

1123/



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

9

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS

"RELACION ENTRE NIVELES SANGUINEOS DE ANTIGENO AVIARIO CON EL GRADO DE INFLAMACION Y FIBROSIS PULMONAR EN PACIENTES CON ALVEOLITIS ALERGICA EXTRINSECA"

2007

T E S I S
PARA OBTENER EL TITULO DE:
ESPECIALISTA EN NEUMOLOGIA
P R E S E N T A :
DR. MARIANO MIGUEL GUERRA

ASESOR: DR. JOSE GUILLERMO CARRILLO RODRIGUEZ
COASESOR: DRA. ANDREA ESTRADA GARRIDO



NER

MEXICO, D.F.

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS
★ JUN 2 2008 ★
SUBDIRECCION DE ENSEÑANZA

2007

SEPTIEMBRE 10



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.

DR. JAIME VILLALBA CALOCA

Director General

Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias

DRA. ROCIO CHAPELA MENDOZA

Subdirector General de Enseñanza

Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias

DR. JORGE SALAS HERNANDEZ

Jefe de la División de Enseñanza Médica
Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias

DRA. ALEJANDRA RAMIREZ VENEGAS

Jefe del Departamento de Enseñanza en Postgrado
Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias

ASESORES DE TESIS:

Dr. José Guillermo Carrillo Rodríguez

Dra. Andrea Estrada Garrido

DEDICATORIA:

A mi esposa Isabel y a mi hija Mariana
Porque son el motivo de mi existencia y
deseo de superación.

A mis padres y a mis hermanas por el
apoyo incondicional; mi eterno agradecimiento.

AGRADECIMIENTO:

A los Doctores:

Mayra Edith Mejia Avila

Teresa de Jesús Suárez Landa

Julio César Robledo Pascual

Jaime Eduardo Morales Blanhir.

Por su asesoría, apoyo, deseo constante de enseñanza, y
principalmente su amistad.

INDICE

TEMA	PAGINA
1.- RESUMEN	1
2.- INTRODUCCION	3
3.- ANTECEDENTES	5
4.- JUSTIFICACION	7
5.- OBJETIVO	8
6.- HIPOTESIS	9
7.- PACIENTES Y METODOS	10
8.- RESULTADOS	13
9.- DISCUSION	15
10.- CONCLUSIONES	17
11.- REFERENCIAS	18
12.- GRAFICAS Y ANEXOS	21
13.- ABREVIATURAS	40

RESUMEN

La alveolitis alérgica extrínseca o neumonitis por hipersensibilidad es una enfermedad pulmonar intersticial difusa originada por la exposición a diversos antígenos inhalados proveniente de muy diversas fuentes. La forma más frecuente en México es la secundaria a la inhalación de antígenos aviares, en especial a proteínas de palomas, y de otras aves de ornato o domésticas.

En términos generales, la forma de presentación clínica se relaciona con la cantidad de antígeno inhalado, el tiempo de exposición, y el grado de predisposición genética. Se distinguen tres formas clínicas, las cuales son aguda, subaguda y crónica. Las bases para el diagnóstico incluye una historia exposicional al agente causal, RX y TAC de tórax, PFR, GSA, determinación sérica del antígeno aviario, determinación de células inflamatorias en el LBA, y el estándar de oro para confirmar el diagnóstico es la BPCA.

Resultados: Se estudiaron a 41 pacientes, 38 del sexo femenino (97%) y 3 del sexo masculino(3%) con un predominio de mujeres sobre hombres de 12:1. Por grupos de edad predominó la enfermedad en el grupo de 40 a 49 años. De los 41 pacientes, en 35 de ellos la exposición fue directa(85.4%) y 6 en forma indirecta(14.6%). Del total de pacientes, 19 estuvieron expuestos a canarios(46.3%), 9 a palomas(24.9%), 6 a pollos(14.6%), 5 a pericos australianos(12.1%) y 2 a loros(4.8%). La cantidad promedio de aves a la que estuvo expuesto cada paciente fue de 15 ± 2 aves, con un mínimo de 2 y un máximo de 116 aves. El tiempo promedio de exposición fue de 101 ± 14 meses, un mínimo de 3 y un máximo de 780 meses. El tiempo de aparición de síntomas fue de 23.5 ± 2 meses, con un mínimo de 2 y un máximo de 108 meses. La mayoría de los enfermos refirieron disnea a los pequeños esfuerzos. En cuanto a la DO del antígeno aviario(rango normal de 0.20), 33 casos fueron positivos(80.5%) y 8 casos negativos(19.5%) con un promedio de 0.72 ± 0.59 con un mínimo de 0.060 y un máximo de 2.6. Por tipo de aves los pollos mostraron mayor elevación del antígeno con 0.89. Las variables gasométricas mostraron hipoxemia de moderada a grave(según la ATS) con un promedio de 50 ± 11.8 mmHg. Las PFR documentaron restricción moderada a grave(criterios del ATS) con una FVC $56 \pm 19\%$, una TLC de $59 \pm 25\%$ y la relación FEV1/FVC de $85 \pm 22\%$. Las variables histológicas con un promedio de inflamación de $64.26 \pm 21.7\%$, fibrosis de $33.29 \pm 20.1\%$ y una extensión de $77.22 \pm 10.0\%$. Por aves las palomas provocaron más inflamación con un $73 \pm 2\%$. En relación con el porcentaje de linfocitos en el LBA, este fue de $65.52 \pm 25.15\%$, y por tipo de aves fue mayor en canarios $74 \pm 12\%$.

Se utilizó el coeficiente de correlación de Pearson para determinar si existe correlación entre DO del antígeno aviario con el grado de inflamación y fibrosis: observándose una $r=-0.1678$, $p=0.2942$ para la inflamación y una $r=0.0179$, $p=0.9114$ para fibrosis; siendo estadísticamente NS en ambos casos. Al mismo tiempo se realizaron otras correlaciones como son: DO contra tiempo de exposición con una $r=0.0826$, $p=0.6079$. DO contra cantidad de aves fue una $r=0.2510$, $p=0.1180$. DO contra tiempo de aparición de síntomas con $r=-0.1299$, $p=0.4180$ y DO contra porcentajes de linfocitos en el LBA con una $r=0.1820$, $p=0.3010$, siendo también NS. Para la correlación DO contra tipos de aves se aplicó el método de Spearman mostrando una $r=-0.0984$, $p=0.7020$ y fue NS.

Conclusión: Independientemente de los niveles sanguíneos circulantes del antígeno aviario no hay una relación directamente proporcional con el grado de inflamación y fibrosis; así como tampoco con las otras variables realizadas.

INTRODUCCION

La alveolitis alérgica extrínseca (AAE) o neumonitis por hipersensibilidad es una enfermedad pulmonar intersticial difusa originada por la exposición a diversos antígenos inhalados provenientes de muy diversas fuentes, y que afecta a bronquiolos, alvéolos y espacio intersticial (1,2,15).

La forma más frecuente en México es la secundaria a la inhalación de antígenos aviarios, en especial a proteínas de palomas, y de otras aves de ornato o domésticas. (1,15)

Dependiendo del tipo de antígeno inhalado y tiempo de exposición, la enfermedad puede provocar diferentes cuadro clínicos, cuyas características más importantes incluyen la presencia de disnea progresiva, imágenes radiológicas bilaterales difusas del tipo vidrio despulido o reticulonodulares, modificaciones funcionales de tipo restrictivo con hipoxemia en reposo que se exagera con el ejercicio, y aumento de linfocitos T con inversión de las subpoblaciones cooperadoras supresoras (CD8/CD4) en el lavado bronquial. (1,2,12,13).

En términos generales, la forma de presentación clínica se relaciona con la cantidad de antígeno inhalado, el tiempo de exposición, y el grado de predisposición genética. Se distinguen tres formas clínicas I: aguda, subaguda y crónica (1,2,3,4,14,16,17,18).

La forma aguda de la enfermedad se observa en pacientes que se exponen a grandes cantidades de antígenos en tiempos cortos; los síntomas se inician poco después de la exposición, en general entre 4 y 8 horas después de la inhalación del antígeno, con fiebre, escalofríos, malestar general, mialgias, tos seca y disnea.

La forma subaguda ocurre cuando la exposición es poco intensa pero continua, en este caso la enfermedad se inicia con molestias generales como febrícula, mialgias, fatiga, tos con escasa expectoración mucóide, y el síntoma cardinal es la disnea de esfuerzo progresivo.

La forma crónica puede deberse a la exposición repetida e intermitente a grandes cantidades de antígeno o a la exposición por periodos prolongados a bajos niveles del mismo; la disnea progresiva es la principal característica clínica que conforme va haciéndose marcada indica la progresión de la enfermedad hacia la fibrosis pulmonar con una irreversibilidad al 100 %.

Las bases para el diagnóstico de la AAE son cinco:

- 1) Un alto grado de sospecha del médico.
- 2) Historia de exposición a una fuente antigénica conocida de producir AAE, con una relación causa- efecto.
- 3) presencia de anticuerpos precipitantes específicos en suero(que traduce antígenos sanguíneos circulantes) o en el LBA.
- 4) Cuadro clínico compatible con una neumopatía intersticial difusa: Disnea de esfuerzo progresiva, estertores crepitantes y subcrepitantes bilaterales al final de la inspiración. Imágenes radiológicas en vidrio despulido, nodular o reticulonodular, difusas. Disminución de los volúmenes y de la distensibilidad pulmonar, con anomalías en los flujos aéreos periféricos. Hipoxemia de reposo que empeora con el ejercicio. Aumento de los linfocitos T con inversión de las subpoblaciones CD4+/CD8+ en el LBA.
- 5) Alteraciones morfológicas compatibles con la enfermedad, y sin datos histológicos sugestivos de otras neumopatías intersticiales difusas; siendo esta última obtenida por BPCA que es el estándar de oro para confirmar el diagnóstico(15).

ANTECEDENTES

El antígeno aviario está compuesto de una compleja mezcla de moléculas, en la que tanto proteínas de alto como de bajo peso molecular presentan procesos reactivos. Con el uso de electroforesis e inmunotransferencia se ha encontrado más de 25 proteínas específicas de sujetos que padecen la enfermedad; de manera interesante se encontró cierta heterogeneidad en su composición, relacionada principalmente con algunas proteínas de alto peso molecular que podría representar una característica importante para determinar el desarrollo de enfermedad (1,15).

Por otra parte, se han descrito algunas características del antígeno aviario de gran importancia patogénica, una de ellas es la actividad enzimática de algunas proteínas fecales, que no es inhibida por factores séricos humanos. Estas proteasas son capaces de degradar muchos substratos como fosfolípidos del surfactante pulmonar, elastina, y otras proteínas, y en este contexto participa en la producción de daño pulmonar; además, se sugiere que un extracto de heces fecales de palomas rico en polisacáridos, es capaz de activar la vía alterna del mismo (1,2,15).

Hasta el momento, no existe ninguna prueba de laboratorio que pueda asegurar el diagnóstico de AAE; al encontrar positivo los anticuerpos circulantes no es sinónimo de enfermedad, ya que puede estar presente en la población expuesta, pero sana como muestra de una respuesta inmune normal. La presencia en la circulación de antígeno aviario traerá como consecuencia un incremento de las inmunoglobulinas, principalmente la IgG e IgM. Por ello, no todas las técnicas inmunológicas tienen la misma sensibilidad para la determinación de anticuerpos, tenemos la inmuno difusión radial que da como resultado un 50% de falsas negativas, y actualmente se está utilizando la prueba de ELISA que es más sensible con menos del 5% de falsas negativas (8,5,6,7).

El tamaño de las partículas antigénicas juegan un papel importante en la fisiopatología de la AAE, se menciona que las partículas de menos de 6 micrómetros penetran hasta los tejidos pulmonares periféricos. Además, es probable que se necesite una gran cantidad de antígeno inhalado para que el estímulo sea lo bastante intenso como para generar una respuesta inmune; los tipos de respuesta inmune que con mayor frecuencia se asocian a esta entidad son: tipo III (mediados por inmunocomplejos) y del tipo IV (mediado por células); las sustancias con actividad inflamatoria son la IgG, IgA, IgM, beta 2 microglobulinas, leucotrienos, C4 y complejos inmunes, y las células inflamatorias implicadas son los linfocitos T que están aumentados con la correspondiente disminución de los macrófagos alveolares, hay un significativo predominio de la

subpoblación CD8 (supresora/citotóxica), y el consecuente desbalance de la relación CD4/CD8 (11,2,15).

Una vez que se haya inhalado la sustancia antigénica, viene el mecanismo de daño pulmonar; una hipótesis integral acerca de la patogénesis de la AAE, es que para que ocurra la inflamación se necesita la presencia de un factor inductor (antígeno aviario) y un factor promotor (genética y ambiental), la interacción de ambos desencadena la inflamación pulmonar (15).

Los principales cambios histopatológicos que se observan son: inflamación del intersticio y del espacio alveolar compuesto predominantemente de linfocitos, células plasmáticas, macrófagos y células gigantes multinucleadas; granulomas pequeños y pobremente diferenciados; bronquiolitis obliterante en las vías aéreas periféricas, así como fibrosis que son más importantes en la forma crónica de la enfermedad (14,15,17,18,19).

JUSTIFICACION

Dada la frecuencia con que se presenta aquí en México la alveolitis alérgica extrínseca, secundaria a la inhalación de proteínas antigénicas provenientes de aves domésticas, y ornatos, en especial palomas. Así como la experiencia del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER) sobre esta entidad, ya que constituye una de las enfermedades pulmonares más frecuentes.

Por la importancia de esta enfermedad y su trascendencia clínica, decidimos realizar este estudio retrospectivo para ver si existe una relación entre los niveles sanguíneos de antígeno aviario con el grado de inflamación y fibrosis pulmonar que se presenta en la Alveolitis Alérgica Extrínseca; además, buscar otras relaciones posibles con otros datos clínicos como son: entre la densidad óptica del antígeno aviario con el tiempo de exposición, cantidad, tipos de aves, tiempo de aparición de los síntomas de la enfermedad y con el porcentaje de linfocitos en el LBA.

OBJETIVOS

PRINCIPALES

1. Encontrar la existencia de relación entre los niveles sanguíneos de antígeno aviario (determinados por densidad óptica) y el porcentaje de inflamación, obtenida por BPCA.
2. Encontrar la existencia de relación entre los niveles sanguíneos de antígeno aviario (determinados por densidad óptica) y el porcentaje de fibrosis, obtenida por BPCA.

SECUNDARIOS

1. Buscar una relación significativa entre los niveles de antígeno aviario y:
 - a) . Tipos de aves.
 - b). Cantidad de aves.
 - c). Tiempo de aparición de síntomas.
 - d). Tiempo de exposición.
 - e). Porcentaje de linfocitos del LBA.

HIPOTESIS

PRINCIPAL

1 Ho. La relación entre los niveles séricos de antígeno aviario y el grado de inflamación es cero.

1 Ha. Los niveles de antígeno aviario circulantes tienen una relación directamente proporcional con el grado de inflamación que se presenta en la Alveolitis Alérgica Extrínseca.

2 Ho. La relación entre los niveles séricos de antígeno aviario y el grado de fibrosis es cero.

2 Ha. Los niveles de antígeno aviario circulantes tienen una relación directamente proporcional con el grado de fibrosis que se presenta en la Alveolitis Alérgica Extrínseca.

3. Ho. La relación que hay entre los niveles séricos de antígeno aviario (medidos a través del método de densidad óptica) y

- a) Tipo de aves.
- b) Cantidad de aves.
- c) Tiempo de aparición de síntomas.
- d) Tiempo de exposición.
- e) Porcentaje de linfocitos del LBA.

es CERO.

3. Ha. La correlación que hay entre los niveles séricos de antígeno aviario (medidos a través del método de densidad óptica) y

- a) Tipo de aves.
- b) Cantidad de aves.
- c) Tiempo de aparición de síntomas.
- d) Tiempo de exposición.
- e) Porcentaje de linfocitos del LBA.

es diferente de CERO.

MÉTODOS SUJETOS Y MATERIALES.

ESTRUCTURA DEL ESTUDIO:

Descriptivo, transversal, retrolectivo. observacional de acuerdo a los ejes del Dr. Feinstein.

Según Kramer es un estudio Transversal.

FUENTE DE INFORMACIÓN Y POBLACIÓN ELEGIBLE:

Los expedientes clínicos de los enfermos de la clínica de enfermedades fibrosantes del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias.

Archivos del laboratorio del área de investigación en donde se procesan las muestras para determinación de antígeno aviario.

Período: 1990 a 1997.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- a. Pacientes con cuadros clínicos, radiográficos, pruebas funcionales respiratorias, gasométricos, niveles sanguíneos del antígeno aviario y celularidad del lavado bronquioloalveolar que sugerían la enfermedad.
- b. Pacientes que tuvieron contacto con un solo tipo de aves.
- c. Pacientes que fueron sometidos a biopsia pulmonar a cielo abierto para confirmar la enfermedad.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- a. A enfermos que además de exposición a aves, tenían contacto con otras sustancias antigénicas en sus casas o áreas de trabajo.
- b. A los enfermos que no se les realizó biopsia pulmonar a cielo abierto para el estudio histopatológico, pero tenían reporte del antígeno aviario.
- c. A todos los enfermos que no tenían reportados los niveles de antígeno aviario, pero tenían el estudio histológico positivo para AAE.

VARIABLES:

Se recabaron del expediente clínico los siguientes datos:

Datos Clínicos: Género, edad, historia de exposición(tipo, cantidad, tiempo de exposición), disnea, tiempo de aparición de síntomas.

DATOS DE GABINETE: Pruebas de función respiratoria (FEV1, FVC, rel.FEV1/FVC), GSA (PaO₂, PaCo₂, Saturación).

DATOS DEL LBA

Porcentaje de linfocitos (%).

Reporte de la biopsia pulmonar en donde se buscó porcentaje de fibrosis e inflamación.

Diagnóstico de egreso del servicio en donde se concluyó que se trató de un caso de alverolitis alérgica extrínseca.

Del archivo del laboratorio de investigación se buscaron los resultados de las determinaciones por DO del antígeno aviario(rango normal 0.20 DO) realizados a estos enfermos en quienes se llegó a la conclusión en base a criterios clínicos, funcionales, radiológicos y biopsia que tuvieron diagnóstico de AAE, se puso atención que únicamente fueran determinaciones realizadas por el método de ELISA en el periodo comprendido de 1990 a 1997.

ANÁLISIS DE LOS DATOS

Los datos fueron vaciados a una hoja de colección de datos, y de aquí al programa SYSTAT 5 para window. Algunos datos fueron procesados en SPSS 6.1

ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA

El análisis de las variables se realizó de acuerdo al tipo y distribución de las variables, esto es, para las variables del tipo nominales o categóricas (por ejemplo tipo de aves) se utilizó frecuencias absolutas y frecuencias relativas, el mismo tratamiento de variables se hizo para las dicotómicas (por ejemplo género), en el caso de variables numéricas se calcularon estimadores de tendencia central y dispersión con base en la distribución que tomaron; así pues, cuando la distribución fue Gausiana se utilizó promedio, desviación estándar y cuando fue no paramétrica se utilizó mediana, mínimo y máximo rango.

ESTADÍSTICA INFERENCIAL

Se realizó un análisis de correlación utilizando un diagrama de dispersión y calculando el coeficiente de Pearson en el caso de tratarse de variables numéricas y en el caso de no tratarse de variables numéricas y nominales se utilizó el coeficiente de correlación de Spearman o Kendall. Se calculó el coeficiente de determinación r^2 así como prueba de "t" e intervalo de confianza.

Es significativa una correlación por coeficiente de Pearson, Spearman mayor a 0.32 (según Feinstein) y como bueno según Colton de más de 0.5(21).

El coeficiente de determinación que informa acerca de la varianza explicada se tomó como útil mayor de 0.11 (Según Feinstein).

Se le prestó más importancia al dato resultante del cálculo del coeficiente de correlación y determinación que la prueba de "t" ya que ésta depende mucho de la N.

Cálculo del número mínimo de enfermos requeridos.

Se realizó con base en un estudio de estimación y proporciones con un alfa de 0.05.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO

No fue posible (por las características del estudio retrolectivo) recabar todos los datos de las mediciones de densidades ópticas (reportes extraviados), así como todos los resultados del LBA pues hubo enfermos a quienes no se les realizó.

RESULTADOS

De los 41 pacientes estudiados, 38 fueron del sexo femenino (93%) y 3 del sexo masculino (7%)(gráfica 1 y 2), con un claro predominio de las mujeres sobre los hombres, con una relación de 12:1, con una edad promedio de 44.85 ± 11.03 años (tabla 1). Por grupos de edades observamos un mayor predominio entre los 40-49 años con un total de 19 casos (gráfica 3).

En cuanto a la forma de exposición a las aves, 35 de ellos fueron en forma directa(85.4%) y 6 en forma indirecta(14.6%) (gráfica 4).

De los 41 enfermos: 19/41 (46.34%) estuvieron expuestos a canarios, 9/41(21.95%) a palomas, 6/41(14.63%) a pollos, 5/41(12.19%) a pericos australianos y 2/41(4.87%) a loros (gráfica 5).

La cantidad promedio de aves a la que estuvo expuesto cada paciente fue de 15.2 ± 2 aves; con un mínimo de 2 y un máximo de 116 aves (tabla 1). El tiempo promedio de exposición es de 101 ± 14 meses, siendo un mínimo de 3 y un máximo de 780 meses, y el tiempo en la aparición de síntomas fue de 23.5 ± 2 meses, con un mínimo de 2 y un máximo de 108 meses.

Medimos como síntoma principal la disnea utilizando la siguiente escala: 1 a grandes esfuerzos, 2 a medianos esfuerzos, 3 a pequeños, y 4 a los mínimos esfuerzos, encontramos más pacientes en la escala 3 (tabla 1).

En cuanto a la densidad óptica del antígeno aviario sérico, encontramos 33 casos positivos(80.5%) y 8 casos negativos(19.5%)(gráfica 6) con un promedio de 0.72 ± 0.59 , un mínimo de 0.060 y un máximo de 2.6 (tabla 1).

Por tipos de aves, las que mostraron mayor elevación del antígeno fueron los pollos con 0.89 ± 0.43 seguidos de las palomas con 0.88 ± 0.60 y los que presentaron menor DO del antígeno fueron los pericos australianos con 0.40 ± 0.17 (tabla 5).

Las variables en la gasometría(n=40) mostraron hipoxemia moderada a grave en la mayoría de los pacientes con un promedio de $50 \text{ mmHg} \pm 11.8$, los niveles de CO_2 oscilaron en 32 ± 7.3 y la saturación en $84 \pm 14.4 \%$ (tabla 2).

Las pruebas funcionales respiratorias (n=40) mostraron en todos los pacientes patrón restrictivo de moderada a grave y disminución en el FEV1. El FEV1 tuvo un promedio $56 \pm 19.3\%$, FVC $56 \pm 19\%$, la relación FEV1/FVC con un promedio $85 \pm 22\%$ y la TLC en $59 \pm 25\%$ (tabla 3).

Las variables histológicas(n=41) mostraron un promedio de inflamación en un $64.26 \pm 21.17\%$, la fibrosis en $33.29 \pm 20.1\%$ y una extensión en $77.22 \pm 10.0\%$. Por aves, las que provocaron más inflamación fueron las palomas y pericos con un 73 y 71%, respectivamente. El mayor grado de fibrosis se observó en los loros con $40 \pm 4\%$, aunque tuvimos sólo dos pacientes; el segundo en producir más fibrosis fueron los canarios con un $39 \pm 20\%$, y observamos menor fibrosis en palomas con un $27 \pm 22\%$ (tabla 5).

En cuanto a las células inflamatorias en el LBA(n=17) con un promedio de linfocitos de 65.5%, macrófagos 30.15%, neutrófilos 2.68% y eosinófilos en 1.58% (tabla 3). En relación con el porcentaje de linfocitos por tipos de aves este fue mayor en canarios con un 74% seguido de los pollos y palomas en un 62%(tabla 5).

Las densidades ópticas y su correlación con inflamación, fibrosis, porcentaje de linfocitos en el LBA, cantidad de aves, tiempo de exposición, tiempo de aparición de síntomas y tipos de aves se encuentra en la tabla 6.

Para determinar la correlación entre densidad óptica del antígeno aviario con el grado de inflamación y fibrosis, se utilizó el coeficiente de correlación de Pearson, que es un análisis numérico que indica que la correlación es buena cuando la $r = 0.32$, muy buena si la $r = 0.50$ y excelente si $r = 0.75$.

En cuanto a la densidad óptica del antígeno aviario contra la inflamación mostró una $r = -0.1678$, $p = 0.2942$ por lo que estadísticamente no es significativa(gráfica 7) y en relación a la fibrosis el cálculo fue una $r = 0.0179$, $p = 0.9114$ y tampoco fue NS(gráfica 8).

Lo mismo sucedió al realizar la correlación entre el antígeno aviario con el tiempo de exposición, tiempo de aparición de síntomas, tipos de aves, cantidad de aves, y con el porcentaje de linfocitos en el LBA. En la correlación densidad óptica contra tiempo de exposición la $r = 0.0826$, $p = 0.6079$ siendo la correlación negativa y NS(gráfica 9). En relación con la cantidad de aves mostró una $r = 0.2510$, $p = 0.1180$ siendo también NS(gráfica 10). La densidad óptica contra el tiempo de aparición de síntomas el resultado fue una $r = -0.1299$, $p = 0.4180$ que indica una correlación negativa y NS(gráfica 11) y por ultimo se hizo la correlación con el porcentaje de linfocitos en el LBA mostrando una $r = 0.1820$, $p = 0.3010$ siendo también negativo y NS(gráfica 12).

Para el tipo de aves se aplicó el método nominal de Spearman, siendo perfecta si el resultado es 1 y negativo si es 0, y en este caso fue una $r = -0.0984$, $p = 0.7020$ que indica una correlación negativa y NS(gráfica 13).

DISCUSION

La magnitud e importancia de la AAE como posible problema de Salud Pública se desconoce, principalmente debido a que la enfermedad representa en realidad un problema patológico causado por muy diferentes agentes etiológicos y porque además, probablemente, no son aplicados correctamente los criterios diagnósticos establecidos para abordar el problema(1,2,15)

Desafortunadamente por causas no conocidas hasta este momento la enfermedad progresa hacia la fibrosis pulmonar, a pesar de un diagnóstico y un tratamiento. La mayoría de los pacientes estudiados llegaron en la forma crónica de la enfermedad; esto es en parte debido al poco conocimiento que se tiene sobre esta entidad, al gran diagnóstico diferencial con respecto a otras enfermedades, y por la ignorancia o decidia de los pacientes en buscar atención médica en la fase temprana de la enfermedad(1,2,15,20).

De todos los estudios realizados sobre AAE, existe una mayor incidencia en mujeres; esto podría deberse por el contacto estrecho que se tiene en el hogar con estas aves y/o porque tienen una mayor predisposición genética. Esta enfermedad puede presentarse en cualquier edad adulta, como se aprecia en la (gráfica 3), en este estudio hubo una mayor incidencia en el grupo de 40-49 años(n=19).

En relación con la cantidad, tipo de aves y el tiempo de exposición a las mismas, no tienen relación directamente proporcional con la presentación de la enfermedad; ya que con el contacto directo a una sola ave o un contacto indirecto (aves en el tejado) por excretas y plumas dispersas en el suelo o en el interior de la casa, puede desencadenar la enfermedad. Como se menciona en la literatura, los síntomas ocurren entre 4-8 horas después de la exposición, incluyen fiebre, calofríos, tos y disnea leve; síntomas que para muchos pacientes son de una infección de vía aérea superior y no le toman importancia (2,3).

Como lo mostró el grupo de investigadores del INER sobre AAE el más frecuente en México es la secundaria a antígenos de palomas, aunque cualquier tipo de ave puede ser igual antigénica y desencadenar la enfermedad en una persona predispuesta, tal como se observa en este estudio(tabla 5).

Por la mayor afección del intersticio y el espacio alveolar los pacientes mostraron patrón restrictivo en la PFR con caída del VEF1, y además grados variables de hipoxemia e hipercapnia por alteración en el intercambio gaseoso (tabla 2 y 3).

Independientemente de los niveles de antígeno aviario no hay una relación directamente proporcional con el grado de inflamación, fibrosis, ni con la extensión de la enfermedad; así como tampoco con el aumento de linfocitos en el lavado bronquioloalveolar(LBA). Esto podría deberse a que la respuesta inmune no incrementa en forma proporcional a la cantidad de antígeno circulante, y que en cada paciente susceptible va haber un grado diferente de inflamación y fibrosis.

Con todo lo comentado anteriormente, y como lo han demostrado los estudios que se han realizado en el INER; no existe hasta este momento ninguna prueba de laboratorio que pueda asegurar el diagnóstico de AAE, al encontrar positivo el antígeno aviario no confirma la enfermedad ya que puede estar presente en la población expuesta, pero sana.

CONCLUSIONES

- 1.- El estudio demostró que el grado de daño pulmonar (inflamación, fibrosis y extensión) no tiene una relación directa con los niveles sanguíneos del antígeno aviario.
- 2.- Independientemente de la cantidad y tipos de aves; así como la forma y el tiempo de exposición a ellas; encontramos que no hay una relación con los niveles sanguíneos circulantes del antígeno aviario ni con el grado de daño pulmonar.
- 3.- Observamos, además, que los linfocitos en el LBA no aumentan en forma proporcional a los niveles del antígeno aviario.
- 4.- Encontramos que las palomas provocaron el mayor grado de inflamación, pero con un porcentaje menor de fibrosis que el resto de aves, pero estadísticamente no es significativa.
- 5.- Nos llamó la atención que los pollos tuvieron más altos los títulos de la densidad óptica del antígeno aviario, pero el grado de inflamación fue superada por las palomas; por lo que podemos sugerir que las palomas siguen siendo las más antigénicas y son las que más frecuentemente producen la enfermedad aquí en México, como se ha referido en estudios previos.
- 6.- En nuestro medio es más frecuente en mujeres la AAE la cuál se debe al contacto estrecho que se tiene con estas aves en el hogar, como se ha demostrado en estudios previos.
- 7.- La determinación sérica del antígeno aviario sigue siendo una prueba inespecífica para el diagnóstico de la AAE y su importancia en el comportamiento clínico y morfológico es irrelevante.

BIBLIOGRAFÍAS

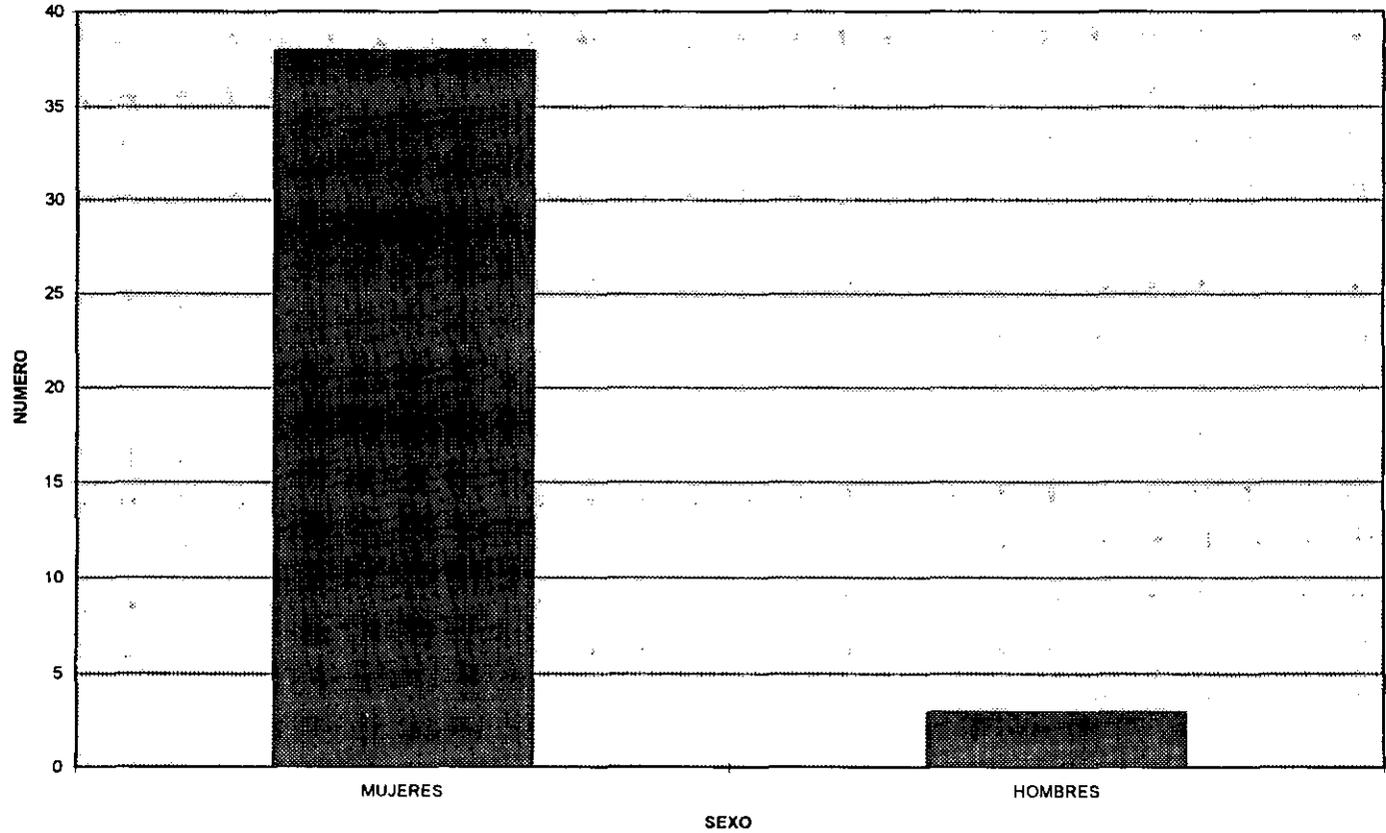
- 1.- Chapela M. Rocio, Selman Moisés: "ALVEOLITIS ALERGICA EXTRINSECA: EXPERIENCIA CLINICA DEL INER. GRUPO DE TRABAJO SOBRE ENFERMEDADES FIBROSANTES DEL PULMON. Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, SSA., México 1996.
- 2.- Chapela R., Carrillo G., Salas J., "ALVEOLITIS ALERGICA EXTRINSECA". Neumología y Cirugía de Tórax. No. 2 Vol. L, 1991, pags. 9-27.
- 3.- Jordan No. Fink, M.D. "HIPERSENSIVITY PNEUMONITIS". J. Allergy Clin. Immunol. Vol. 52, No. 5, November 1973, pags. 309-17.
- 4.- Prudence J. Hansen and Ronald Penny: "PIGEON-BREED'S DISEASE". Int. Arch Allergy 47: 498-507(1974).
- 5.- David H. Allen, Gerald V. Williams, and Ann J. Woolcock: "BIRD BREEDER'S HYPERSENSITIVITY PNEUMONITIS; PROGRESS STUDIES OF LUNG FUNCTION AFTER CESSATION OF EXPOSURE TO THE PROVOKING ANTIGEN". American Review of Respiratory Disease, Vol. 114, 1976, pags. 555-64.
- 6.- Bañales J., L. Vázquez L., Mendoza F., Selman M. y Col. "ON THE CORRECT DETERMINATION OF REFERENCE VALUES FOR SERUM ANTIBODIES AGAINST PIGEON SERUM. ANTIGEN USING A GROUP OF HEALTHY BLOOD DONORS. Archives of Medical Research. Vol. 28, No. 2, pags. 289-91, 1997.
- 7.- Barboriak J., Sosman Abe J., and Reed Ch. E., "SEROLOGICAL STUDIES IN PIGEON BREEDER'S DISEASE". J. Lab. and Clin. Méd., Vol. 65, No. 4, pags. 600-604, April 1965.
- 8.- Phanuphak P., M.D., Salvaggio J. M.D., Kink J. M. D., and Kohler P., M. D. "INCIDENCE OF SERUM PRECIPITINS AGAINST ORGANIC-DUST ANTIGENS IN DIFFERENTE POPULATIONS BY COUNTERIMMUNOELECTROPHORESIS". Chest, 68;6, December, 1975.
- 9.- Faux. J. A, Wells. I.D. and Pepys J. "SPECIFICITY OF AVIAN SERUM PROTEINS IN TESTS AGAINST THE SERA OF BIRD FANCIERS" . Clinical Allergy, 1971, Vol. 1, pags. 159-170.

- 10.- Rodey E., Fink J., Koethe S., Schlueter D., Witkowski J. y Cols "A STUDY OF HLA-A, B,C. AND DR. SPECIFICITIES IN PIGEONS BREEDER'S DISEASE". American Review of Respiratory Disease, Vol. 119, 1979, pags. 755-759.
- 11.- Semenzato G., Agosntini C., Zambello R., and Cols. "LUNG T CELLS IN HIPERSENSITIVITY PNEUMONITIS; PHENOTYPIC AND FUNCTIONAL ANALYSES". The Journal of Inmunogy. Vol. 137, No. 4, august 15. 1986.
- 12.- Haslam P. L., Dewar Ann, Butchers P. and Col.s. "MAST CELLS, ATYPICAL LYMPHOCYTES, AND NEUTROPHILS IN BRONCHOALVEOLAR LAVAGE IN EXTRINSEC ALLERGIC ALVEOLITIS. COMPARISON WITH OTHER INTERSTITIAL LUNG DISEASES". Am. Rev. Respir. Disease 1987, 135. 37:47.
- 13.- Sansores R., Barquin N., Chan M., Chapela R., Selman M. Gaxiola M. "ANALISIS DE LA CELULARIDAD DEL LAVADO BRONQUIOLOALVEOLAR EN PACIENTES CON NEUMONITIS POR HIPERSENSIBILIDAD Y FIBROSIS PULMONAR IDIOPATICA". Rev. Inst. Nat. Enf. Resp., México, Vol. 3, No. 3, octubre-diciembre 1990.
- 14.- Murray John F. and Nadel. Jay A. "HYPERSENSITIVITY PNEUMONITIS". Textbook of Respiratory Medicine. Vol. 2 second Edition. 1994. pags. 2018-2031.
- 15.- Selman Moises. "NEUMONITIS POR HIPERSENSIBILIDAD". Neumopatias Intersticiales Difusas, Primera Edición, 1997, pags. 67-118.
- 16.- Corrin Bryan, M.D., Path. F.R. C., "HIPERSENSITIVITY PNEUMONITIS (EXTRINSIC ALLERGIC ALVEOLITIS). Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine., Vol. 15, No. 1 January 1994, pags. 66-67.
- 17.- Fishman A. and Richerson Hal B. "NEUMONITIS POR HIPERSENSIBILIDAD". Tratado de Neumología, 2da. edición, 1988, pags. 619-626.
- 18.- Raghu Ganesh. "INTERSTITIAL LUNG DISEASE: A DIAGNOSTIC APPROACH". American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. Vol. 151, 1995, pags. 909-914.
- 19.- Pérez Padilla R., Gaxiola M., Salas J. y Cols. "BRONCHILITIS IN CHRONIC PIOGEON BREEDER'S DISEASE". Chest 1996, 110:371.77. August.

20.- Pérez P. R., Salas J., Chapela R. y Cols. "MORTALITY IN MEXICAN PATIENTS WITH CHRONIC PIGEON BREEDER'S LUNG COMPARED WITH THOSE WITH USUAL INTERSTITIAL PNEUMONIA". *Am. Rev. Respir. Disease.*, Vol. 148, pags. 49-53, julio 1993.

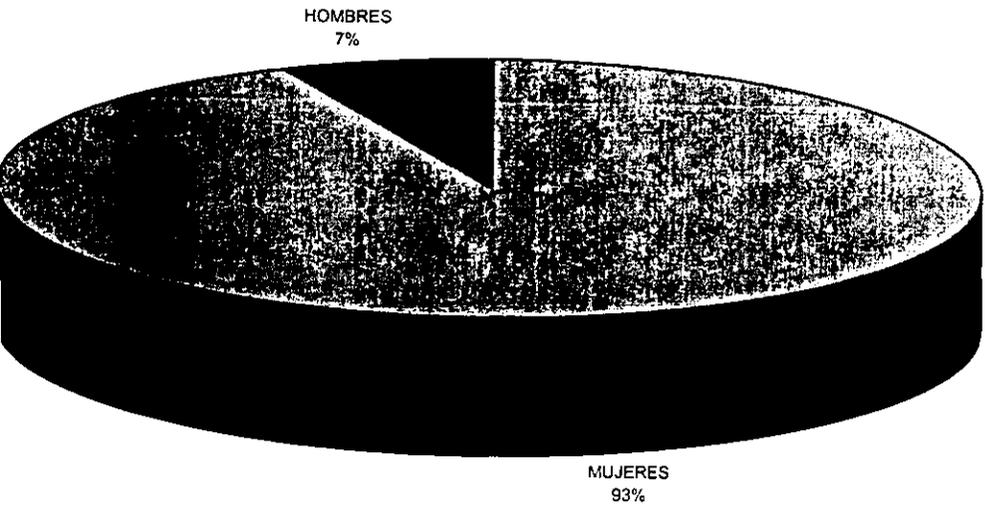
21.- Bernard Burnand et al. INDEXES AND BOUNDARIES FOR "QUANTITATIVE SIGNIFICANCE" IN STATISCAL DICISIONS. *J. Clin. Epidemiol.* Vol. 43. No 12. Pp 1273-1284. 1990.

PRESENTACION POR SEXO DE ALVEOLITIS ALERGICA EXTRINSECA



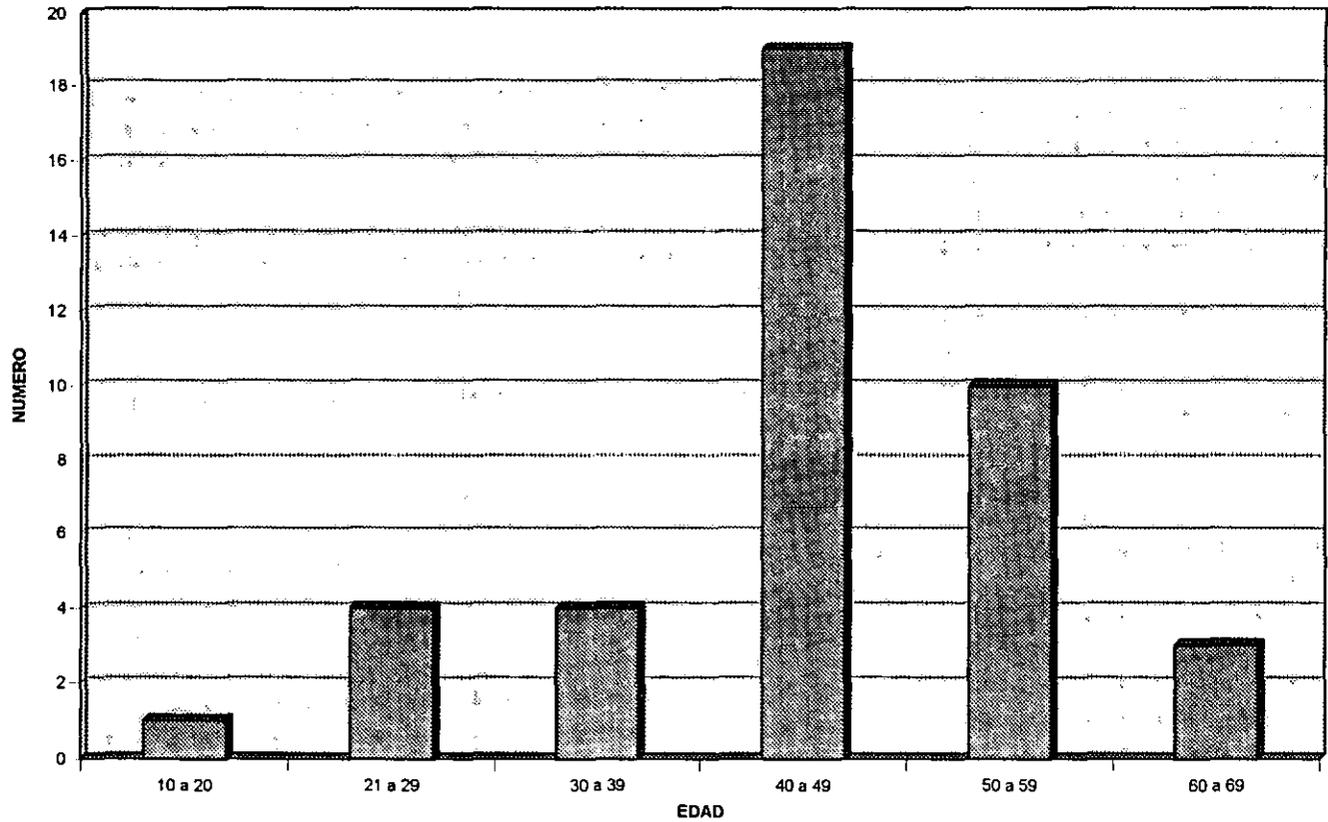
GRAFICA 1

DISTRIBUCION POR SEXO EN LA ALVEOLITIS ALERGICA EXTRINSECA



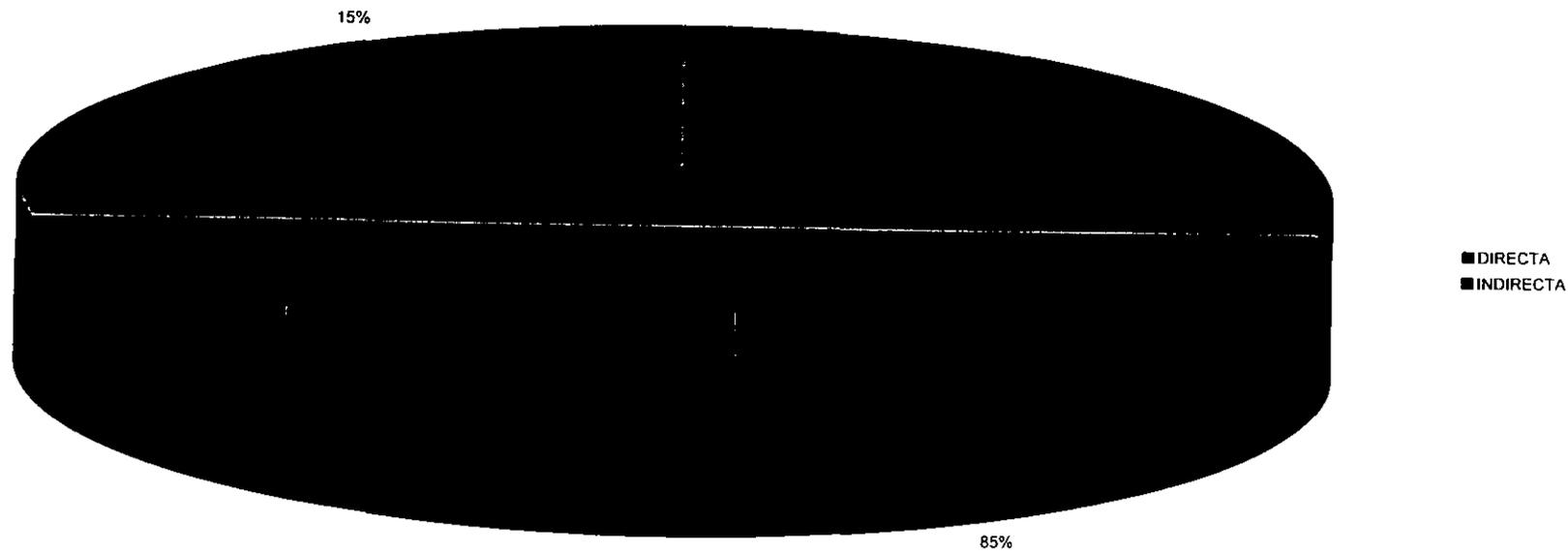
GRAFICA 2

DISTRIBUCION POR GRUPOS DE EDAD EN AAE

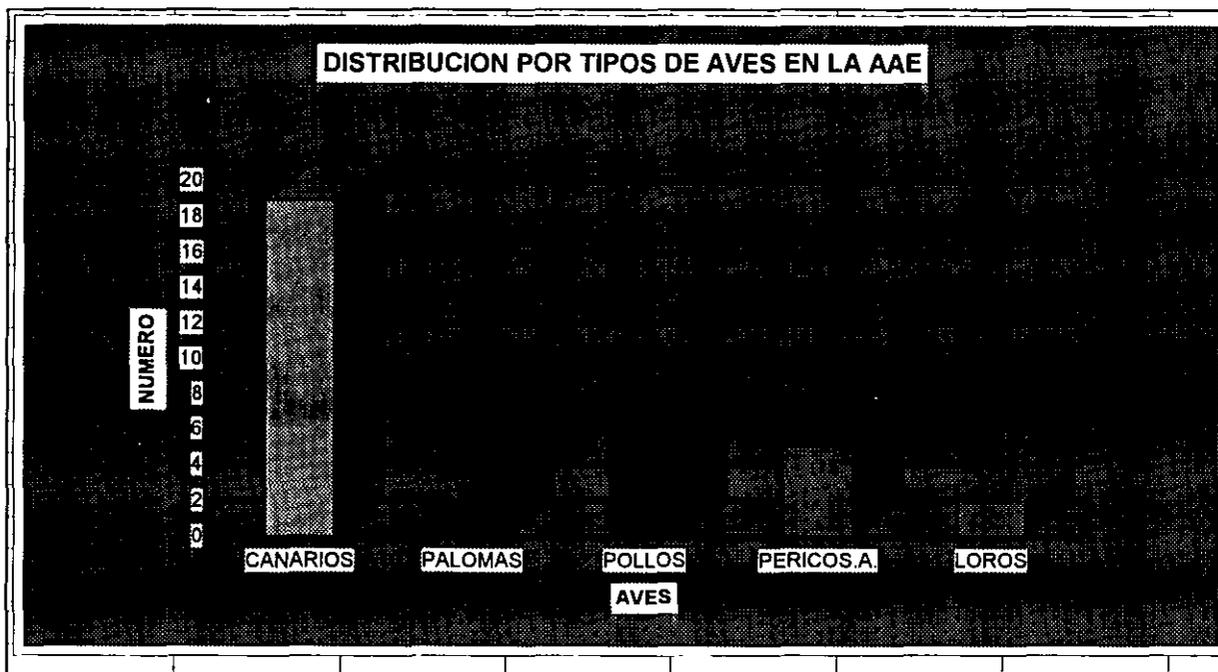


GRAFICA 3

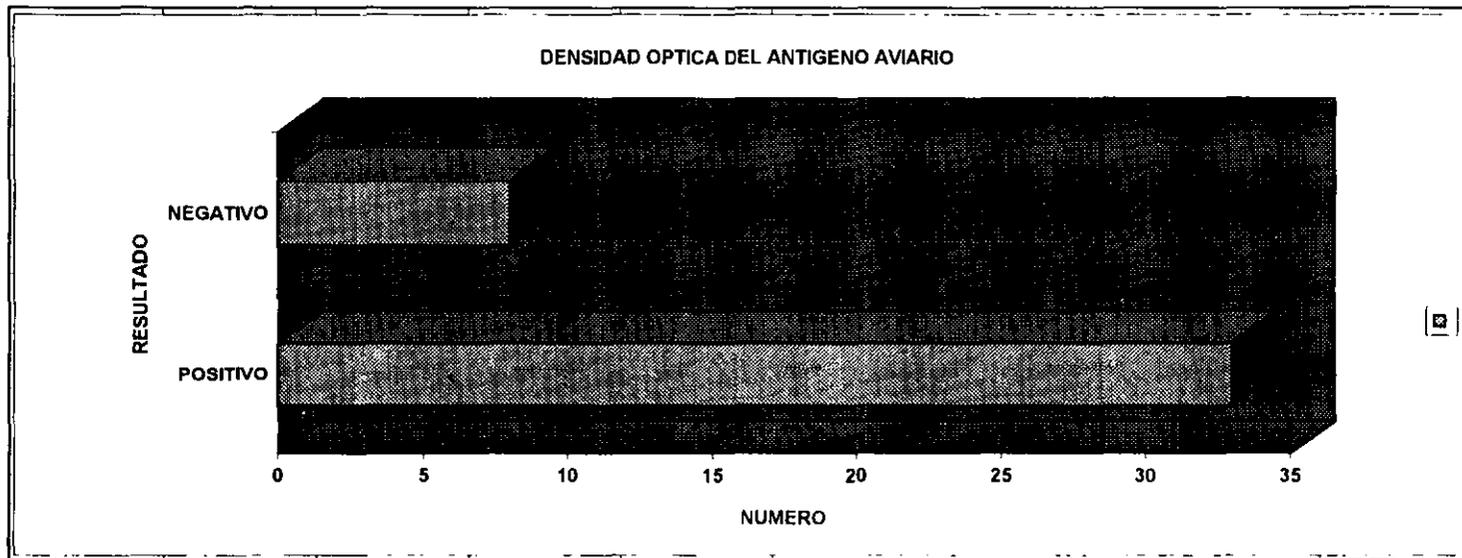
FORMAS DE EXPOSICION AL ANTIGENO AVIARIO



GRAFICA 4

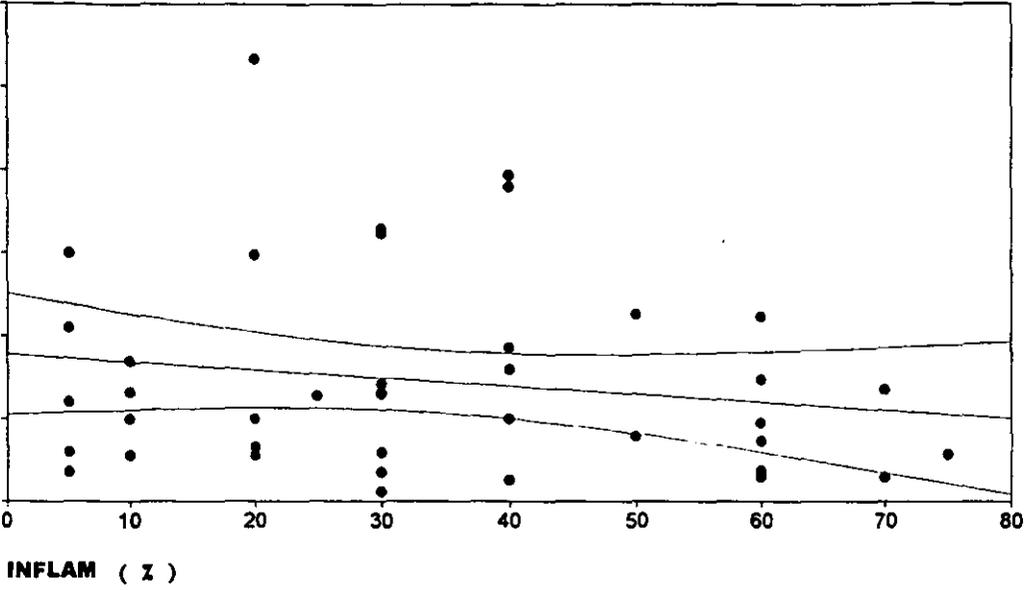


GRAFICA 5



GRAFICA 6

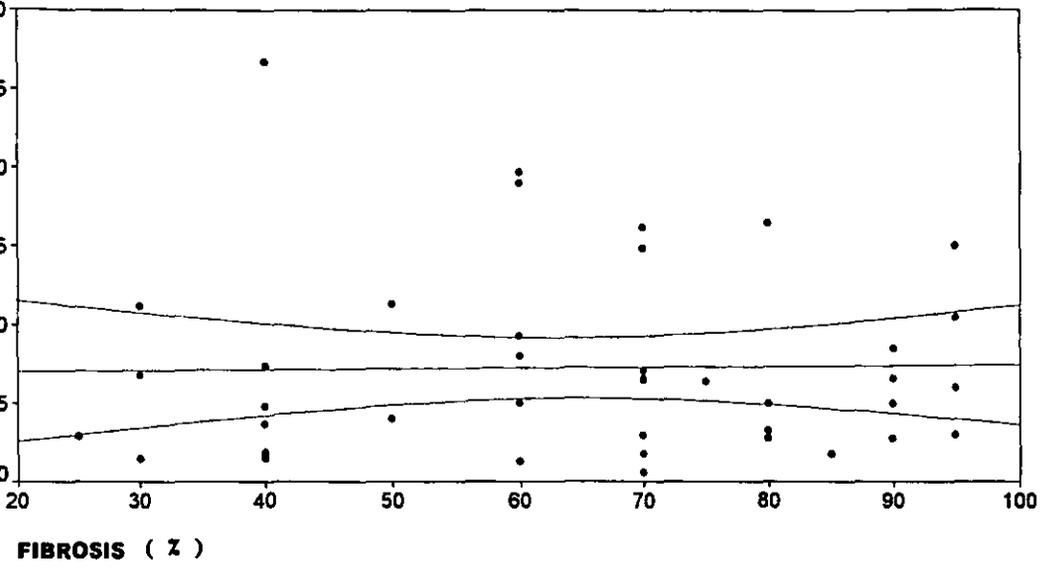
CORRELACIÓN DENSIDAD ÓPTICA-INFLAMACIÓN



$r = - 0.1678$ $p = 0.2942$ (NS)

GRAFICA 7

CORRELACIÓN DENSIDAD ÓPTICA-FIBROSIS

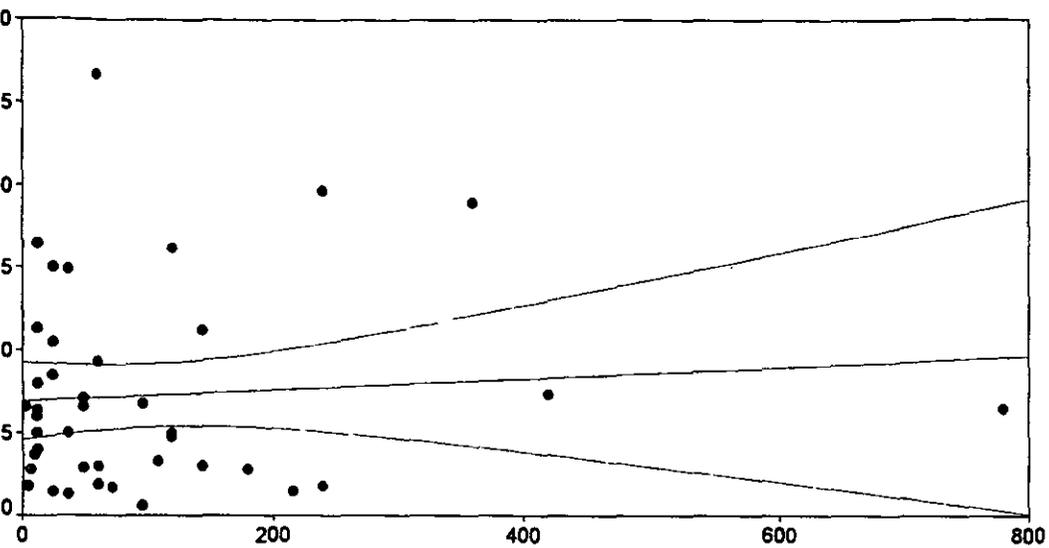


$r = 0.0179$ $p = 0.9114$ (NS)

GRAFICA 8

CORRELACIÓN

DENSIDAD ÓPTICA-TIEMPO DE EXPOSICIÓN.



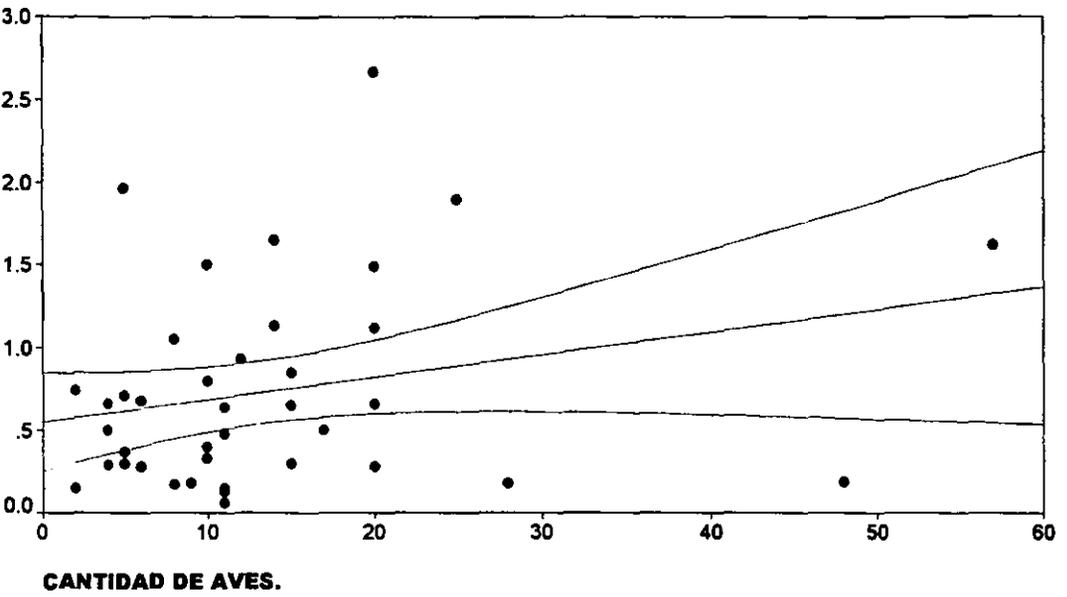
TIEMPO DE EXPOSICIÓN (DÍAS)

$$r = 0.0826 \quad p = 0.6079 \quad (NS)$$

GRAFICA 9

CORRELACIÓN

DENSIDAD ÓPTICA-CANTIDAD DE AVES

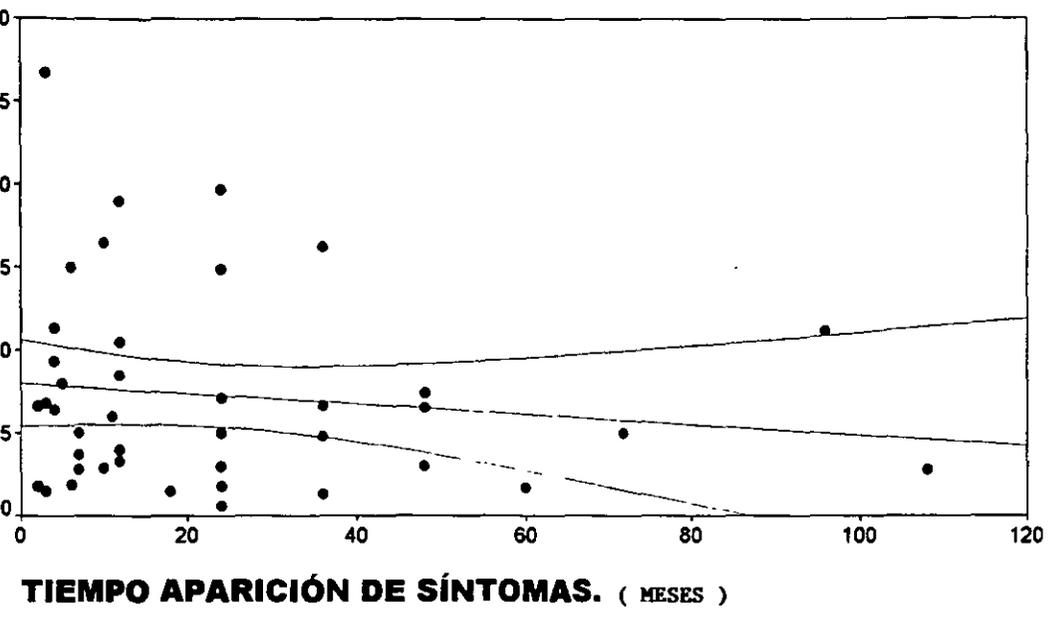


$r = 0.2510$ $p = 0.1180$ (NS)

GRAFICA 10

CORRELACIÓN

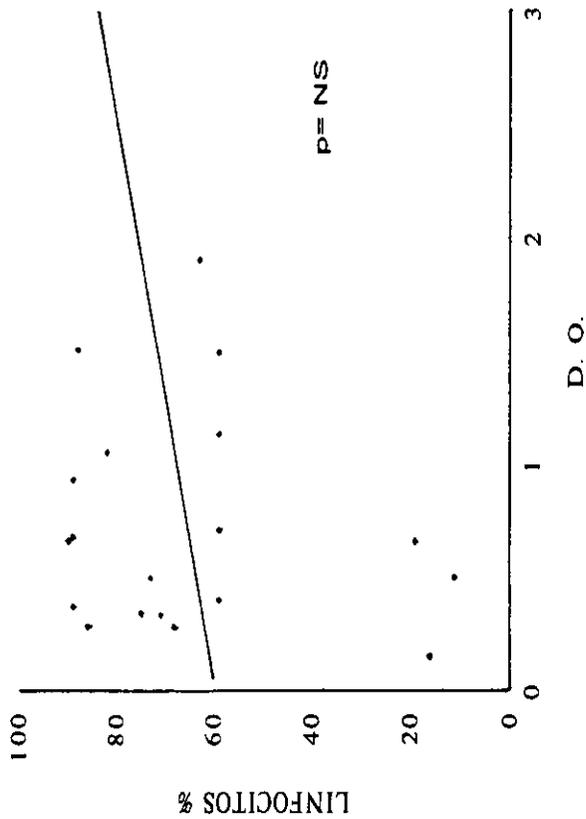
DENSIDAD ÓPTICA-TIEMPO DE A. SÍNTOMAS



$$r = - 0.1299 \quad p = 0.4180 \quad (NS)$$

GRAFICA 11

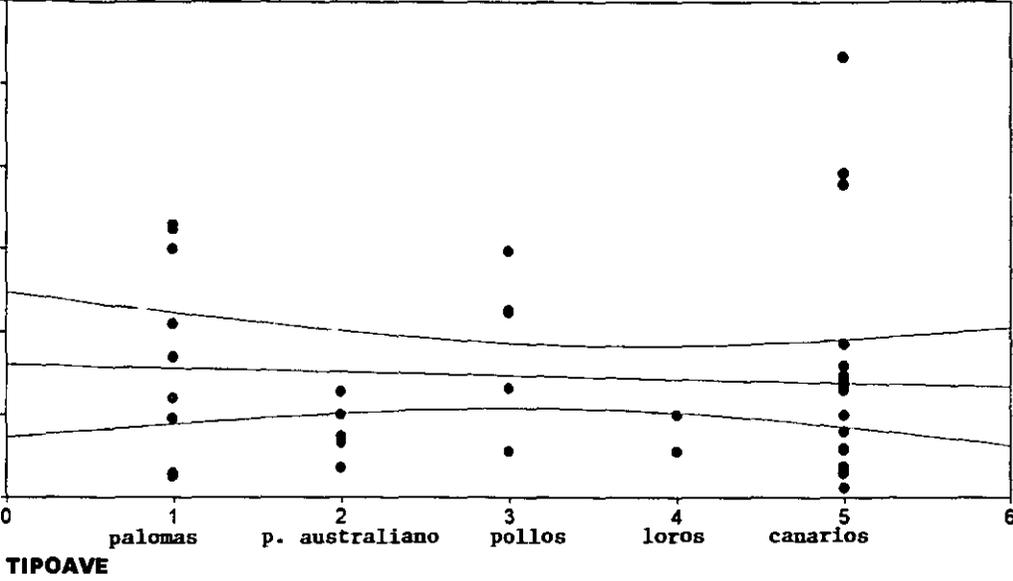
CORRELACION D.O. / LINFOCITOS



$r = 0.1820$ $p = 0.3010$ (NS)

GRAFICA 12

**CORRELACIÓN
DENSIDAD ÓPTICA-TIPOS DE AVES**



$r_s = - 0.0984 \quad p = 0.7020 \quad (NS)$

GRAFICA 13

TABLA 1

DATOS DEMOGRAFICOS

VARIABLES	$\bar{X} \pm DE$
EDAD (años)	44.85 \pm 11.03
TIEMPO DE EXPOSICION (meses)	101 \pm 14
CANTIDAD DE AVES	15.02 \pm 2
TIEMPO DE APARICION DE SINTOMAS (meses)	23.05 \pm 2
DISNEA	3.09 \pm 0.6
DENSIDAD OPTICA DEL ANTIGENO AVIARIO	0.72 \pm 0.59

\bar{X} = Promedio
D.E. = Desviación estándar

TABLA 2

VARIABLES GASOMETRICAS

VARIABLES	$\bar{X} \pm D.E.$
PH	n=40 7.23± 1.17
PCO2	n=40 32± 7.3
PO2	n=40 50± 11.8
SAT	n=40 84± 14.4

PCO₂ = Presión parcial de bióxido de carbono en mmHg.

PO₂ = Presión parcial de oxígeno en mmHg.

Sat = Saturación de oxígeno en %

TABLA 3**VARIABLES FUNCIONALES**

VARIABLES	$\bar{X} \pm D.E.$
FEV1 (%)	n=40 56±19.3
FVC (%)	n=40 56±19
FEV1/FVC (%)	n=40 85 ±22
TLC (%)	n=40 59±25.2

FEV1= Flujo espiratorio forzado en el 1er. segundo

FVC = Capacidad vital forzada

TLC = Capacidad pulmonar total

TABLA 4**VARIABLES HISTOLOGICOS Y DE LBA**

VARIABLES	$\bar{X} \pm D.E.$
INFLAMACION%	n=41 56±21.17
FIBROSIS %	n=41 33.29±20.08
EXTENSION %	n=27 77.22±24.11
MACROFAGOS %	n=19 30.15±25.06
LINFOCITOS %	n=19 65.52±25.06
NEUTROFILOS %	n=19 2.68±6.84
EOSINOFILOS %	n=9 1.58±2.83

TABLA 5**VARIABLES HISTOLOGICAS Y LBA POR TIPOS DE AVES**

TIPOS DE AVES	DO	INFLAMACION %	FIBROSIS %	MACROFAGOS %	LINFOCITOS %	NEUTROFILOS %	EOSINOFILOS %
PALOMAS	n=9 0.88 ± 0.60	n=9 73±2	n=9 27±22	n=3 34±3.4	n=3 62±39	n=3 0.66±1	n=3 3±5
PERICOS AUST.	n=5 0.40± 0.17	n=5 71± 18	n=5 29± 18	n=3 40± 3.9	n=3 57± 40	n=3 1.3± 2	n=3 1.0± 2
POLLOS	n=6 0.89± 0.43	n=6 65± 21	n=6 31± 19	n=5 29± 3.1	n=5 62± 28	n=5 6.2±13	n=5 2.0± 3
LOROS	n = 2 0.50± 0.50	n = 2 60± 6.6	n = 2 40± 41	-	-	-	-
CANARIOS	n=19 0.73± 0.71	n=19 55± 20	n=19 39± 20	n=6 21± 12	n=6 74± 12	n=6 2.3± 4	n=6 0.8± 1

D O = Densidad óptica

TABLA 6**CORRELACIONES DE LA DENSIDAD OPTICA**

VARIABLES	r	p	Significancia Estadística
INFLAMACION	$r = -0.1678$	$p = 0.2942$	NS
FIBROSIS	$r = 0.0179$	$p = 0.9114$	NS
TIEMPO DE EXPOSICION	$r = 0.0826$	$p = 0.6079$	NS
CANTIDAD DE AVES	$r = 0.2510$	$p = 0.1180$	NS
TIEMPO DE APARICION DE SINTOMAS	$r = -0.1299$	$p = 0.4180$	NS
% DE LINFOCITOS EN EL LBA	$r = 0.1820$	$p = 0.3010$	NS
TIPO DE AVES	$r = -0.0984$	$p = 0.7020$	NS

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

ABREVIATURAS

AAE= Alveolitis Alérgica Extrínseca.

ATS= Sociedad Americana de Tórax.

BPCA= Biopsia pulmonar a cielo abierto.

CO₂= Bióxido de carbono.

DO= Densidad óptica.

D.E= Desviación standard.

FEV₁= Flujo espiratorio forzado en el 1er. Segundo

FVC= Capacidad vital forzada(siglas en inglés).

GSA= Gasometría arterial

H₀= Hipótesis nula.

H_a= Hipótesis alterna.

LBA= Lavadobronquioloalveolar.

MMHG= Milimetro de mercurio.

|
NS= No significativa.

PFR= Pruebas funcionales respiratorias.

PO₂: Presión de oxígeno.

Rx= Símbolo que abrevia radiografía.

r= De coeficiente de correlación de Pearson.

TAC= Tomografía axial computarizada.

\bar{X} = Indica promedio de un análisis estadístico.