografía de tórax negativa. Otros criterios que apoyan el diagnóstico son la presencia de estertores crepitantes bilaterales, infraescapulares; disminución de la capacidad de difusión de monóxido de carbono, anomalías del intercambio gaseoso en reposo o en ejercicio. La prueba de reto debido a la inhalación del antígeno tiene uso limitado, porque los antígenos y la metodología aplicada no están bien estandarizados, por esta razón no se considera una prueba diagnóstica de rutina.

Para la NH, existen cuatro hallazgos histológicos importantes: 1).- infiltrado intersticial de células mononucleares y linfocitos, su distribución es frecuentemente broncocéntrica, 2).- granulomas no caseificantes, pequeños, que con frecuencia son pobres en su formación, pueden estar ausentes en una tercera parte de las biopsias pulmonares, 3).- bronquiolitis y 4).- fibrosis intersticial, en estadios finales comparte muchas características con la neumonitis intersticial usual, esto hace difícil diferenciarlas <sup>11,12,13</sup>.

### **Curso Clínico y Tratamiento**

La historia natural de la NH es variable. La detección temprana, con el apropiado retiro de la exposición al agente causal, ofrece las mejores alternativas para la recuperación. La enfermedad aguda tiene una resolución de días, después del retiro de la exposición, con mejoría de las manifestaciones clínicas entre las 4 a 6 semanas. Las exposiciones agudas recurrentes o simplemente una exposición severa, pueden presentarse con síntomas continuos y un deterioro fisiológico progresivo. La forma subaguda y crónica presentan formas insidiosas; por ejemplo, en los criadores de palomas quienes fueron seguidos longitudinalmente por 18 años, mostraron cuatro veces más disminución de su función pulmonar, comparando con sus valores esperados. La NH crónica, puede mejorar al retirarse de la exposición. De lo anterior, podemos concluir: una historia clínica cuidadosa del medio ocupacional y ambiental deben ser incluidas cuando se evalúa a un paciente con fibrosis pulmonar idiopática o con sarcoidosis. 9

La clave del tratamiento, es el retiro temprano de la exposición. Actualmente, se tienen mejores derechos en los trabajadores, se evitan las exposiciones específicas: excluyendo a ciertos animales domésticos, controlando la humedad y abatiendo la contaminación microbiana. En algunos casos, el uso de respiradores y purificadores de aire pueden prevenir exacerbaciones episódicas, reducir los síntomas y disminuir los niveles de anticuerpos séricos en la NH. El diagnóstico produce en algunas ocasiones una disrupción social y económica, esto puede ser tomado como una esperanza o una mayor apuración. Los pacientes con pulmón del granjero se quedan en su sitio de labor a pesar del diagnóstico y del riesgo del deterioro clínico. En algunos casos, a pesar de continuar con la exposición al antígeno, la enfermedad no progresa. Un seguimiento longitudinal cuidadoso de los pacientes con NH se requiere para evidenciar el deterioro progresivo de la función pulmonar y del intercambio gaseoso.

Los esteroides vía oral se usan para mejorar los síntomas agudos y las anomalías del intercambio gaseoso, pero no se pueden utilizar para prevenir un nuevo episodio cuando las personas retornan al sitio donde existe la exposición. Con el uso de los esteroides, al inicio, se observa una mejoría de la función pulmonar especialmente en el intercambio gaseoso. Sin embargo, no existen diferencias a largo plazo en la función pulmonar entre los pacientes tratados y los no tratados con esteroides; esto se ha visto en los grupos del pulmón del granjero y los debido a palomas.

Debido al alto índice de efectos colaterales indeseables y graves que conlleva el uso prolongado de esteroides por vía oral, recientemente se ha planteado la posibilidad del uso de esteroides inhalados. Actualmente, el uso de los esteroides por la vía oral podría ser reservados para individuos que muestran deterioro progresivo de la función pulmonar, con dosis de disminución hasta donde exista una mejoría del intercambio gaseoso y otras anomalías fisiológicas.

Se ha observado que los esteroides inhalados mejoran los síntomas de tos y tios intercostales en personas quienes manifiestan limitación al flujo aéreo. En un estudio, en el que se analizó a 9 pacientes <sup>24</sup> a quienes se les administró beclometasona inhalada y sus resultados se compararon con otro grupo a los que se les dio prednisona convencional, se observó una mejoría clínica y funcional con ambos esquemas, aunque el incremento de la PaO<sub>2</sub> fue significativo en el grupo con beclometasona, sin tener tantos efectos colaterales.

En conjunto con el uso de los esteroides inhalados se pueden utilizar los agonistas  $\beta$  adrenérgicos, el oxígeno suplementario durante las 24 horas del día y los programas de rehabilitación pulmonar.

La colchicina que es un medicamento que modifica el metabolismo de la colágena al disminuir los depósitos de fibras, se ha visto que tiene algún beneficio en esta entidad.

El uso de los inmunosupresores como la ciclosporina e inhibidores de la actividad de la lipoxigenasa, se han demostrado su acción a nivel experimental, pero no en la enfermedad humana.

## JUSTIFICACION

Se desconoce el curso clínico de la NH en el INER, así como también si este es modificado por la acción terapéutica.

Otro motivo de la siguiente investigación es que se pretendió conocer las características clínicas-patológicas, la causa de muerte y los hallazgos patológicos en la autopsia de pacientes con NH, en un período de 15 años, en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER).

## OBJETIVOS

- Describir las características clínicas y funcionales de los pacientes con NH
- Describir los hallazgos histopatológicos a la muerte, en el parénquima y vasculatura pulmonar de los pacientes con NH
- Describir las causas y complicaciones de muerte, en los pacientes con NH

## PACIENTES Y METODOS

**Diseño:** Es una serie de casos, retrospectivo

Se revisaron los protocolos de autopsias del Departamento de Patología, del INER, en el periodo de 1983 a 1997.

El total de autopsias revisadas fue de 1984 y de estas, 37 protocolos de autopsias correspondieron al diagnóstico de NH, con la siguiente distribución: 1983, ningún caso; 1984, un caso; 1985, dos casos; 1986, un caso; 1987, dos casos; 1988, cuatro casos; 1989, cuatro casos; 1990, cinco casos; 1991, un caso; 1992, seis casos; 1993, un caso; 1994, cuatro casos; 1995, dos casos; 1996, tres casos; 1997, un caso.

De estos 37 pacientes con el diagnóstico de NH se procedió a la revisión del expediente clínico y del protocolo de autopsia, en el Archivo Clínico y el Departamento de Patología, respectivamente.

## **JUSTIFICACION**

Se desconoce el curso clínico de la NH en el INER, así como también si este es modificado por la acción terapéutica.

Otro motivo de la siguiente investigación es que se pretendió conocer las características clínicas-patológicas, la causa de muerte y los hallazgos patológicos en la autopsia de pacientes con NH, en un período de 15 años, en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER).

## **OBJETIVOS**

- Describir las características clínicas y funcionales de los pacientes con NH
- Describir los hallazgos histopatológicos a la muerte, en el parénquima y vasculatura pulmonar de los pacientes con NH
- Describir las causas y complicaciones de muerte, en los pacientes con NH

## **PACIENTES Y METODOS**

***Diseño:*** Es una serie de casos, retrospectivo

Se revisaron los protocolos de autopsias del Departamento de Patología, del INER, en el periodo de 1983 a 1997.

El total de autopsias revisadas fue de 1984 y de estas, 37 protocolos de autopsias correspondieron al diagnóstico de NH, con la siguiente distribución: 1983, ningún caso; 1984, un caso; 1985, dos casos; 1986, un caso; 1987, dos casos; 1988, cuatro casos; 1989, cuatro casos; 1990, cinco casos; 1991, un caso; 1992, seis casos; 1993, un caso; 1994, cuatro casos; 1995, dos casos; 1996, tres casos; 1997, un caso.

De estos 37 pacientes con el diagnóstico de NH se procedió a la revisión del expediente clínico y del protocolo de autopsia, en el Archivo Clínico y el Departamento de Patología, respectivamente.

## **JUSTIFICACION**

Se desconoce el curso clínico de la NH en el INER, así como también si este es modificado por la acción terapéutica.

Otro motivo de la siguiente investigación es que se pretendió conocer las características clínicas-patológicas, la causa de muerte y los hallazgos patológicos en la autopsia de pacientes con NH, en un período de 15 años, en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER).

## **OBJETIVOS**

- Describir las características clínicas y funcionales de los pacientes con NH
- Describir los hallazgos histopatológicos a la muerte, en el parénquima y vasculatura pulmonar de los pacientes con NH
- Describir las causas y complicaciones de muerte, en los pacientes con NH

## **PACIENTES Y METODOS**

**Diseño:** Es una serie de casos, retrospectivo

Se revisaron los protocolos de autopsias del Departamento de Patología, del INER, en el periodo de 1983 a 1997.

El total de autopsias revisadas fue de 1984 y de estas, 37 protocolos de autopsias correspondieron al diagnóstico de NH, con la siguiente distribución: 1983, ningún caso; 1984, un caso; 1985, dos casos; 1986, un caso; 1987, dos casos; 1988, cuatro casos; 1989, cuatro casos; 1990, cinco casos; 1991, un caso; 1992, seis casos; 1993, un caso; 1994, cuatro casos; 1995, dos casos; 1996, tres casos; 1997, un caso.

De estos 37 pacientes con el diagnóstico de NH se procedió a la revisión del expediente clínico y del protocolo de autopsia, en el Archivo Clínico y el Departamento de Patología, respectivamente.

## **I.- EXPEDIENTE CLINICO**

Se analizaron las siguientes variables: edad en años, sexo femenino o masculino, la evolución en meses del inicio de la sintomatología a la muerte y la evolución en meses de la realización del diagnóstico a la muerte.

### **MANIFESTACIONES RESPIRATORIAS**

#### **Antecedentes**

Se evaluó: la exposición al humo de leña (horas/año), la exposición al tabaco (paquete/año), la exposición a aves en meses y la determinación sérica de antígeno aviario como positiva, negativa o no determinada.

#### **Sintomas y signos**

Los síntomas respiratorios que se analizaron al momento del ingreso fueron: la disnea (grandes, medianos y mínimos esfuerzos); la tos, la expectoración, las sibilancias y a la exploración física los estertores crepitantes (presencia o ausencia).

### **PRUEBAS DE FUNCION RESPIRATORIA (PFR)**

Se analizaron las PFR de ingreso al Instituto, en donde se valoró los flujos y volúmenes pulmonares, así como el intercambio gaseoso en reposo.

Se verificó que los valores reportados fueran estandarizados de acuerdo a la edad, sexo, peso, talla y la superficie corporal.

Los resultados que se evaluaron fueron los reportados en porcentajes del valor normal predicho.

Las variables que se analizaron: capacidad pulmonar total (TLC), volumen residual (RV), capacidad vital forzada (FVC), flujo espiratorio forzado al primer segundo (FEV<sub>1</sub>), relación VEF<sub>1</sub>/FVC.

#### **Intercambio gaseoso**

Los parámetros determinados fueron los gases sanguíneos arteriales en reposo, presión arterial de oxígeno (PaO<sub>2</sub>), presión de bióxido de carbono (PaCO<sub>2</sub>).

Los valores de referencia considerados para los gases sanguíneos a la altura de la Ciudad de México de 2240 metros sobre el nivel del mar son : PaO<sub>2</sub> 67.5 ± 2.5 mmHg, PaCO<sub>2</sub> 32.2 ± 2.5 mmHg, Ph 7.33 - 7.43, Saturación 92 % <sup>45,46,47</sup>

### **TRATAMIENTO**

Se analizaron los esquemas de tratamiento inmunosupresor que tenían los pacientes al momento de la muerte.

## **CAUSAS Y COMPLICACIONES DE LA MUERTE**

Se analizaron las causas y complicaciones de la muerte en la clínica de los pacientes con NH.

## **II.- PROTOCOLO DE AUTOPSIA**

### **HALLAZGOS MACROSCOPICOS**

#### **Pulmón**

Se obtuvieron las descripciones macroscópicas de los pulmones, y se evaluaron los hallazgos encontrados en la etapa subaguda y crónica.

#### **Corazón**

Se obtuvieron las descripciones macroscópicas del corazón y se evaluó: a).- el engrosamiento de las paredes ventriculares del corazón por hipertrofia concéntrica y b).- si existió o no dilatación de cavidades cardíacas.

### **HALLAZGOS MICROSCOPICOS**

#### **Pulmón**

Los cambios histológicos que se analizaron en los diferentes cortes del parénquima pulmonar fueron: a).- el porcentaje de inflamación, b).- el porcentaje de fibrosis, c).- la presencia y grado de hipertensión arterial pulmonar (HAP), y d).- si existió o no trombosis.

La intensidad del infiltrado inflamatorio y el grado de fibrosis observado varió de acuerdo al tiempo de evolución de la enfermedad.

#### **Vasculatura pulmonar**

La hipertensión en el sistema vascular pulmonar se refleja por los cambios histológicos en las arterias pulmonares y con frecuencia también en las venas. Las alteraciones patológicas que presentaron estos vasos sanguíneos, se dividieron de acuerdo a la clasificación histológica hecha por Heat y Edwards, en seis grados de severidad <sup>34,35,36,42,43,44</sup>.

## GRADOS HISTOLOGICOS DE LA HIPERTENSION ARTERIAL PULMONAR

GRADO	HALLAZGOS MICROSCOPICOS
<b>Potencialmente reversibles</b>	
I	-Hipertrofia de la media, de la muscular de las arterias pulmonares. Extensión de músculo dentro de la pared de las arteriolas pulmonares.
II	-Hipertrofia del músculo más proliferación de las células de la íntima en arteriolas y arterias musculares pequeñas.
III	-Hipertrofia del músculo más fibrosis subendotelial. Eventualmente, masas concéntricas de tejido fibroso y reduplicación de la lámina elástica interna que ocluye la luz vascular de arteriolas y arterias musculares pequeñas. Arterias elásticas muestran aterosclerosis.
<b>Usualmente irreversibles</b>	
IV	-La hipertrofia del músculo es menos aparente, existe dilatación progresiva de las arterias pequeñas, especialmente las que se encuentran cercanas a los vasos con oclusión fibrosa de la íntima.
V	-Lesiones plexiformes y angiomatoides más macrófagos llenas de hemosiderina intraalveolares.
VI	-Arteritis necrotizante con trombosis. Necrosis fibrinoide de la pared de la arteria con infiltrado transmural de leucocitos polimorfonucleares y eosinófilos

### **Corazón**

Histológicamente se evaluaron los cambios de hipertrofia de las paredes ventriculares.

### **CAUSAS Y COMPLICACIONES DE LA MUERTE**

Se analizaron las causas y complicaciones de muerte en el protocolo de autopsia, de los pacientes con NH.

### **ANALISIS ESTADISTICO**

El análisis de los resultados se realizó en dos fases: la primera con estadística descriptiva, tomando la medida de tendencia central y de dispersión más representativa (promedio, moda, mediana, rango y, desviación estándar) según se consideró apropiado. Posteriormente se utilizó para comparar grupos independientes una prueba de t, con nivel de significancia  $p < 0.05$ . Para conocer las variables de mortalidad se aplicó un análisis de regresión logística.

**Corazón**

Histológicamente se evaluaron los cambios de hipertrofia de las paredes ventriculares.

**CAUSAS Y COMPLICACIONES DE LA MUERTE**

Se analizaron las causas y complicaciones de muerte en el protocolo de autopsia, de los pacientes con NH.

**ANALISIS ESTADISTICO**

El análisis de los resultados se realizó en dos fases: la primera con estadística descriptiva, tomando la medida de tendencia central y de dispersión más representativa (promedio, moda, mediana, rango y, desviación estándar) según se consideró apropiado. Posteriormente se utilizó para comparar grupos independientes una prueba de t, con nivel de significancia  $p < 0.05$ . Para conocer las variables de mortalidad se aplicó un análisis de regresión logística.

## RESULTADOS

Se analizaron sólo 31 pacientes, de los 37 protocolos de autopsia, con diagnóstico de NH, se excluyeron seis por falta de expediente clínico.

### I.- ASPECTOS CLINICOS

Las características sociodemográficas de los pacientes con NH se resumen en la tabla 1. La edad promedio de los pacientes fue de  $40 \pm 19$  años al momento del diagnóstico y de  $42 \pm 17$  años al momento de la muerte. La edad de distribución mostró su más alta frecuencia en la quinta década de la vida. La mayoría fueron mestizo mexicanas y mujeres, en relación 9:1, F:M. Quince pacientes fueron residentes del Distrito Federal, 12 del Estado de México y 4 pertenecieron a otros estados (Guanajuato, Guerrero, Oaxaca y Puebla). Las 29 mujeres se dedicaban a las labores del hogar, de los 3 hombres 2 fueron campesinos y otro pintor. Los pacientes tenían  $76 \pm 51$  meses de evolución de inicio de los síntomas a la muerte y  $39 \pm 40$  meses de evolución de la realización del diagnóstico a la muerte.

### MANIFESTACIONES RESPIRATORIAS

#### Antecedentes

Exposición al humo de leña : ocho pacientes tenían por lo menos 2 horas diarias de exposición, 7 días a la semana, con un índice de 163 horas/año.

Exposición al tabaco : cuatro pacientes tuvieron tabaquismo activo, con un índice tabáquico promedio de 13 paquete/año.

Exposición a aves : 25 pacientes tuvieron el antecedente de contacto con aves de ornato y palomas con un promedio de 100 meses, en seis pacientes no se describió.

Antígeno aviario : 25 pacientes tuvieron el antecedente del contacto con aves, la prueba serológica de antígeno aviario fue positiva en el 35% (11 pacientes), negativa en el 25% (8 pacientes) y no se determinó en el 19% (6 pacientes).

#### Síntomas y signos

Los síntomas y signos respiratorios que se encontraron se mencionan en la tabla 2. La disnea de medianos esfuerzos, la tos y la expectoración fueron los síntomas más frecuentes. Los estertores fueron del tipo crepitantes y con predominio en ambas regiones infraescapulares.

### PRUEBAS DE FUNCION RESPIRATORIA

Los resultados de las pruebas de función respiratoria se describen en la tabla 3.

Todos los pacientes se encontraron en rango aproximado de peso y estatura para la población mexicana, la mayoría vivían a la altura de la ciudad de México, 2240 metros sobre el nivel del mar para la interpretación de las pruebas de función respiratoria y el intercambio gaseoso.

En 25 pacientes se determinó la capacidad vital forzada (FVC) con un promedio de  $45 \pm 20$  % y con un flujo espiratorio forzado al primer segundo (FEV<sub>1</sub>) de  $34 \pm 11$  %, la relación FEV<sub>1</sub>/FVC 85; en sólo 21 de ellos se determinó la capacidad pulmonar total (TLC) con un promedio de  $55 \pm 18$ % y un volumen residual (RV) de  $89 \pm 28$ %.

Todo ello demuestra que existió en los pacientes, en quienes se determinaron las capacidades y flujos pulmonares, una restricción de moderada a severa, sin obstrucción.

### **Intercambio gaseoso**

El intercambio gaseoso se determinó en los 31 pacientes en estado estable y sin oxígeno con una PaO<sub>2</sub> promedio  $45 \pm 11$  mmHg y una PaCO<sub>2</sub>  $35 \pm 10$  mmHg.

Esto demuestra que los pacientes tenían hipoxemia de moderada a grave, con/sin retención de CO<sub>2</sub>.

### **TRATAMIENTO**

En 26 pacientes se describió el uso de terapia inmunosupresora: prednisona más colchicina vía oral en el 43% (13 pacientes), sólo con prednisona vía oral 35% (11 pacientes), con prednisona más D-penicilamina vía oral 6% (2 pacientes) y sin ningún tratamiento 16% (5 pacientes).

### **CAUSAS Y COMPLICACIONES DE LA MUERTE**

Las principales causas y complicaciones de muerte en la clínica, se enumeran en la tabla 4.

#### **Causas**

Clinicamente las causas de muerte fueron: infecciones de vías aéreas inferiores en el 68% (21 pacientes), tromboembolia pulmonar (TEP) en el 9% (3 pacientes); otras causas fueron el absceso pulmonar, la tuberculosis pulmonar, el infarto agudo al miocardio, la sepsis y la pancreatitis aguda con un 3% (1 paciente, cada uno).

#### **Complicaciones**

La principal complicación de la muerte descrita en estos pacientes fue: cor pulmonale en el 87% (27 pacientes); otra complicación fue el empiema en el 3% (1 paciente).

Se comparó por grupos de edad, entre los menores y mayores de 50 años, ver tabla 5. Se observa una diferencia significativa, en el inicio de la sintomatología a la muerte y en la FVC; en el resto de las comparaciones que fueron las variables relacionadas con el intercambio gaseoso, el porcentaje de inflamación y de fibrosis, no mostraron diferencia estadísticamente significativa. Como se pudo apreciar los menores de 50 años tuvieron una evolución más larga y con un deterioro mayor de la función pulmonar.

Se realizó un análisis de regresión logística para conocer las variables predictoras de mayor riesgo, entre los grupos menores y mayores de 50 años. Se observó que las variables: inicio de la sintomatología a la muerte, la PaO<sub>2</sub> y el porcentaje de fibrosis, tuvieron la mayor probabilidad de riesgo de predecir la muerte, con diferencia estadística; en el resto de las variables FVC, PaCO<sub>2</sub> y porcentaje de inflamación no existió diferencia significativa, Tabla 6.

Todo esto muestra que los pacientes entre mayor edad, menor PaO<sub>2</sub> y mayor grado de porcentaje de fibrosis, tienen mayor probabilidad de riesgo de morir.

También se comparó por grupos en relación al tiempo, se dividió a la muestra en menores y mayores de 5 años de evolución, tabla 7. Ninguna variable mostró diferencia estadísticamente significativa (prueba t,  $p > 0.05$ ).

Se realizó un análisis de regresión logística para determinar variables predictoras de riesgo, entre los grupos menores y mayores de 5 años de evolución, tabla 8. Se observó que en todas las variables no existió una probabilidad de riesgo de predecir la muerte.

En la **figura 1**, se encontró una correlación negativa, con significancia estadística, entre la edad en años de los pacientes con el tiempo de evolución en meses ( $r = -0.423$ ,  $p < 0.05$ ); los pacientes de mayor edad tienen menor tiempo de evolución, esto se observó también cuando se comparó con una prueba de t, para el grupo menores y mayores de 50 años.

La **figura 2** muestra la supervivencia del grupo de pacientes con neumonitis por hipersensibilidad 50% de los pacientes murió a los 5 años y el 75% de los pacientes falleció a los 9 años.

## **II.- ASPECTOS ANATOMOPATOLOGICOS**

### **HALLAZGOS MACROSCOPICOS**

#### **Pulmón**

En los pacientes en los que se observó hallazgos de un estadio subagudo, el tejido pulmonar fue relativamente normal o de color rojizo y de aspecto consolidado al corte, con acentuación de la arquitectura alveolar.

En los pacientes en donde la enfermedad fue crónica, los pulmones eran de color café grisáceo, de consistencia firme al corte, con una gran cantidad de tejido fibroso y con formación de espacios quísticos (panalización) predominantemente en los lóbulos superiores. Estos cambios macroscópicos no fueron diferentes a los que se describen en la fibrosis pulmonar idiopática.

## **Corazón**

Del total de pacientes, sólo se encontró hipertrofia concéntrica de la pared ventricular derecha y/o izquierda en 45% (14 casos) y la hipertrofia concéntrica de las paredes cardíacas fue biventricular en 16% (5 casos) <sup>25,26</sup>.

La dilatación cardíaca se encontró en 71% (22 casos): de cavidades derechas fueron 9 casos y el resto correspondieron a dilatación global

## **HALLAZGOS MICROSCOPICOS**

### **Pulmón**

Los porcentajes de inflamación y de fibrosis del parénquima pulmonar encontrados en los pacientes se resumen en la tabla 9. Los porcentajes de inflamación que se observaron fueron: del 75% (1 caso), 70% (3 casos), 60% (11 casos), 50% (1 caso), 40% (5 casos), 30% (7 casos), y 20% (3 casos); los más frecuentes fueron del 60% y 30% con 11 y 7 casos, respectivamente.

En todas las autopsias de NH se observó un infiltrado inflamatorio agudo y crónico mononuclear con predominio de linfocitos y células plasmáticas de intensidad variable, dispuestas en forma intersticial, este infiltrado alternó con zonas de parénquima pulmonar normal <sup>12,27,28,29,31</sup> (**Fig.3**) y se localizaba alrededor de pequeños bronquios y bronquiolos, pero fue más uniforme en los septos alveolares en donde se asoció también con grados variables de fibrosis (**Fig. 4**).

Los porcentajes de fibrosis que se observaron fueron: del 80% (3 casos), 70% (7 casos), 60% (5 casos), 50% (1 caso), 40% (11 casos), 30% (3 casos), y 25% (1 caso), los más frecuentes fueron del 40% y 70% con 11 y 7 casos, respectivamente.

La fibrosis estaba constituida por depósitos densos de tejido fibroconectivo (colágena) y se localizaba principalmente en los septos alveolares, provocando un engrosamiento de los mismos, así como ruptura de varias paredes alveolares afectadas formando áreas de panalización; esto último se observó en los casos donde predominó el porcentaje de fibrosis sobre el de inflamación. Para evaluar el porcentaje de fibrosis presente en todos los casos, se realizó la tinción de histoquímica tricrómico de Masson, que tiñe de color azul el tejido fibroconectivo y colágena, con la cual se gradificó con mayor facilidad la cantidad de fibrosis (**Fig. 5**).

Otras alteraciones histológicas que se encontraron además de la inflamación y la fibrosis del parénquima pulmonar, fueron la presencia de pequeños granulomas no caseificantes compuestos por histiocitos epitelioides, células gigantes multinucleadas de tipo Langhans <sup>27,28,29,30,32</sup> (**Fig.6**) que en ocasiones presentaron un material birrefringente dentro de su citoplasma (**Fig. 7**), con frecuencia se encontraron asociados con linfocitos y células plasmáticas en el intersticio en forma peribronquial o peribronquiolar; en su mayoría se observaron dentro de los

espacios intraalveolares. Otros cambios histológicos asociados a estas alteraciones histológicas pulmonares, fueron la presencia de acúmulos de macrófagos alveolares dentro de los espacios intraalveolares (**Fig. 8**) adyacentes a las áreas donde hubo mayor daño tisular como es la inflamación y sobre todo de fibrosis con daño a las células de revestimiento alveolar (neumocitos tipo I), que se caracterizó por hiperplasia, hipertrofia y metaplasia cuboide del epitelio <sup>33</sup>, con predominio en las áreas donde había un intenso infiltrado inflamatorio.

### **Vasculatura pulmonar**

Los grados de severidad en la hipertensión pulmonar se describen en la tabla 10. Los grados de hipertensión observados en la vasculatura pulmonar fueron: el grado I (5 casos), I-II (4 casos), II (10 casos), II-III (2 casos), III (7 casos), III-IV (3 casos), los más frecuentes fueron el II y el III, con 10 y 7 casos, respectivamente.

Los hallazgos histológicos variaron desde la presencia de hipertrofia de la capa media con extensión leve a la capa muscular, para el grado I <sup>35,36,37</sup> y proliferación de la capa íntima con hipertrofia de la capa muscular para el grado II <sup>33,38,39</sup>, con hipertrofia de la capa muscular con fibrosis subendotelial y masas concéntricas que ocluyen la luz vascular de arteriolas y arterias pequeñas en el grado III <sup>33,35,36,38</sup> (**Fig. 9**) y las lesiones plexiformes para el grado IV <sup>25,26</sup> (**Fig. 10**).

Algunos de los pacientes con hipertensión arterial pulmonar con mayor afección 29% (9 casos) presentaron trombos organizados recientes y recanalizados, los cuales ocluían la totalidad de la luz en los primeros. Los trombos organizados recientes estaban constituidos por fibrina y fibroblastos, en la periferia adheridos al endotelio vascular; en los trombos recanalizados se observó además tejido fibroconectivo que ocluía totalmente la luz del vaso y sobre dicho tejido existía neoformación vascular.

### **Corazón**

Histológicamente las fibras del miocardio presentaron hipertrofia e hiperplasia de las mismas en los diferentes cortes de músculo cardíaco, observado en el microscopio de luz.

## **CAUSAS Y COMPLICACIONES DE LA MUERTE**

Las principales causas y complicaciones de la muerte en el protocolo de autopsias, se enlistan en la tabla 11.

### **Causas**

La principal causa de muerte, fue el daño alveolar difuso 32% (10 casos), donde los hallazgos histológicos variaron de acuerdo al tiempo de evolución (estadio agudo y en organización de la misma). En el daño alveolar agudo o exudativo se presentó edema intersticial intraalveolar con grados variables de hemorragia y depósitos de fibrina. El edema intersticial fue prominente y las membranas hialinas fueron la característica histológica de este estadio, estas últimas

estuvieron constituidas de detritus nucleares y citoplásmicos, mezclados con pequeñas cantidades de fibrina que cubrían las membranas basales desnudas, también había escaso infiltrado inflamatorio intersticial de linfocitos, células plasmáticas y macrófagos. El estadio de organización del daño alveolar difuso se caracterizó por la proliferación de fibroblastos dentro del intersticio y focalmente dentro de los espacios aéreos, inflamación intersticial con linfocitos, células plasmáticas e hiperplasia de células de revestimiento alveolar, la formación de membranas hialinas y la presencia de edema residual fue mínima y la fibrosis estuvo constituida por agregados de fibroblastos en forma laxa con células inflamatorias mononucleares y poco depósito de colágena en forma aislada. En la mayoría de los casos estos dos patrones histológicos se sobrepusieron haciendo difícil la separación de ambos.

La segunda causa de muerte de estos pacientes fue la neumonía de focos múltiples 23% (7 casos), la que se caracterizó histológicamente por intenso infiltrado inflamatorio de leucocitos polimorfonucleares distribuidos en forma multifocal; acompañando a estas zonas inflamatorias había necrosis y detritus celulares, así como abundantes macrófagos espumosos.

Otras causas de muerte fueron la TEP y la insuficiencia cardiaca congestiva venosa 10% (3 casos, cada uno), en los primeros casos los trombos fueron de reciente formación y ocluían totalmente la luz de vasos de pequeño, mediano y gran calibre; en los segundos las cavidades derechas o izquierdas macroscópicamente se encontraban dilatadas y en algunas ocasiones se observó hipertrofia concéntrica ventricular derecha, izquierda o biventricular que con el derrame pleural, la ascitis y la hepatoesplenomegalia congestiva, se integró el diagnóstico anatomoclínico de insuficiencia cardiaca congestiva venosa.

Otras causas de muerte no relacionadas directamente con el diagnóstico de NH en estos pacientes fueron: pancreatitis necrótica hemorrágica, neoplasias malignas 6% (2 casos, cada una), necrosis aguda del miocardio, hemorragia occipital e infarto cerebral 3% (1 caso, cada uno).

### **Complicaciones**

La principal complicación que se encontró en estos pacientes fue la bronquitis y bronquiolitis crónica 35% (12 casos), esta se caracterizó por hiperplasia del epitelio bronquial y bronquiolar con infiltrado inflamatorio crónico de linfocitos y células plasmáticas tanto en el espesor del epitelio como en la submucosa; en los casos en que se asoció con neumonía de focos múltiples 23% (7 casos), existió un intenso infiltrado inflamatorio de leucocitos polimorfonucleares localizados tanto en el espesor de la mucosa como en el parénquima pulmonar; de manera multifocal estos sitios inflamatorios mostraron además, detritus celulares, fragmentos nucleares, algunas bacterias gram positivas o negativas, en forma ocasional y así como metaplasia escamosa del epitelio bronquial y bronquiolar, esto último relacionado con la intensidad del infiltrado inflamatorio crónico

existente en la mucosa.

La segunda complicación fue el enfisema buloso 35% (11 casos), este se localizó en forma macroscópica en los ápices pulmonares y en la histología destacó la presencia de dilataciones pseudoquísticas con contenido aéreo secundarios a la ruptura de múltiples paredes alveolares con formación de clavas de retracción.

La tercera causa de complicaciones fueron las bronquiectasias saculares 26% (8 casos), en la histología se caracterizó por la dilatación de la luz bronquial y bronquiolar con moco en su interior en ambas estructuras histológicas, en algunas ocasiones presentaron un intenso infiltrado inflamatorio agudo caracterizado por leucocitos polimorfonucleares en el espesor de la mucosa y en la luz.

La cuarta complicación fue el cor pulmonale en el 16% (5 casos), con insuficiencia cardiaca derecha, hipertensión arterial pulmonar, edema pulmonar y congestión pasiva crónica hepatoesplénica, en algunos casos.

Otra complicación fue el empiema en el 3% (1 caso).

## DISCUSION

La muestra de 31 pacientes de esta serie de casos, fue obtenida de 1984 protocolos de autopsias, realizadas durante el período de 1983 a 1997, en el departamento de patología, del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias.

Al igual que lo reportado en la literatura la población que se estudió de pacientes con NH, la mayor parte fueron mujeres y dedicadas a las labores del hogar.

El tiempo de evolución de inicio de los síntomas y de la realización del diagnóstico no mostró significancia clínica, cuando se comparó con el momento de la muerte; pero si mostró diferencia significativa y fue factor de riesgo entre los menores y mayores de 50 años. No hubo diferencia significativa entre la edad del diagnóstico y la edad de la muerte.

De los tres criterios clínicos mayores para el diagnóstico de la NH, el primero corresponde a la historia de exposición a antígenos u otros estímulos; en 25 pacientes se tuvo el antecedente de contacto con aves, este factor de riesgo es la principal causa de NH en nuestro medio. La prueba serológica de antígeno aviario fue positiva en 11 de ellos, negativa en 8 y no se determinó en 6 pacientes, esto nos podría sugerir dos cosas: la prueba no es tan sensible y específica para todos los antígenos aviarios de exposición o podría considerarse que el estímulo actúa como un factor circunstancial y no como el causante del problema. No se encontró relación causa efecto en los antecedentes por exposición al humo de leña asociada con bronquitis crónica y obstrucción al flujo aéreo <sup>40</sup>, ya que la bronquitis asociada a la NH presenta parámetros histológicos diferentes a la asociada por el humo de leña, esta última tiene una distribución histológica irregular y es fibroantracótica. Con respecto al humo del cigarro, los hallazgos encontrados histológicamente en este grupo de pacientes, fueron diferente a los descritos en el EPOC <sup>41</sup>. El segundo criterio clínico de importancia es el desarrollo de síntomas posterior a la exposición, este dato no estuvo descrito en la mayoría de los expedientes, su utilidad es principalmente para el diagnóstico de las formas agudas de la enfermedad, aunque en nuestro medio predominan las formas subagudas y crónicas. El tercer criterio clínico fue la placa de tórax, no mostrando patrón radiológico relevante relacionado con la mortalidad, ya que únicamente 20% presentaban pnalización. El resto de las radiografías mostró patrones mixtos que sugerían inflamación y fibrosis.

En la exploración física predominaron los estertores crepitantes (100%) como se ha descrito en esta entidad, lo que correlacionó con las hallazgos histopatológicos ya que el 35% de los pacientes presentaban bronquiolitis crónica.

En las PFR se observó una restricción de moderada a severa, que tuvo significancia estadística cuando se comparó entre los grupos mayores y menores de 50 años, pero sin ser factor de probabilidad de riesgo en la muerte. La hipoxemia fue de moderada a severa, sin tener significancia estadística, en la edad y el tiempo de evolución, solo se consideró de importancia en la probabilidad de riesgo de muerte cuando la variable dicotómica fué menores y mayores de 50 años.

En la gráfica de sobrevivida, en el tiempo de evolución el 50% de los pacientes murieron a los 5 años, para el análisis del estudio se dividió en dos grupos: el primero, correspondió a los menores y mayores de 5 años de evolución, no encontrándose diferencia estadística en las variables analizadas al compararlas y tampoco como variables predictoras de riesgo de muerte; el segundo grupo correspondió a los menores y mayores de 50 años, los más jóvenes tenían mayor tiempo de evolución demostrado por la diferencia entre grupos y el coeficiente de correlación y esta variable se consideró como predictora de riesgo de muerte; este mismo grupo se encontró con mayor deterioro funcional al inicio del diagnóstico sin contribuir a el riesgo de la muerte.

En estos pacientes, en la clínica, la principal causa de muerte fue la infecciosa, a esto contribuyó: la enfermedad de base por la pérdida de la arquitectura pulmonar; el uso de inmunosupresores, 26 de los pacientes al momento de la muerte tenían uno o más de estos medicamentos como parte de su terapéutica, y además de un mal manejo de secreciones.

El infarto agudo al miocardio, la sepsis, la pancreatitis aguda, fueron causas de muerte no relacionadas a la enfermedad de base. Patología describió algunas otras, como las neoplasias malignas, la hemorragia occipital derecha e infarto cerebral. La tuberculosis y el absceso pulmonar fueron sospechados en la clínica y ambos no se corroboraron en la autopsia.

El cor pulmonale fue la complicación clínica más frecuente como era de esperarse, estos pacientes además cursaron con grados variables de HAP en la histología, siendo estos dos parámetros parte de la historia natural de la enfermedad. El menor porcentaje del diagnóstico del cor pulmonale por patología, porque es considerado como parte de la insuficiencia cardiaca congestiva venosa, que conlleva implícito el cor pulmonale. La HAP fue de leve a moderada, no se encontraron los grados V y VI, no se asoció con trombosis, probablemente por el tratamiento que recibieron o el tiempo de evolución que no es fue largo en la mayoría de ellos. Esta última no fue un factor pronóstico en la sobrevivida. Otra complicación fue el empiema demostrado en la clínica y por patología.

Los cambios macroscópicos observados en los pulmones estuvieron relacionados con la cronicidad de la enfermedad y correspondieron a las etapas subagudas y crónicas, como se ha descrito en la prevalencia de esta entidad en el Instituto.

En las cavidades cardiacas se presentó hipertrofia concéntrica derecha, izquierda o biventricular, pero predominó la dilatación de cavidades derechas por tratarse la muerte de eventos agudos, condicionados por el aumento de la HAP secundaria a la hipoxia alveolar.

La inflamación predominó sobre la fibrosis, sin significancia estadística, al compararlas. La fibrosis correlacionó como variable predictora de mortalidad en los pacientes mayores de 50 años; esta tiene un peso mayor en el pronóstico cuando se determina al momento del diagnóstico.

En estos pacientes, por patología, las principales causas de muerte fueron el daño alveolar difuso y la neumonía de focos múltiples. El daño alveolar difuso abarca las manifestaciones de un número variado de patologías (las infecciones, el uso de inhalantes, de drogas, de agentes quimioterapéuticos, la sepsis, los misceláneos, etc); la diferencia en números con la clínica de las infecciones de vías aéreas inferiores podría deberse a que por patología se especifican por zonas de parénquima, bronquios, bronquiolos y alveolos. La tercer causa de muerte fue la TEP que se pensó en la clínica y se corroboró en la autopsia

Las complicaciones más frecuentemente observadas en las autopsias fueron la bronquitis, bronquiolitis, enfisema y broquiectasias saculares que forman parte del espectro de la NH y observamos que están relacionadas al tiempo de evolución, al daño del parénquima pulmonar por fibrosis, a la presencia y severidad de la HAP y a la influencia del tratamiento inmunosupresor sobre estos pacientes. Hallazgos previamente descritos en la literatura.

## **CONCLUSIONES**

### **Clínica**

- 1.- El antígeno aviario fue solo positivo en el 35% de los casos.
- 2.- Predominó la tos, la disnea y los estertores crepitantes.
- 3.- En la radiografía predominaron las imágenes de tipo mixto.
- 4.- Las PFR predominó el patrón restrictivo y la hipoxemia moderada.
- 5.- La principal causa de la muerte fue infecciosa.
- 6.- La principal complicación clínica fue el cor pulmonale.
- 7.- No hubo correlación estadística entre los meses de evolución de inicio de síntomas, el diagnóstico y la muerte.

### **Patología.**

- 1.- Los cambios macroscópicos observados en los pulmones estuvieron relacionados con la cronicidad de la enfermedad y correspondieron a las etapas subagudas y crónicas.
- 2.- La lesión predominante en cavidades cardíacas derechas fue la dilatación.
- 3.- Histológicamente predominó la inflamación sobre la fibrosis.
- 4.- En la HAP predominó el grado II, asociada a la presencia de fibrosis.
- 5.- La HAP no fue un factor pronóstico de sobrevida.
- 6.- Las principales causas de muerte fueron el daño alveolar difuso y la neumonía de focos múltiples.
- 7.- La principal complicación fueron la bronquitis y bronquiolitis crónica.

### **En esta serie:**

- 1.- El 50% de los pacientes murió a los 5 años.
- 2.- Los menores de 50 años tuvieron mayor tiempo de evolución, mayor deterioro funcional.
- 3.- Los mayores de 50 años tuvieron más riesgo de muerte a mayor hipoxemia y fibrosis.

Se proponen protocolos prospectivos de seguimiento: para una cohorte de pacientes con NH, estudios de laboratorio y gabinete para construir gráficas clínicas y de la función pulmonar, catalogar a los pacientes en el seguimiento si empeoraron, mejoraron o se mantuvieron estables, conocer su sobrevida, conocer en que grado de hipoxemia y fibrosis es mayor la mortalidad asociada. Así como implementar nuevos esquemas terapéuticos, sin efectos colaterales indeseables.

## TABLAS

Tabla 1. Características de los 31 pacientes con NH.

variable	casos	promedio DE
<b>Edad (años)</b>		
diagnóstico	31	40 ± 19
muerte	31	42 ± 17
<b>Sexo</b>		
masculino	3	
femenino	29	
<b>Evolución (meses)</b>		
síntomas-muerte	31	76 ± 51
diagnóstico-muerte	31	39 ± 40
<b>Exposición al humo leña</b>		
meses-año	8/31	163 ± 161
<b>Tabaquismo</b>		
paquete/año	4/31	13 ± 6
<b>Exposición aves (meses)</b>	25/31	100 ± 143
<b>Antígeno aviario</b>		
positivo	11/31	
negativo	8/31	
no determinado	6/31	

DE, desviación estandar.

Tabla 2. Manifestaciones respiratorias de la NH, al momento del diagnóstico, en los 31 pacientes.

	casos	%
<b>Síntomas</b>		
disnea	31	100
tos	31	100
expectoración	28	90
sibilancias	9	29
<b>Signos</b>		
estertores crepitantes	31	100

%, porcentaje en relación a el total de pacientes estudiados.

**Tabla 3. Hallazgos en las pruebas de función respiratoria de los pacientes con NH, al momento del diagnóstico.**

variable	casos	promedio, DE
TLC, % pred	21	55 ± 18
RV, % pred	21	89 ± 28
FVC, % pred	25	45 ± 20
FEV <sub>1</sub> , % pred	25	34 ± 11
FEV <sub>1</sub> /FVC	25	85
PaO <sub>2</sub> arterial, mmHg *	31	45 ± 11
PaCO <sub>2</sub> arterial, mmHg *	31	35 ± 10

TLC, capacidad pulmonar total; RV, volumen residual; FVC, capacidad vital forzada; FEV<sub>1</sub>, volumen espiratorio forzado al primer segundo; PaO<sub>2</sub>, presión arterial de oxígeno basal; PaCO<sub>2</sub>, presión arterial de bióxido de carbono basal. \* Valores normales en la ciudad de México. 45,46,47

**Tabla 4. Causas y complicaciones de la muerte en la clínica, de los 31 pacientes con NH.**

Causas	casos	%
Infección de vías aéreas inferiores	21	68
Tromboembolia pulmonar	3	9
Absceso pulmonar	1	3
Tuberculosis pulmonar	1	3
Infarto agudo al miocardio	1	3
Sepsis	1	3
Pancreatitis aguda	1	3
Complicaciones		
Cor pulmonale	27	87
Empiema	1	3

%, porcentaje en relación a el total de pacientes estudiados.

**Tabla 5. Comparación por edad, entre los menores y mayores de 50 años, de los pacientes con NH**

variable	< 50 años	> 50 años
	n = 22	n = 9
	promedio DE	promedio DE
Inicio meses	87 ± 51	45 ± 37 *
FVC, % Pred.	30 ± 9	45 ± 7 *
PaO <sub>2</sub> , mmHg	44 ± 11	44 ± 13
PaCO <sub>2</sub> , mmHg	44 ± 11	38 ± 15
Inflamación, %	45 ± 16	52 ± 17
Fibrosis, %	55 ± 16	47 ± 17

DE, desviación estandar; FVC, capacidad vital forzada; PaO<sub>2</sub>, presión arterial de oxígeno basal; PaCO<sub>2</sub>, presión arterial de bióxido de carbono basal \* prueba de t para grupos independientes, \* p < 0.05

**Tabla 6. Probabilidad de riesgo, entre los menores y mayores de 50 años, de los pacientes con NH**

Variable	< 50 años n= 22	> 50 Años n=9
	OR	95 % IC
Inicio meses	1.016	1.004 -1.022 *
FVC, % Pred.	1.022	0.998 - 1.022
PaO <sub>2</sub> , mmHg	1.016	1.002 - 1.037*
PaCO <sub>2</sub> , mmHg	1.021	0.999 -1.043
Inflamación, %	1.014	0.999 - 1.030
Fibrosis, %	1.019	1.003 - 1.034*

FVC, capacidad vital forzada; PaO<sub>2</sub>, presión arterial de oxígeno basal; PaCO<sub>2</sub>, presión arterial de bióxido de carbono basal OR= odds ratios; 95% IC, intervalo de confianza, \* p < 0.05

**Tabla 7. Comparación por tiempo , entre los menores y mayores de 5 años de evolución, de los pacientes con NH**

variable	< 5 años n =14	> 5 años n =17
	promedio DE	promedio DE
Edad, años	43 ± 20	37 ± 17
FVC, % Pred.	32 ± 12	34 ± 10
PaO <sub>2</sub> , mmHg	47 ± 11	41 ± 11
PaCO <sub>2</sub> , mmHg	34 ± 7	35 ± 11
Inflamación, %	49 ± 17	45 ± 16
Fibrosis, %	50 ± 17	54 ± 16

DE, desviación estandar; FVC, capacidad vital forzada; PaO<sub>2</sub>, presión arterial de oxígeno basal; PaCO<sub>2</sub>, presión arterial de bióxido de carbono basal \* prueba de t para grupos independientes, \* p < 0.05

**Tabla 8. Probabilidad de riesgo, entre los menores y mayores de 5 años de evolución, de los pacientes con NH**

Variable	< 5 años n=14	> 5 Años n=17
	OR	95 % IC
Edad, años	0.986	0.969 - 1.003
FVC, % Pred.	0.991	0.970 - 1.013
PaO <sub>2</sub> , mmHg	0.989	.974 - 1.005
PaCO <sub>2</sub> , mmHg	0.994	0.75 - 1.013
Inflamación, %	0.994	0.980 - 1.008
Fibrosis, %	0.994	0.981 - 1.007

FVC, capacidad vital forzada; PaO<sub>2</sub>, presión arterial de oxígeno basal; PaCO<sub>2</sub>, presión arterial de bióxido de carbono basal OR= odds ratios; 95% IC, intervalo de confianza, \* p < 0.05

**Tabla 9. Hallazgos histológicos, porcentaje de inflamación y de fibrosis del parénquima pulmonar, en los 31 pacientes con NH.**

Porcentaje	casos	
	inflamación	fibrosis
20	3	
25		1
30	7	3
40	5	11
50	1	1
60	11	5
70	3	7
75	1	
80		3

%, porcentaje en relación a el campo de estudio histológico

**Tabla 10. Hallazgos histológicos, presencia de HAP, en los 31 pacientes con NH.**

Grado *	casos	%
I	5	16
I-II	4	13
II	10	32
II-III	2	6
III	7	23
III-IV	3	10

%, porcentaje en relación a el total de pacientes estudiados.

\* Clasificación de Heat y Edwards. 42,43,44

**Tabla 11. Causas y complicaciones de la muerte en las autopsias, de los 31 pacientes con NH.**

Causas	casos	%
Daño alveolar difuso	10	32
Neumonía de focos múltiples	7	23
Tromboembolia pulmonar	3	10
Insuficiencia cardíaca congestiva venosa	3	10
Pancreatitis necrótico hemorrágica	2	6
Neoplasias malignas	2	6
Necrosis del miocardio	1	3
Hemorragia occipital derecha	1	3
Infarto cerebral	1	3
Complicación		
Bronquitis y bronquiolitis crónica	12	35
Enfisema buloso	11	35
Bronquiectasias saculares	8	26
Cor pulmonale	5	16
Empiema	1	3

%, porcentaje en relación a el total de pacientes estudiados

FIGURAS

Correlación edad/evolución

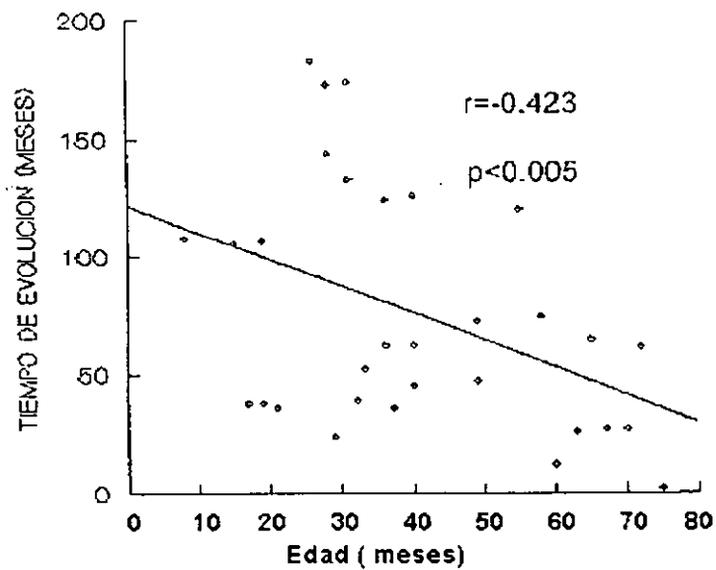


Figura 1. Correlación de la edad con el tiempo de evolución.

GRAFICA DE SOBREVIDA EN PACIENTES CON  
NEUMONITIS POR HIPERSENSIBILIDAD

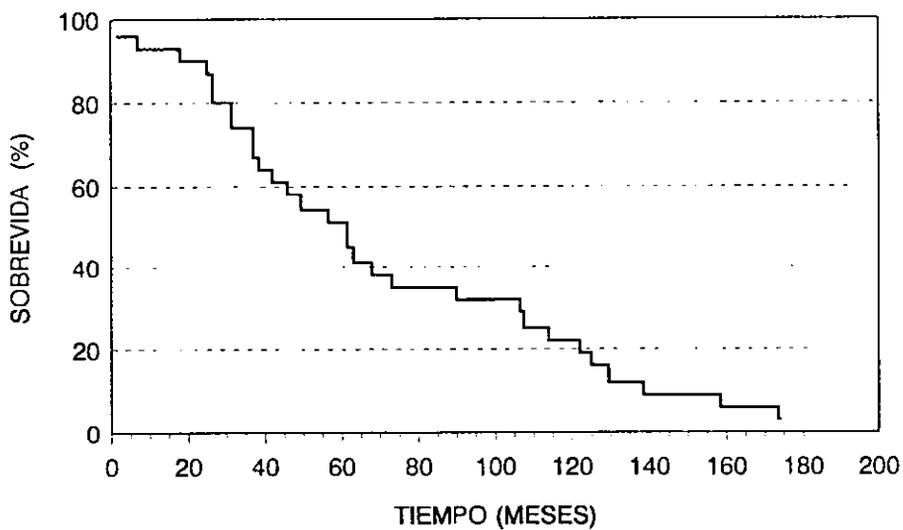
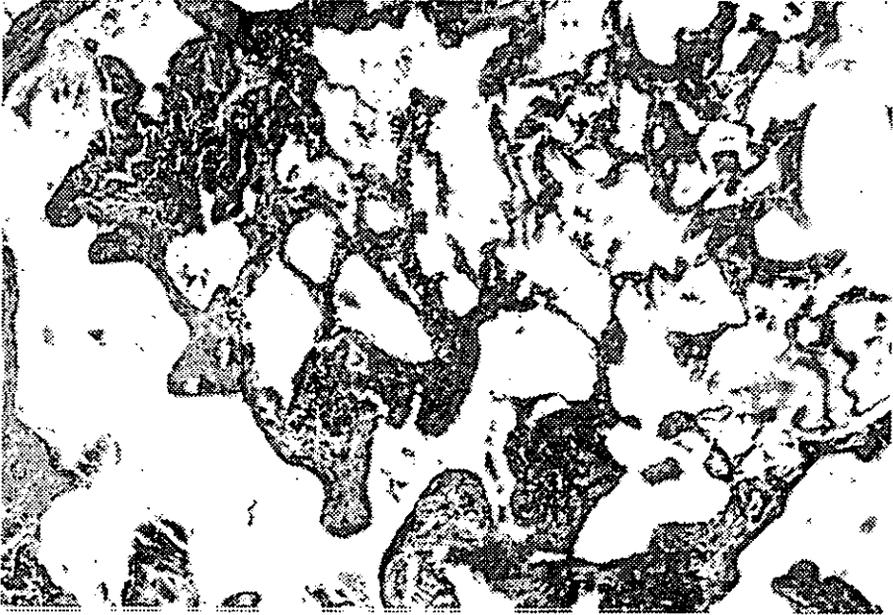
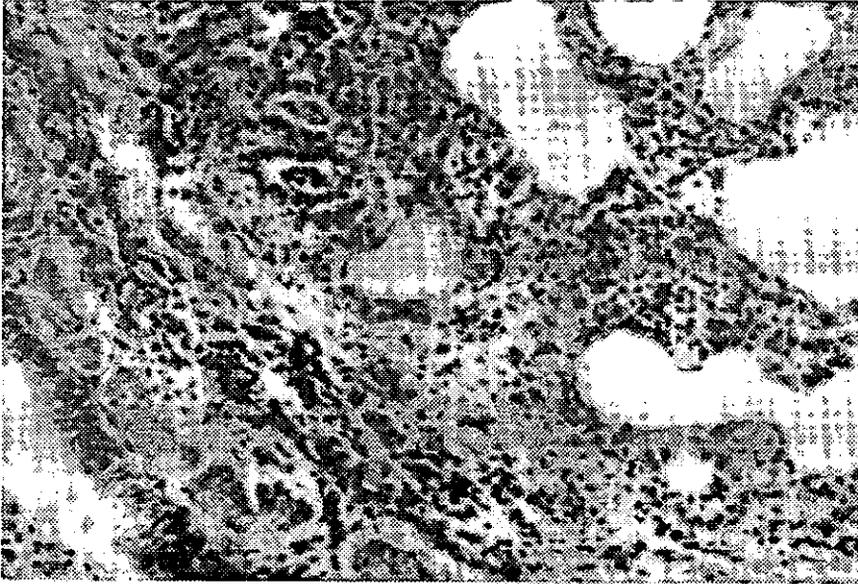


Figura 2. Gráfica de sobrevivencia de los pacientes con neumonitis por hipersensibilidad



**Figura 3. Fotomicrografía que muestra neumonía intersticial peribronquial en parches (H&E 20X).**

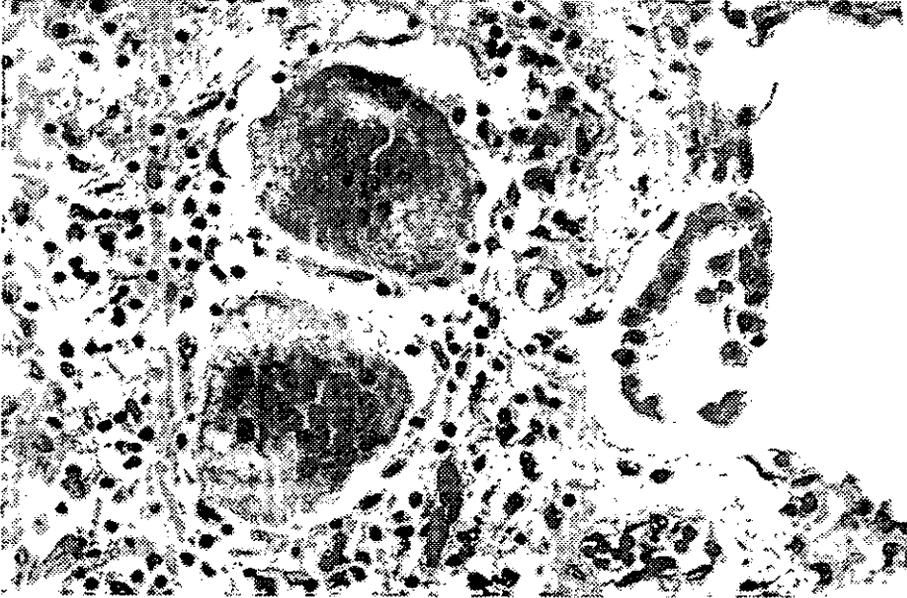


**Figura 4. Neumonitis por hipersensibilidad con extensa inflamación (mononuclear) intersticial y peribronquial (H&E 40X).**

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



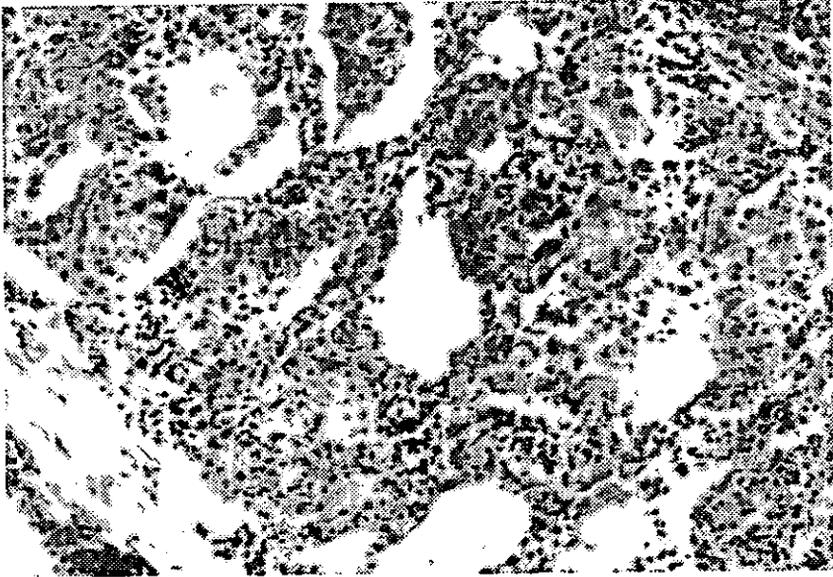
**Figura 5. Fotomicrografía que muestra diferentes grados de fibrosis en el intersticio con formación de áreas de panalización (tricómica de Masson, 20X).**



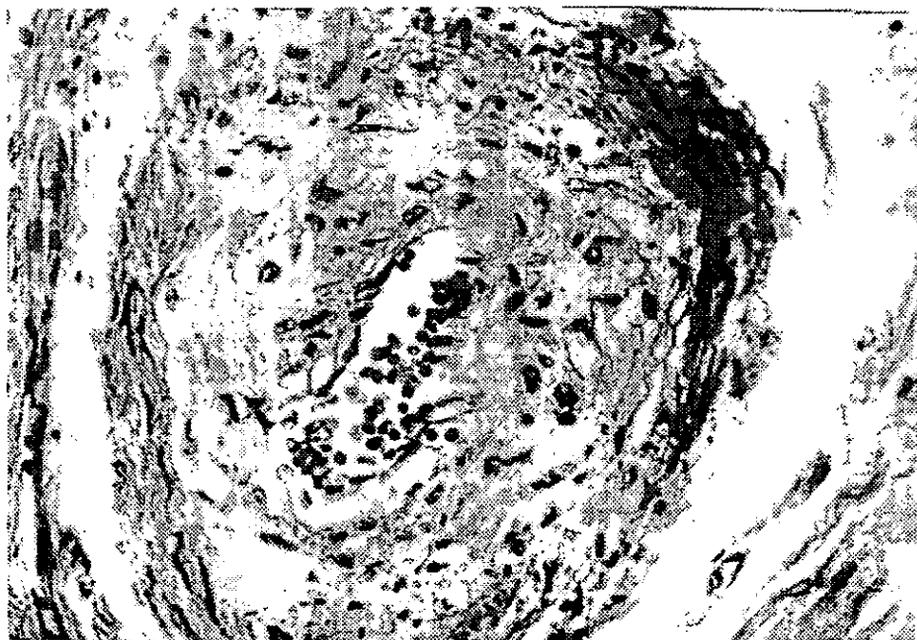
**Figura 6. Infiltrado intersticial en parches donde existen algunas células gigantes multinucleadas junto con linfocitos y células plasmática (H&E 40x).**



**Figura 7. Neumonitis por hipersensibilidad, demostrando la formación de granulomas no caseificantes dentro del intersticio. Algunas células gigantes multinucleadas contienen material birrefringente (cristales de colesterol) en su citoplasma.**



**Figura 8. Neumonitis por hipersensibilidad que presenta acúmulos de macrófagos espumosos intraalveolares.**



**Figura 9. Arteria pulmonar de neumonitis por hipersensibilidad con hipertensión grado III, con fibrosis laminar concéntrica de la íntima.**



**Figura 10. Arteria pulmonar con hipertensión pulmonar grado IV (lesión plexiforme), consiste de canales vasculares y una área central de esclerosis.**

## REFERENCIAS

- 1.- Murao M, Tamura M, Kawai T, et al. A clinical study of hypersensitivity pneumonitis in Japan. *Jpn J Thorac Dis* 1980; 18: 373.
- 2.- Ando M, Arima K, Yoneda R, Tamura M. Japanese summer-type hypersensitivity pneumonitis. Geographic distribution, home environment, and clinical characteristics of 621 cases. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144:765.
- 3.- Pérez-Padilla R, Salas J, Chapela R, et al. Mortality in mexican patients with chronic pigeon breeders lung compared to those with usual interstitial pneumonia. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148:49.
- 4.- Semenzato G, Agostini C, Zambello R, et al. Lung T cells in hypersensitivity pneumonitis: phenotypic and functional analyses. *J Immunol* 1986; 137: 1164.
- 5.- Murayama J, Yoshizawa Y, Ohtsuka M, Hasegawa S. Lung fibrosis in hypersensitivity pneumonitis. Association with CD4 + but not with CD8 + cell dominant alveolitis and insidious onset. *Chest* 1993; 104:38.
- 6.- Leatherman JW, Michael AF, Shwartz BA, Hoidal JR. Lung T cells in hypersensitivity pneumonitis. *Ann Intern Med* 1984; 100: 390.
- 7.- Haslam PL, Dewa a, Butchers P, et al. Mast cells, atypical lymphocytes, and neutrophils in bronchoalveolar lavage in extrinsic allergic alveolitis. *Am Rev Respir Dis* 1987; 135: 35.
- 8.- Lavolette M, Cormier Y, Loiseau A, et al. Bronchoalveolar mast cells in normal farmers and subjects with farmer's lung. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144: 855.
- 9.- Drent M, Velzen-Blad H, Diamant M, et al. Differential diagnostic value of plasma cells in bronchoalveolar lavage fluid. *Chest* 1993; 103: 1720.
- 10.- Semenzato G, Trentin L, Zambello R, et al. Different types of cytotoxic lymphocytes recovered from the lungs of patients with hypersensitivity pneumonitis. *Am Rev Respir Dis* 1988; 137: 70.
- 11.- Kawanami O, Basset F, Barrios R, et al. Hypersensitivity pneumonitis in man. Light and electron microscopic study of 18 lung biopsies. *Am J Pathol* 1983; 110: 227.
- 12.- Reyes CN, Wenzel FJ, Lawton BR, Emanuel DE. The pulmonary pathology of farmer's lung disease. *Chest* 1982; 81: 142.
- 13.- Barrios R, Selman M, Franco R, et al. Subpopulations of T cells in lung biopsies from patients with pigeon breeder's disease. *Lung* 1987; 165: 181.
- 14.- Sansores R, Salas J, Chapela R, Barquín N, Selman M. Clubbing in hypersensitivity pneumonitis. Its prevalence and possible prognostic role. *Arch Intern Med* 1990;150:1849.
- 15.- Selman M, Chapela R, Raghu G. Hypersensitivity pneumonitis: Clinical manifestations, diagnosis, pathogenesis and therapeutic strategies. *Semin Resp Med* 1993; 14:353.
- 16.- Selman M, Chapela R, Salas J, Sansores R, et al. Hypersensitivity pneumonitis; Clinical approach and an integral concept about its pathogenesis. A Mexican point of view. In: Selman M, Barrios R, editors. *Interstitial pulmonary diseases: selected topics*. Boca Raton, Florida: CRC Press Inc., 1991:171.

- 17.- Cook PG, Wells IP, McGavin CR. The distribution of pulmonary shadowing in farmers lung. Clin Radiol 1988; 39:21.
- 18.- Silver SF, Muller NL, Miller RR, Lefcoe MS. Hypersensitivity pneumonitis : evaluation with CT. Radiology 1989; 173:441.
- 19.- Hansell DM, Moskovic E. High-resolution computed tomography in extrinsic allergic alveolitis. Clin Radiol 1991; 43:8.
- 20.- Remy-Jardin M, Remy J, Wallaert B, Muller NI. Subacute and chronic bird breeder hypersensitivity pneumonitis : sequential evaluation with CT and correlation with lung function test and bronchoalveolar lavage. Radiology 1993; 189: 111.
- 21.- Nakata H, Kimoto T, Nakayama T, et al. Diffuse peripheral lung disease: Evaluation by high-resolution computed tomography. Radiology 1985; 157: 181.
- 22.- Lynch DA, Newell JD, Logan PM, King TE, Muller NL. Can CT distinguish hypersensitivity pneumonitis from pulmonary idiopathic fibrosis ?. Am Roentgen 1995; 165: 807.
- 23.- Godwing JD, Holt RM. Imaging of interstitial lung disease. Semin Respir Crit Care Med 1994; 15: 10-34.
- 24.- Ramirez A, Sansores R, Chapela R, Carrillo G, Selman M. Inhaled beclomethasone versus oral prednisone. A clinical trial in patients with hypersensitivity pneumonitis. Am J Respir Crit Care Med 1995; 151: A605.
- 25.- McMahon D P, Aterman K. Pulmonary hypertension due to multiple emboli. J. Pediatr 1978; 92:841.
- 26.- Rich S, Levitsky S. Pulmonary hypertension from chronic pulmonary thromboembolism. Ann Intern Med 1988; 108:425.
- 27.- Coleman A, Colby TV. Histologic diagnosis of extrinsic allergic alveolitis. Am J Surg Pathol 1988; 12:512.
- 28.- Dickie H, Rankin J. Farmer's lung. An acute granulomatous interstitial pneumonitis occurring in agricultural workers. JAMA 1958;167:1067.
- 29.- Kawanami O, Basset F, Barrios R, et al. Hypersensitivity pneumonitis in man. Light and electron-microscopic studies of 18 lung biopsies. Am J Pathol 1983; 110:275.
- 30.- Barrios R, Fortoul TJ. Pigeon breeder's disease: Immunofluorescence and ultrastructural observations. Lung 1986; 164:55.
- 31.- Seal R, Hapke E. The pathology of acute and chronic stages of farmer's lung. Thorax 1968; 23:469.
- 32.- Johnson K, Chapman W. Immunopathology of the lung. Am J Pathology 1979; 95:795.
- 33.- Yamaki S, Wagenvoort CA. Plexogenic pulmonary arteriopathy: significance of medial thickness with respect to advanced pulmonary vascular lesions. Am J Pathol 1981; 105:70.
- 34.- Burdon JG, Stone C. Bird fancier's lung after an unusual exposure to avian protein. Am Rev Respir Dis 1986; 134:1319.

35.- Spencer H. Chronic pulmonary hypertension. Pathology of the lung. 4th ed. Oxford: Pergamon Press, 1985: 631-704.

36.- Wagenvoort CA. Classifying pulmonary vascular disease. Chest 1973; 61:505.

37.- Wagenvoort CA. Lung biopsy specimens in the evaluation of pulmonary vascular disease. Chest 1980; 77:615.

38.- Wagenvoort CA. Grading of pulmonary vascular lesions a reappraisal. Histopathology 1981; 5:595.

39.- Anderson E, Simon G. Primary and thromboembolic pulmonary hypertension: a quantitative pathology study. J Pathol 1973; 110:273.

40.- Pérez-Padilla JR, et al. Exposure to biomass smoke and chronic airway disease in mexican women. Am J Resp Crit Care Med 1996; 154: 701.

41.- Hanrahan JO, Sherman CB. Cigarette smoking and health. Am J Respir Crit Care Med 1996; 153: 861.

42.- Harris P, Heath D. The human pulmonary circulation, 3rd ed, Edinburrgh, Churchill Livingstone, 1986.

43.- Wagenvoort CA, Wagenvoort N. Pathology of pulmonary hypertension. New York: John Wiley and Sons, 1977.

44.- Heat D, Edwards JE. The pathology of hypertensive pulmonary vascular disease. A description of six grades of structural changes in the pulmonary arteries with special reference to congenital cardiac septal defects. Circulation 1958, 18: 533.

45.- Martínez ML, Fernández P, Lupi H. El gradiente alveolo arterial de oxígeno en pacientes con patología cardiopulmonar. Su estudio en el reposo con respiración de aire ambiente. Arch Inst Cardiol Mex 1979; 49: 1045-1065.

46.- Bonetti P, Martínez ML, Lupi H. Factores que intervienen en el gradiente alveolo arterial de oxígeno, durante el reposo y respirando aire ambiente. Arch Inst Cardiol Mex 1979; 49: 1066-1072.

47.- Martínez ML, Gómez A, Fernández P, Lupi H. Estudio del gradiente alveolo-arterial de oxígeno en pacientes cardiopulmonares, respirando aire ambiente, en reposo y en el ejercicio. Arch Inst Cardiol Mex 1983; 53: 191-197.