

11231



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

1

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

HALLAZGOS CLINICO-PATOLOGICOS DE HIPERTENSION ARTERIAL PULMONAR SECUNDARIA A FIBROSIS PULMONAR IDIOPATICA Y NEUMONITIS POR HIPERSENSIBILIDAD EN EL MATERIAL DE AUTOPSIAS DEL INER.

726150

T E S I S

PARA OBTENER EL TITULO DE:
NEUMOLOGO
PRESENTA:
DR. HUGO ARANCIBIA VARGAS

TUTOR: DR. JAIME EDUARDO MORALES BLANHIR
COTUTOR: DRA. ROSA MA. RIVERA ROSALES

INER

MEXICO, D. F.

AGOSTO DE 2001.

INER
INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS
DIRECCION DE ENSEANZA



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

DEDICATORIAS.

**A LA MEMORIA DE MI MADRE.
QUIEN SIEMPRE A SIDO MI MAYOR ESTIMULO
PARA SEGUIR EN ESTA PROFESIÓN.**

**A MIS HERMANAS.
ANA MARIA, ELVIRA Y ARACELI
POR SU APOYO INCONDICIONAL.**

**A ADRIANA.
POR SU COMPRENSION**

AGRADECIMIENTOS.

**AL INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS
POR DARMER LA OPORTUNIDAD DE LOGRAR MIS OBJETIVOS.**

**A MIS COMPAÑEROS DE RESIDENCIA.
DRS. SÁNCHEZ, LOEZA, HDZ, VEGA, BARRIGA
ORTEGA, FLORES.
POR SUS CONSEJOS Y APOYO.**

**A L DR. JAIME MORALES BLANHIR.
A LA DRA ROSA MARIA RIVERA ROSALES.
POR SU ASESORAMIENTO Y APOYO INCONDICIONAL
PARA LA REALIZACIÓN DE ESTA TESIS.**

**A LOS MEDICOS QUE COLABORARON
POSITIVAMENTE EN MI FORMACIÓN COMO ESPECIALISTA.**

**A LOS PACIENTES POR SER UN LIBRO ABIERTO A LA
ENSEÑANZA MEDICA**

INDICE

INTRODUCCIÓN.	5
JUSTIFICACIÓN.	11
OBJETIVOS.	11
MATERIAL Y METODOS.	13
ANÁLISIS ESTADÍSTICO.	11
RESULTADOS.	16
DISCUSIÓN.	22
CONCLUSIONES.	25
REFERENCIAS.	26
ANEXOS, TABLAS Y FIGURAS.	29

INTRODUCCIÓN.

La hipertensión pulmonar (HP) se define como la elevación de la presión arterial pulmonar por arriba de los límites normales. En algunos estudios se considera que el paciente tiene HP, si la presión media de la arteria pulmonar (Ppa) es mayor de 25 mmHg en reposo o 30 mmHg en ejercicio. En residentes de las altas altitudes este criterio no se aplica; por ejemplo, a una altura de 4500 metros, se observa en forma regular una Ppa de 25 mmHg.

La repercusión clínica más importante de la HP es el aumento del trabajo del ventrículo derecho (VD). Con pequeños incrementos en la Ppa el VD continua trabajando sin repercusiones hemodinámicas; Sin embargo, grandes presiones pueden causar tanto fallo ventricular derecho o arritmias. Si el VD se ve expuesto a presiones altas en forma continua puede presentar hipertrofia ¹².

La HP se llegó a conocer como una causa de disnea a finales del siglo pasado. Con la introducción del cateterismo cardíaco derecho se logró identificar un tipo de hipertensión pulmonar primaria o de origen desconocido (HPP), que se presenta en ausencia de una enfermedad asociada. El interés fue creciendo debido a la obtención de información con respecto a esta entidad, de tal manera que en 1973 la Organización Mundial de la Salud (OMS) realizó el primer congreso internacional. En esta conferencia se inició la descripción sistemática de la patología de la HP. Se introdujo el término "plexiforme" que describe las lesiones con neovascularización en la enfermedad avanzada. Se dió importancia a la respuesta vasodilatadora del fecho vascular en algunos pacientes que favoreció el inicio de la administración de medicamentos. La HP se categorizó en sus formas primarias (HPP) y secundarias; esto fue un paso importante ya que la HPP se pudo estudiar en una forma más selecta.

En 1983 los Institutos Nacionales de Salud de los Estados Unidos (NIH) realizaron un registro de todos los pacientes con diagnostico de HPP. El estudio permitió establecer las bases en el conocimiento de la enfermedad. El objetivo principal fue demostrar la presencia de HP por cateterismo cardíaco derecho y excluir enfermedades asociadas. No solo se describió a la enfermedad con detalle

sino que también permitió conocer las medidas hemodinámicas que son de importancia en la sobrevida. En otras palabras llegó a determinarse un pronóstico en enfermos no tratados; esto permitió conocer a que pacientes se les podría ofrecer trasplante de corazón-pulmón o trasplante pulmonar.

Durante los años de 1980s y 1990s aparecen nuevos tratamientos para la HPP, como la anticoagulación, los bloqueadores de los canales de calcio y la infusión continua de prostaciclina intravenosa, de tal manera que se permitió aumentar la calidad de vida y la sobrevida en estos pacientes.

Los avances en el conocimiento de la HP demandaron una nueva clasificación, de tal manera que en 1998 la OMS organizó un segundo congreso internacional, en el que propone la clasificación diagnóstica de HP (Anexo 1) ³

Gradificación Histológica de la Hipertensión Pulmonar.

La HP clásicamente se ha dividido en seis grados de lesión, de acuerdo al esquema de Heath y Edwards (Anexo 2). Esta clasificación fue introducida inicialmente para evaluar la potencial reversibilidad de los cambios vasculares hipertensivos, posterior a la corrección quirúrgica de los defectos cardíacos congénitos, y continua siendo utilizada⁴

Fisiopatogénesis de la Hipertensión Pulmonar.

La HP en sus formas primaria y secundaria son diferentes en un inicio, posteriormente la vía de progresión es común, en ambas, esto refleja la respuesta limitada del pulmón al haber daño vascular pulmonar; estos cambios vasculares son heterogéneos de acuerdo a la estructura y función de las células endoteliales, musculares lisas y los fibroblastos de la adventicia ^{5,6}

Durante el desarrollo de la HP estos cambios celulares determinan las alteraciones en el tono, reactividad y resistencia vascular que caracterizan al estado hipertensivo pulmonar crónico, estos cambios son complejos y dependen de varios factores, y el desarrollo de la HP esta asociado con cambios en la producción y liberación de potentes sustancias vasoactivas producidas por el endotelio. Estas sustancias poseen propiedades reguladoras del crecimiento y

remodelación vascular pulmonar creando un desbalance entre los vasodilatadores inhibidores del crecimiento celular vascular y los vasoconstrictores promotores del crecimiento celular vascular.

Las células endoteliales producen y liberan sustancias vasoconstrictoras promotoras del crecimiento como la endotelina 1(E-1), que produce vasoconstricción y broncoconstricción e induce el crecimiento de las células endoteliales y musculares lisas provocando engrosamiento de las capas íntima y media, mediante la mitogénesis. Algunos estudios con radioinmunoanálisis han demostrado un incremento de E-1 en la circulación y tejido pulmonar de adultos con HP tanto primaria como secundaria^{7,8,9,10}

Los cambios histológicos que ocurren en las células endoteliales de grandes y pequeños vasos en respuesta a la hipertensión pulmonar hipóxica, se caracterizan por presentar un incremento en el grosor de la íntima secundario a hipertrofia e hiperplasia de las células endoteliales y capas subendoteliales^{11,12}

Hipertensión Pulmonar Secundaria a Neumopatías Intersticiales Difusas.

La HP resulta de cualquier condición que causa incremento en el flujo sanguíneo hacia el pulmón, por la destrucción de pequeños vasos sanguíneos o vasoconstricción sostenida y es un acompañante común de las neumonías intersticiales difusas (NID) ambas se relacionan con una mayor mortalidad, Su frecuencia no ha sido definida en estas entidades, porque la prevalencia de la HP varía de acuerdo al tipo de NID.^{13,14}

1.-Fibrosis Pulmonar Idiopática (FPI), se caracteriza en forma clínica por un comienzo insidioso de disnea, con un deterioro crónico y progresivo. La mayoría de los pacientes tienen entre 40 y 70 años de edad, con un promedio de edad de inicio en la sexta década de la vida En las pruebas de función respiratorias predomina un patrón restrictivo. En las radiografías de tórax las manifestaciones varían de acuerdo a la cronicidad y progresión de la enfermedad: se pueden observar desde imágenes en vidrio despulido, reticulonodulares, estas últimas

corresponden a los estadios finales de la enfermedad. El observar imágenes en vidrio despulido en la tomografía axial computarizada (TAC), se pensaba que habría una mejor respuesta al tratamiento con esteroides ^{15,16,17} esto es controversial en nuestros días debido a los hallazgos encontrados a nivel histológico.

Tratamiento y Pronóstico.

El pronóstico de la FPI tratándose de una enfermedad generalmente progresiva y fatal es de un 60%, con una sobrevida media de 4 a 5 años. Mientras que la progresión de la enfermedad puede ser interrumpida en una minoría de pacientes, los cambios patológicos no son reversibles. El género masculino y la enfermedad avanzada están asociados con un peor pronóstico. La terapia con esteroides es ampliamente utilizada, con poca o nula evidencia de efectos benéficos ^{17,18,19,20}

Características Patológicas.

Uno de los principales cambios patológicos en el intersticio es el proceso inflamatorio y fibrosante heterogéneo no uniforme, ya que existen cambios en panal de abeja que alternan con pulmón normal en forma de parches. Incluso los focos fibróticos difieren, algunos están caracterizados por depósitos de colágena con pocas células. Mientras que otros están compuestos de fibroblastos con poco depósito de colágena. Esta marcada variación de campo a campo, tanto en el grado de afección pulmonar como en la naturaleza y apariencia del infiltrado intersticial, refleja la heterogeneidad temporal del proceso intersticial y constituye la esencia del criterio diagnóstico para la FPI ⁶

II.-Neumonitis por Hipersensibilidad. (Alveolitis Alérgica Extrínseca), es un tipo de reacción inmunológica en los pulmones a antígenos inhalados. Los principales agentes etiológicos incluyen la bacteria termofílica, hongos y proteínas animales. En México, la forma más común de la NH, es la inducida por inhalación de la proteína aviaria en especial de palomas y pichones. Los síndromes clínicos

resultan de la reacción a estos agentes Y, son numerosos los nombres dados A estas circunstancias que reflejan la exposición, como son el pulmón del granjero y otros.

La presentación clínica puede ser aguda o crónica, la forma aguda se presenta después de una exposición a grandes cantidades de antígeno, se caracteriza por disnea severa, tos, fiebre y sibilancias, síntomas desarrollados después de 4 a 6 horas posteriores a la exposición. Las imágenes radiológicas de un infiltrado intersticial blando, difusos o finamente granulares, o densidades micronodulares con bordes indistintos pueden observarse. Los síntomas se resuelven dentro de 12 a 18 horas después de cesar la exposición. Una nueva exposición provoca reactivación de la enfermedad; si la exposición es intermitente y continua puede llevar al daño pulmonar permanente relacionada al desarrollo de fibrosis pulmonar.

La forma crónica de NH, resulta de exposición prolongada a pequeñas cantidades de antígeno y es una presentación común de pulmón por humidificador o de aire acondicionado u otros. Los pacientes con estas enfermedades experimentan un comienzo insidioso de disnea frecuentemente asociada con tos seca, fatiga y malestar general, así como infiltrados intersticiales lineales o reticulonodulares vistos en la radiografía ^{21,22,23,24}

Tratamiento y pronóstico.

La clave del tratamiento, es el retiro temprano del agente causal. Los esteroides orales se utilizan para mejorar los síntomas agudos así como las anomalías del intercambio gaseoso, pero no pueden utilizarse para prevenir un nuevo episodio cuando las personas retornan al sitio del antígeno. Con el uso de esteroides inicialmente se observa una mejoría de la función pulmonar, especialmente del 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 de granjero y los debido a palomas; debido a los efectos colaterales de los esteroides sistémicos se ha propuesto el uso de los inhalados y dejar los primeros solo para

aquellos pacientes que muestran rápido deterioro progresivo de la función pulmonar. En conjunto con los esteroides inhalados se utilizan agonistas β adrenérgicos, oxígeno suplementario durante las 24 horas del día así como un programa de rehabilitación pulmonar. La colchicina 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.^{25,26,27}

Características Histológicas.

Un tipo no específico, temporalmente uniforme de neumonía intersticial crónica se presenta en todos los casos de NH. En el curso temprano de este proceso, las lesiones se distribuyen alrededor de los bronquiolos respiratorios alternando con parénquima no afectado, posteriormente los pulmones se afectan más difusamente. Los linfocitos representan la mayor parte de las células inflamatorias con menor número de células plasmáticas y escasos histiocitos epitelioides que se presentan en pequeños grupos alrededor de los bronquiolos, los eosinófilos y neutrófilos no son prominentes y la fibrosis es mínima, pequeños granulomas no necrosantes se encuentran en dos tercios de los casos y están localizados en el intersticio peribronquiolar. Estos granulomas contienen una mezcla de histiocitos epitelioides, células gigantes multinucleadas y linfocitos, tienden a ser laxamente formados y pobremente circunscritos. En dos tercios de los casos, se observan focos de BOOP que acompañan a los otros cambios^{6,28}

JUSTIFICACION

La HP se asocia a enfermedades pulmonares crónicas como las NID, de estas las dos más frecuentes en nuestro medio son la FPI y la NH. En conjunto la HP y las NID tienen una mayor mortalidad. En una primera instancia, una descripción de los hallazgos estructurales y vasculares en los diferentes estadios de la FPI y la NH, nos ayudará a conocer en forma específica los cambios producidos principalmente en el parénquima y en el remodelado vascular pulmonar, este último se debe al imbalance en la expresión de diferentes proteínas conocidas como factores de inhibición o crecimiento, identificados ya en otras patologías, pero no en estas entidades como tal. Su valoración posterior de las mismas dará pauta a la creación de tratamientos específicos.

OBJETIVO.

Conocer las características clínicas de este grupo de pacientes con FPI y NH, valorar los diferentes grados de HP, así como su correlación con el grado de fibrosis e inflamación del parénquima pulmonar.

OBJETIVOS ESPECIFICOS.

- 1- Conocer las características clínicas de los pacientes con FPI y NH.
- 2- Determinar el grado de HP en los cortes histológicos de parénquima pulmonar de pacientes con diagnóstico clínico-patológico de FPI y NH.
- 3- Determinar el grado de fibrosis e inflamación en cortes histológicos de parénquima pulmonar de pacientes con diagnóstico clínico-patológico de FPI y NH.

MATERIAL Y METODOS.

Diseño: Estudio transversal, descriptivo y comparativo.

ELIGIBILIDAD.

La población de estudio:

Se analizaron todos los casos consecutivos de enero de 1983 a diciembre de 1997. Se emplearon cortes histológicos de autopsias con diagnóstico clínico-

patológico de HP secundaria a FPI y NH. Este material se obtuvo del Departamento de Patología del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER).

Se encontraron 50 pacientes con el diagnóstico de FPI y 37 pacientes con el diagnóstico de NH, de cada uno de ellos se procedió a la revisión del expediente clínico y del protocolo de autopsia, en el Archivo Clínico y el Departamento de Patología, respectivamente.

1.-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 exposicionales.

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.

PRUEBAS DE FUNCIÓN RESPIRATORIA.

Sé 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 sé analizaron; Capacidad pulmonar total (TLC), volumen residual (RV), capacidad vital forzada (FVC), flujo espiratorio forzado al primer segundo (FEV1), relación FEV1/FVC.

Intercambio gaseoso.

Los parámetros determinados fueron los gases sanguíneos arteriales en reposo, presión arterial de oxígeno (PaO₂), presión arterial de bióxido de carbono (PaCO₂). 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: PaO₂ 67.5±2.5mmHg, PaCO₂ 32.2±2.5mmHg, PH 7.33-7.43, Saturación 92%.

TRATAMIENTO.

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

CAUSAS Y COMPLICACIONES DE LA MUERTE.

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

II.-PROTOCOLO DE AUTOPSIA.

Hallazgos macroscópicos

Pulmón

Sé obtuvieron las descripciones macroscópicas de los pulmones, y se evaluaron los hallazgos encontrados en FPI y NH.

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 Microscópicos.

Pulmón

Los cambios histológicos que se analizaron en los diferentes cortes del parénquima pulmonar fueron: a).-el porcentaje de la inflamación, b).-el porcentaje de fibrosis.

Vasculatura pulmonar.

La hipertensión en el sistema vascular pulmonar está reflejado por los cambios histológicos en las arterias pulmonares y también en las venas.

Las alteraciones patológicas han sido divididas en seis grados, por Heath y Edwards (ANEXO 2), estos cambios continuos y progresivos son utilizados como predictores en el curso clínico o en la respuesta del paciente a la terapia. Se empleó esta clasificación para evaluar el grado de HP en las capas íntima y muscular de arteriolas y arterias de pequeño, mediano y de calibre grande, en los cortes histológicos de parénquima pulmonar de pacientes con FPI y NH.

TÉCNICAS HISTOLÓGICAS.

A los bloques de parafina de las necropsias de pacientes con FPI y NH, se les realizaron tinciones de histoquímica convencional (H-E), en cortes histológicos seriados de 3 a 4 micras. Una vez teñido el tejido se montó con resina sintética y se observaron al microscopio de luz a 4X, 10X y 40X.

Otras tinciones de histoquímica utilizadas fueron tricrómico de Masson, con el que evaluamos el grado de fibrosis, disposición y localización. La tinción de retículo para evaluar también el daño de la vasculatura pulmonar.

CASOS.

-Todos los casos de autopsias con diagnóstico clínico-patológico de FPI y NH, de cualquier edad y sexo.

-En los que se obtuvo; laminillas, bloques de parafina, expediente clínico, protocolo de autopsia.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.

- 1.-Los casos elegibles que no contaban con bloques de parafina, laminillas.
- 2.-Que no contaban con el expediente clínico.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

El análisis estadístico se realizó con estadística descriptiva, tomando las medidas de tendencia central y de dispersión más representativa (promedio, moda, mediana, rango y desviación estándar). Así como las comparaciones con prueba de T para muestras independientes con una significancia de $p < 0.001$.

RESULTADOS.

Se analizaron 48 pacientes de los 50 incluidos en el protocolo de autopsia con diagnóstico de FPI, se excluyeron 2 por falta de material histopatológico completo.

Así como se analizaron 31 pacientes de los 37 protocolos de autopsia con diagnóstico de NH se excluyeron 6 por falta de expediente clínico.

1.-ASPECTOS CLINICOS.

La edad promedio de los pacientes con FPI fue de 55 ± 15 al momento del diagnóstico y los de NH fue 40 ± 19 años, la edad al momento de la muerte fue de 56 ± 15 años y de 42 ± 17 años, respectivamente. La edad de distribución mostró su más alta frecuencia en FPI en la séptima década de la vida a diferencia de los de NH que fue más marcado en la quinta década de la vida. La mayoría de los pacientes con FPI fueron mestizos mexicanos y mujeres con una relación F:M de 1:0.9, lo mismo se observó para el grupo con NH con una relación F:M de 9:1. Los pacientes con FPI 15 (31%) eran residentes del DF, 9 pacientes (19%) del Estado de México y 24 pacientes (50%) de otros estados. Los pacientes con NH 15 pacientes (48%) fueron residentes del DF, 12 pacientes (39%) del Estado de México y 4 pacientes (13%) de otros estados. Los pacientes con FPI tenían 28 ± 32 meses de evolución del inicio de los síntomas a la muerte y de 10 ± 24 meses de evolución desde la realización del diagnóstico a la muerte en comparación con los pacientes de NH esto fue de 76 ± 51 meses y de 39 ± 40 meses, respectivamente (Tabla 1).

ANTECEDENTES.

Exposición a humo de leña: 10 pacientes con FPI tuvieron exposición durante toda la semana con un índice de exposición laboral de 289 ± 197 horas/año VS 163 ± 161 horas/año en la NH.

Exposición a tabaco: 16 paciente con FPI tuvieron tabaquismo activo con un índice tabáquico promedio de 25 paquetes / año VS 13 paquetes / año para la NH.

Exposición a aves: 24 pacientes con FPI tuvieron contacto con aves de ornato y palomas con un promedio de 122 meses. Y en los pacientes con NH 25 tuvieron contacto con un promedio de 100 meses.

Antígeno aviario: En los 24 pacientes con FPI y antecedentes de contacto con aves la prueba serológica fue positiva en 4 (8.3%), negativa en 16 (33.3%), no determinada en 27 (56.25%) a diferencia de los pacientes de NH en los cuales 25 estuvieron expuestos, 11 (35%) tuvieron la prueba serológica positiva, en 8 pacientes (25%) fue negativa y en 6 pacientes (19%) no se determino (Tabla 1).

PRUEBAS DE FUNCION RESPIRATORIA.

Todos los pacientes en ambos grupos (FPI y NH) se encontraron en rango aproximado de peso y estatura para la población mexicana, la mayoría vivían a la altura de la ciudad de México: 30 pacientes (15 con FPI y 15 con NH), 28 pacientes de otros estados (24 con FPI y 4 con NH), y 21 pacientes del estado de México (9 con FPI y 12 con NH)

En 25 pacientes con FPI se determinó la capacidad vital forzada (FVC) con un promedio de $42 \pm 22\%$ VS $45 \pm 20\%$ para los pacientes con NH, con un flujo espiratorio forzado en el primer segundo (FEV_1) de $52 \pm 20\%$ en la FPI VS $34 \pm 11\%$ para NH y la relación FEV_1/FVC fue de 86 % en promedio en el grupo de FPI VS 85% en el grupo de NH, la Capacidad pulmonar total (TLC) solo se determinó en 23 pacientes de FPI y en 21 con NH con un promedio de $57 \pm 13\%$ y de 55 ± 18 con un volumen residual (RV) promedio de $84 \pm 24\%$ y de $89 \pm 28\%$ respectivamente (Tabla 2).

Todo ello demuestra en ambos grupos que existió restricción severa sin evidencia de obstrucción.

INTERCAMBIO GASEOSO.

El intercambio gaseoso se determinó en 45 pacientes de los 48 con FPI y en los 31 pacientes con NH en estado estable y sin oxígeno con una PaO₂ promedio en el primer grupo de 40±10 y de 45±11 mmhg en el segundo grupo con una PaCO₂ promedio de 35±8 mmhg y de 35±10 mmhg respectivamente (Tabla 2).

Esto demuestra que ambos grupos tenían hipoxemia severa y en algunos pacientes se encontró retención de CO₂ asociada.

TRATAMIENTO.

En los pacientes con FPI 12 (26%) fueron tratados solo con prednisona VS 11 pacientes (35%) en los de NH, 8 pacientes (17%) y 13 pacientes (43%) con prednisona más colchicina respectivamente, solo 2 pacientes con FPI y 2 pacientes con NH fueron tratados con prednisona más D-penicilamina, 25 pacientes (53%) de FPI y 5 (16%) de NH no recibieron ningún tratamiento.

CAUSAS Y COMPLICACIONES DE LA MUERTE.

CAUSAS:

Clínicamente las causas de la muerte fueron las infecciones de vías aéreas inferiores 25 pacientes (52%) con FPI y en 21 pacientes (68%) en los de NH, la tromboembolia en 4 pacientes (8.3%) y 3 pacientes (9%) en ambos grupos respectivamente, otras causas identificadas fueron absceso pulmonar, infarto agudo al miocardio, sepsis y pancreatitis aguda (Tabla 3).

COMPLICACIONES:

Las principales complicaciones de muerte identificadas en ambos grupos fueron el Cor pulmonale en 15 casos (31%) de FPI y 27 casos (87%) en la NH, (Tabla 3).

ASPECTOS ANATOMOPATOLOGICOS

Hallazgos Macroscópicos

Pulmones

Tanto los pacientes con diagnóstico clínico-patológico de FPI y NH se encontraron en un estadio clínico crónico, macroscópicamente los pulmones de los pacientes con FPI fueron diferentes de los pacientes con NH, ya que los primeros mostraban extensas zonas de panalización y bronquiectasias cilíndricas, saculares o mixtas, algunas de ellas contenían tapones mucosos en su luz y presentaban extensas zonas de fibrosis de predominio en los lóbulos superiores. Los pulmones de los pacientes con NH no presentaban zonas extensas de panalización ni de fibrosis, únicamente bronquiectasias ocasionales y un patrón nodular a través de la pleura visceral. Solamente en aquellos casos de NH crónica y difusa eran semejantes a los cambios descritos en la FPI.

Corazón

En 38 pacientes (80%) de FPI presentaron dilatación de cavidades derechas, de estos, 8 (17%) presentaron hipertrofia de cavidades derechas, 2 (4%) cursaron con hipertrofia biventricular, en 20 (42%) de los casos, la hipertrofia fue a expensas del ventrículo izquierdo.

En los pacientes con NH, la dilatación de cavidades derechas se encontró en 71% de los casos, la hipertrofia concéntrica fue biventricular en 16%, en nueve casos la dilatación fue global.

HALLAZGOS MICROSCOPICOS.

Pulmón

Los porcentajes de inflamación y fibrosis evaluados en el parénquima pulmonar de pacientes con diagnóstico clínico-patológico de FPI y NH se resumen en la (tabla 4). Los porcentajes de inflamación que se observaron en los casos de FPI fueron de 60,50 y 40% contra 60,40 y 30% para los pacientes con NH, respecto al porcentaje de fibrosis, para la FPI fueron 40,60 y 50% en orden descendente comparado con 40,70 y 60% para los pacientes con NH (Fig 1 y 2).

Histológicamente la inflamación se caracterizó por presentar infiltrado inflamatorio crónico predominantemente por linfocitos y en menor número de células plasmáticas, estas células inflamatorias en el caso de los pacientes con FPI se encontraban engrosando el intersticio pero aun eran visibles las paredes alveolares, estas áreas de inflamación alternaban con zonas de fibrosis intersticial y formación de quistes de predominio subpleural en las zonas donde existía demasiada fibrosis el infiltrado inflamatorio no era muy evidente (Fig. 3). En los casos de NH tanto la inflamación como la fibrosis presentaban un patrón más homogéneo, el tipo de células inflamatorias eran linfocitos, en menor número células plasmáticas y algunos eosinófilos que se encontraban engrosando los septos alveolares, los cuales alternaban con zonas normales de parénquima pulmonar, además muchos de estos casos mostraron granulomas no caseificantes localizados predominantemente en forma peribronquiolar o en el intersticio, estos granulomas estaban conformados por linfocitos, células epitelioides y escasas células gigantes de tipo Langhans (Fig. 4), estas zonas alternaban con zonas de parénquima pulmonar normal.

La fibrosis en ambos grupos tuvo una presentación diferente, ya que para los pacientes con FPI esta se disponía en forma más heterogénea pero difusa con predominio hacia los lóbulos superiores de ambos pulmones y estaba constituida predominantemente por densos depósitos de colágena predominantemente hialinizada (Fig. 5), solamente en las lesiones iniciales la fibrosis presentaba fibroblastos con formación de cuerpos de Masson. En los casos con NH, el porcentaje que predominó fue del 40%, la cual estaba distribuida al igual que en la inflamación en parches que alternan con zonas indemnes de pulmón (Fig. 6), la fibrosis no está tan hialinizada a diferencia de la FPI, pero el porcentaje en ambos grupos depende del tiempo de evolución en cada caso.

Otras alteraciones histológicas observadas en ambos grupos y que depende de si es FPI o NH, fue la presencia de macrófagos espumosos dentro de los espacios intraalveolares y en el caso de la FPI dentro de las bronquiectasias, sobre todo aquellas que presentan gran cantidad de moco en su luz; también los neumocitos tipo II, en ambos casos se encontraron muy reactivos.

Vasculatura pulmonar.

La evaluación del grado histológico de HP, se realizó de acuerdo a la clasificación de Heath y Edwards como se comentó antes, estos resultados se observan en la (Tabla 5)

Para la FPI, el grado de HP más frecuentemente observado fue el G III (Fig. 7) en 15 casos (31%), seguido del GII-III con 13 casos (27.6%) y el GII en 10 (21%). Para la NH, el grado más frecuente fue el GII (Fig. 8) en 32% de los casos y en orden descendente fue el GIII en 23% y el GI en 16%, esto es explicable dado que los pacientes con FPI tienen más fibrosis y por lo tanto las alteraciones del intersticio y vasculares serán mayores (Fig. 9).

Corazón.

Histológicamente se corroboraron los cambios de hipertrofia concéntrica de las paredes ventriculares, caracterizadas por hipertrofia e hiperplasia de las fibras musculares cardíacas, las cuales mostraban multinucleación y ocasionalmente un color más intenso en su citoplasma.

Causas y Complicaciones de la Muerte.

Se analizaron las causas y complicaciones de la muerte en el protocolo de autopsia de los pacientes con FPI y NH, siendo las causas más frecuente en el grupo de los pacientes con FPI, la neumonía de focos múltiples en 11 casos(23%), en segundo lugar lo ocupó la TEP en 9 casos (18.7%) y el daño alveolar difuso en 6 casos (12.5%), en el grupo de NH las causas más frecuente fue el daño alveolar difuso en 10 casos (32%), secundariamente la neumonía de focos múltiples en 7 casos (23%) seguido de la TEP en 3 casos (10%).

De las complicaciones más frecuentes encontradas en la FPI fueron las bronquiectasias saculares en 20 casos (41.6%), el cor pulmonale y el enfisema con 11 casos (23%) respectivamente. En el grupo de NH la causa más común fue la bronquitis y la bronquiolitis crónica en 12 casos(35%), el enfisema buloso en 11 casos (35%) y las bronquiectasias saculares en 8 (26%) (tabla 6).

DISCUSIÓN.

La muestra de 79 pacientes (48 con FPI y 31 con NH) de esta serie de casos se obtuvo en el período comprendido de enero de 1984 a diciembre de 1997, en el departamento de patología del INER y es la serie de casos de autopsia más grande que se ha estudiado para ambos grupos.

El género que predominó fue el femenino con 25 y 29 casos respectivamente para la FPI y la NH y para el género masculino fue de 23 y 3 casos respectivamente para la FPI y la NH, constituyendo una relación de F:M 1/9 para la FPI y 9/1 para la NH. Estos hallazgos difieren un poco de la literatura mundial, nosotros creemos que es porque en los pacientes con FPI, las mujeres presentaban mayor exposición a humo de leña (289±197 horas/año de exposición contra 183±161 horas/año para los paciente NH), ya que en nuestra experiencia hemos visto que esta exposición está directamente relacionada con un mayor grado de fibrosis incluso más que los pacientes con tabaquismo.

Respecto al 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; estos síntomas fueron los mismos en ambos grupos, siendo la disnea lentamente progresiva y los estertores crepitantes los más frecuentes, que son criterios clínicos para el diagnóstico de FPI y NH.

Las PFR de ambos grupos no mostraron diferencias en la TLC, en la RV, FVC y la relación FEV₁/FVC y en los dos grupos predominó la restricción severa, el intercambio gaseoso tampoco hubo muchas diferencias, únicamente la PaO₂ fue menor en los pacientes con FPI y la PaCO₂ fue igual en los dos grupos.

El antecedente de contacto con aves fue de 24/48 para la FPI y 25/31 para la NH, y la determinación serológica del antígeno aviario fue positivo en 4/48 para la FPI y de 11/35 para la NH; en los casos de FPI que tuvieron antígeno aviario positivo los hallazgos histopatológicos no permiten distinguir una u otra de las patologías estudiadas, únicamente sugieren corresponder a una enfermedad intersticial crónica y es difícil si se estos fueron casos de NH en fase terminal (panalización). En estos pacientes la principal causa de muerte tanto clínicamente como por patología fueron las infecciones (neumonía de focos múltiples) en ambos grupos

con 52% para las FPI y 68% para las NH, ya que estos pacientes se encontraban en un estado importante de inmunosupresión crónica determinado por la enfermedad de base y por el tratamiento que recibieron en conjunto, ya que esto es una causa por la cual las infecciones sean más frecuentes, además de que estos pacientes ingresaron al Instituto por agudización de su enfermedad de base, por lo que las infecciones en estos pacientes es la principal causa de muerte.

De las complicaciones más frecuentes fueron el cor pulmonale con 31% en FPI y 87% de NH, relacionado al estadio crónico con el que cursaban los pacientes y por el grado de HP que ellos tenían y pese a que presentaban agudización de los síntomas y signos de su enfermedad de base, los cambios encontrados en el corazón son crónicos más que agudos.

Alteraciones anatomopatológicas:

Las alteraciones macroscópicas fueron diferentes para ambos grupos, ya que para los pacientes con FPI, los pulmones mostraban extensas áreas de panalización de predominio subpleural, así como bronquiectasias cilíndricas y saculares o mixtas, a diferencia de estos, los pacientes con NH solamente presentaban formaciones nodulares a través de la pleura visceral, sobre todo aquellos con más años de evolución y en los cortes, también mostraban bronquiectasias cilíndricas o saculares.

De las alteraciones cardíacas macroscópicas mayormente encontradas fueron. La dilatación de cavidades derechas en 38 pacientes (80%) en el grupo de FPI, de estos, 8 (17%) presentaron hipertrofia de cavidades derechas, 2 (4%) cursaron con hipertrofia biventricular, en 20 (42%) de los casos la hipertrofia fue a expensas del ventrículo izquierdo.

En los pacientes con NH, la dilatación de cavidades derechas se encontró en 71% de los casos, la hipertrofia concéntrica fue biventricular en 16%, en 9 casos la dilatación fue global.

De las alteraciones histológicas más relevantes fueron la determinación de la inflamación y de la fibrosis con 60% y 40% respectivamente para la FPI y NH y se correlaciono con el estadio crónico que presentaban los dos grupos, se

corroboraron histológicamente la presencia de las bronquiectasias y la determinación de la HP de acuerdo a la clasificación histológica de Heath y Edwards también se correlacionó con el tiempo de evolución de acuerdo a la enfermedad de base de los pacientes. El grado de GIII de HP fue más frecuentemente encontrado en las FPI, en comparación con la NH, en la cual predominó el G II. La HP se observó tanto en arteriolas como en arterias de pequeño, mediano y gran calibre, en aquéllas que presentaban mayor daño de la pared se encontraron trombosadas, incluso recanalizadas y estos cambios fueron observados más frecuentemente en los pacientes con FPI, en los que se observó mayor grado de fibrosis y de HP.

Estos cambios histológicos encontrados son importantes, ya que no se habían realizado anteriormente en este tipo de patologías y servirán como antecedente para realizar determinaciones de algunas proteínas dirigidas específicamente a los componentes de las paredes vasculares en las arterias de pacientes con HP secundaria a FPI y NH, así conoceremos más acerca de cuales son los factores que intervienen en la remodelación de la vasculatura pulmonar, siempre y cuando se tengan otros grupos control que sean comparativos a estos. En base a estas determinaciones se realicen estudios para el tratamiento de la HP en estos pacientes y así disminuir las complicaciones y mortalidad en estos mismos

Como era de esperarse al ser dos enfermedades que afectan el intersticio pulmonar predominantemente, las causas que se estudiaron no muestran diferencias estadísticamente significativas en los dos grupos, por lo que se propone estudios de cohorte de pacientes con estas dos patologías para conocer su sobrevida y otras alteraciones secundarias a estas.

CONCLUSIONES

Aspectos clínicos en ambos grupos.

- 1.-El antígeno aviario fue positivo en el 35% de los pacientes con NH a diferencia de los pacientes con FPI con solo un 8.3%.
- 2.-Predominó la disnea y los estertores crepitantes como signos y síntomas principales.
- 3.-En las PFR predominó el patrón restrictivo y la hipoxemia severa.
- 4.-La principal causa de muerte por clínica, fue la infecciosa.
- 5.-La principal complicación clínica en ambos grupos fue el Cor pulmonale.
- 6.-Respecto a los meses de evolución de inicio de síntomas y el diagnóstico de muerte, no hubo diferencia estadísticamente significativa.

Aspectos Anatomopatológicos en ambos grupos.

- 1- Los cambios macroscópicos observados fueron diferentes entre la FPI y la NH, en la primera se observó más fibrosis con extensas zonas de panalización, a diferencia de la NH, en los que no se observaron estos cambios.
- 2- De las alteraciones cardíacas más frecuentemente observadas fueron la dilatación de cavidades derechas en un 80% para los pacientes con FPI, comparada con 71% en los pacientes con NH.
- 3- Dentro de los hallazgos histológicos relevantes estuvieron el grado de inflamación, que en ambos grupos fue similar con el 60%, al igual que el grado de fibrosis con 40% en ambos grupos.
- 4- El grado de HAP más frecuente fue el G III, para la FPI y el G II para la NH.
- 5- El tromboembolismo pulmonar fue más frecuente en la FPI que en la NH.
- 6- Dentro de las complicaciones para la FPI fueron las bronquiectasias saculares y para la NH fueron la bronquitis y bronquiolitis crónica.

REFERENCIAS.

- 1.-Rubin,LJ Brast,RJ,Kaiser,LR, et .Primary pulmonary hypertension.ACCP consensus Report. Chest 1993;104:236.
- 2.-Rubin,LJ.Primary pulmonary hypertension.N Engl J Med 1997; 336;111.
- 3.-Rich,S(ed).Executive summary from the world Simposium on Primary Pulmonary Hypertension, Evian , France, September 6-10,1998, co-sponsored by The World Health Organization.
- 4.-Heath D;Edwards JE.The pathology of hipertensive pulmonary vascular disease.A description of six grades of structural changes in the pulmonary arteries with special reference to congenital cardiac for interpretation of lung biopsy findings in early childhood. Circulación 1958; 18: 533.
- 5.-Stenmark KR;Mecham RP.celular and Molecular Mechanisms of Pulmonary Vascular Remodeling. Annu Rev Physiol 1997;155:395-420.
- 6.-Katzentstein AL; Askin FB. Surgical Pathology of Non-Neoplastic Lung Disease 2d Edición. Philadelphia, WB.Saunders Company, 1990.
- 7.-Giaid Adel, Saleh Dina. Reduced Expresión of endothelial nitric oxide synthase in the lungs of patiens with pulmonary hipertensión .New Engl J Med 1993;333:214-221.
- 8.-Jones R.Jacobson M alfa-smooth-muscle actin an microvascular precursor smooth muscle cells in pulmonary hipertensión. Am J Respir Cell Mol. Biol 1999;20:582-594.
- 9.-Giaid Adel.Polak Julia.Distribución of endothelin-like inmunorreactivity and mRNA in the developing and adult human lung. Am J Respir Cell Mol Biol 1991; 4:50-58.
- 10.-Giaid Adel,Yanagisawa M. Expresión of endothelin-1 in the lungs of patients with pulmonary hipertensión New Engl J Med 1993; 328:1732-1739.
- 11.-Takahasi T. Wagenvoort N. The density of muscularized pulmonary arteries in normal lungs. A morphometric study. Arch Pathol Lab Med 1983; 107:19.
- 12.-Rubin M Tuder;Sang-Do Lee, Carlyne. Histopathology Pulmonary Hipertensión. Chest 1998;114(1):1-6S.

- 13.-Harari Sergio, Simonneau G** Prognostic value of pulmonary hypertension in patients with chronic interstitial lung disease referred for lung or heart-lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1997; 16:460-463.
- 14.-Kobzik, Bredt CJ, Lowenstein J.** Nitric Oxide Synthase in Human and Rat Lung: Immunocytochemical and histochemical Localization. *Am J Respir Cell Mol. Biol* 1993; 9 :371-377.
- 15.-Colby TV; Swensen SJ,** Anatomic distribution and histopathologic patterns in diffuse lung disease: correlation with HRCT. *J Thorac Imaging* 1996;11:1-26.
- 16.-Raghu G.** Interstitial Lung Disease: a diagnostic approach. Are CT scan and lung biopsy indicated in every patient?. *Am J, Respir Crit Care Med* 1995; 151:909-914.
- 17.-Mapel DW; Samet JM; Coultas DB.** Corticosteroids and the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. Past, present and future. *Chest* 1996; 110:1058-1067.
- 18.-Robertson HT.** Clinical application of pulmonary function and exercise test in the management of patients with interstitial lung disease. *Semin Respir Crit Care Med* 1994; 15: 1-19.
- 19.-Lynch JP 3rd; McCune WJ.** Immunosuppressive and cytotoxic pharmacotherapy for pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155:395-420.
- 20.-Mason J. Robert, Schwarz I. Marvin.** Pharmacological therapy for Idiopathic Pulmonary Fibrosis. Past, Present, and Future. *Am J. respir Crit. Care med* 1999 160: 1771-1777.
- 21.-Selman M MD, King E. Talmadge MD.** Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Prevailing and Evolving hypotheses about its Pathogenesis and implications for therapy. *Ann Intern Med.* 2001;134:136-151.
- 22.-Selman M MD.** Hypersensitivity pneumonitis. En: Marvin I Schwarz MD, Talmadge E King Jr MD. *Interstitial Lung Disease* Bc Decker Inc Hamilton London 1998: 393-422.
- 23.-Selman M, Chapela R, Raghu G.** Hypersensitivity pneumonitis; Clinical Manifestation, Diagnosis, Pathogenesis and therapeutic strategies. *Semin Resp. Med* 1993; 14:353.

- 24.-Silver SF, Miller RR, Lefcoe MS. Hypersensitivity pneumonitis: Evaluation with CT. *Radiology* 1989; 173;441.
- 25.-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.
- 26.-Reyes CN, Wenzel FJ, Lawton BR, Emanuel DE. The pulmonary pathology of farmer's lung disease. *Chest* 1982; 81:142.
- 27.-Barrios R, Selman M, Franco R, et al. Subpopulations of T cells in lung biopsies from patients with pigeon breeders disease *Lung* 1987; 165;181.
- 28.-Coleman A, Colby TV. Histologic diagnosis of extrinsic allergic alveolitis *Am J Surg. Pathol* 1988; 12: 512.

ANEXO 1

NOMENCLATURA Y CLASIFICACION DE LA HIPERTENSIÓN PULMONAR

1. Hipertensión Arterial pulmonar:

1.1. Hipertensión pulmonar primaria.

a) Esporádica.

b) Familiar

Relacionada a:

a) Enfermedades vasculares de la colágena.

b) Cortocircuitos congénitos sistémicos a pulmonares

c) Hipertensión portal.

d) Infección por el VIH.

e) Drogas / toxinas:

1.- Anorexigénicos.

2.- Otros.

f) Hipertensión pulmonar persistente del recién nacido.

g) Otros.

2. Hipertensión venosa pulmonar:

2.1. Enfermedades de la aurícula o ventrículo izquierdo.

2.2. Enfermedades de las válvulas del corazón izquierdo.

2.3. Compresión extrínseca de las venas centrales pulmonares.

a) Mediastinitis fibrosante.

b) Adenopatía / tumores.

2.4. Enfermedad veno-oclusiva pulmonar.

2.5. Otros.

3. Hipertensión pulmonar asociada con enfermedad del sistema respiratorio y/o hipoxemia.

3.1. Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica.

3.2. Enfermedad intersticial pulmonar.

3.3. Trastornos respiratorios del sueño.

3.4. Trastornos de hipoventilación alveolar.

3.5. Exposición crónica a las altas alturas.

3.6. Enfermedad Pulmonar Neonatal.

3.7. Displasia alveolo-capilar.

4. Hipertensión pulmonar debido a trombosis crónica y/o enfermedad embólica.

4.1. Obstrucción tromboembólica de las arterias pulmonares proximales.

4.2. Obstrucción distal de las arterias pulmonares.

a) Embolismo pulmonar (trombos, tumor, parásitos, cuerpos extraños).

b) Trombosis in situ.

c) Enfermedad de células falciformes.

5. Hipertensión pulmonar debido a alteraciones que afectan directamente la vasculatura pulmonar.

5.1. Inflamación.

a) Esquistosomiasis.

b) Sarcoidosis.

c) Otros.

5.2. Hemangiomatosis pulmonar capilar.

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

ANEXO 2

CLASIFICACION HISTOLOGICA DE HEATH Y EDWARDS PARA HAP.

GRADO	HALLAZGOS MICROSCOPICOS
Potencialmente reversibles	
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.
Usualmente irreversibles	
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

Tabla 1. Características de los pacientes con FPI y NH.

Variable	Casos FPI	Promedio, DE	Casos NH	Promedio, DE
Edad (años)				
diagnóstico	48	55 ± 15	31	40 ± 19
muerte	48	56 ± 15	31	42 ± 17
Sexo				
masculino	23		3	
femenino	25		29	
Evolución (meses)				
síntomas-muerte	48	28 ± 32	31	76 ± 51
diagnóstico-muerte	48	10±24	31	39 ± 40
Exposición al humo leña				
meses-año	10/48	289 ± 197	8/31	163 ± 161
Tabaquismo				
paquete/año	16/48	25 ± 13	4/31	13 ± 6
Exposición aves (meses)	24/48	122 ± 112	25/31	100 ± 143
Antígeno aviario				
positivo		4/48	11/31	
negativo		16/48	8/31	
no determinado		27/48	6/31	

DE.- Desviación estándar, FPI.- Fibrosis Pulmonar Idiopática, NH.- Neumonitis por Hipersensibilidad.

Tabla 2. Hallazgos en las pruebas de función respiratoria de los pacientes con FPI y NH, al momento del diagnóstico

Variable	Casos FPI	Promedio, DE	Casos NH	Promedio, DE
TLC, % pred	23	57 ± 13	21	55 ± 18
RV, % pred	23	84 ± 24	21	89 ± 28
FVC, % pred	25	42 ± 22	25	45 ± 20
FEV ₁ , % pred	25	52 ± 20	25	34 ± 11
FEV ₁ /FVC	25	86	25	85
PaO ₂ arterial, mmHg	45	40 ± 10	31	45 ± 11
PaCO ₂ arterial, mmHg	45	35 ± 8	31	35 ± 10

TLC, capacidad pulmonar total; RV, volumen residual; FVC, capacidad vital forzada; FEV₁, volumen espiratorio forzado al primer segundo; PaO₂, presión arterial de oxígeno basal; PaCO₂, presión arterial de bióxido de carbono basal.

FPI.- Fibrosis Pulmonar Idiopática, NH.- Neumonitis por Hipersensibilidad

Tabla 3. Causas y complicaciones de la muerte en la clínica, de los pacientes con FPI y NH.

Causas	Casos FPI	%	Casos NH	%
-Infección de vías aéreas inferiores	25	52	21	68
-Tromboembolia pulmonar	4	8.3	3	9
- Absceso pulmonar	0	0	1	3
-Tuberculosis pulmonar	0	0	1	3
- Infarto agudo al miocardio	0	0	1	3
- Sepsis	0	0	1	3
- Pancreatitis aguda	0	0	1	3
Complicaciones				
- Cor pulmonale	15	31	27	87
- Empiema	0	0	1	3

%, porcentaje en relación a el total de pacientes estudiados. , FPI.- Fibrosis Pulmonar Idiopática, NH.- Neumonitis por Hipersensibilidad

Tabla 4 . Hallazgos histológicos, porcentaje de inflamación y de fibrosis con FPI y NH.

Porcentaje	Casos FPI inflamación	Casos FPI fibrosis	Casos NH inflamación	Casos NH fibrosis
20	2	3	3	
25				1
30	2	5	7	3
40	12	13	5	11
50	11	11	1	1
60	13	12	11	5
70	5	2	3	7
75			1	
80	3	2		3

%, porcentaje en relación a el campo de estudio histológico, FPI.- Fibrosis Pulmonar Idiopática, NH.- Neumonitis por Hipersensibilidad

Tabla 5. Hallazgos histológicos, presencia de HAP, en los pacientes con FPI y NH.

Grado *	Casos FPI	%	Casos NH	%
I			5	16
I-II	2	4.2	4	13
II	10	21.2	10	32
II-III	13	27.6	2	6
III	15	31.9	7	23
III-IV	3	6.3	3	10
IV	4	8.5		

%, porcentaje en relación a el total de pacientes estudiados. , FPI.- Fibrosis Pulmonar Idiopática, NH.- Neumonitis por Hipersensibilidad

* Clasificación de Heath y Edwards.

Tabla 6 . Causas y complicaciones de la muerte en las autopsias, de los pacientes con FPI y NH.

Causas	Casos FPI	%	Casos NH	%
- Daño alveolar difuso	6	12.5	10	32
- Neumonía de focos múltiples	11	22.9	7	23
-Tromboembolia pulmonar	9	18.7	3	10
- Insuficiencia cardiaca congestiva venosa	1	2.0	3	10
- Pancreatitis necrótico hemorrágica	2	4.1	2	6
- Neoplasias malignas	1	2.1	2	6
- Necrosis del miocardio	0	0	1	3
- Hemorragia occipital derecha	1	2.1	1	3
- Infarto cerebral	2	4.1	1	3
Complicación				
- Bronquitis y bronquiolitis crónica	1	2.1	12	35
- Enfisema buloso	11	22.9	11	35
- Bronquiectasias saculares	20	41.6	8	26
- Cor pulmonale	11	22.9	5	16
- Empiema	0	0	1	3
- Absceso pulmonar.	2	4.1	0	0

%, porcentaje en relación a el total de pacientes estudiados.. FPI.- Fibrosis Pulmonar Idiopática, NH.- Neumonitis por Hipersensibilidad

Comparación del Grado de Inflamación en NH y FPI

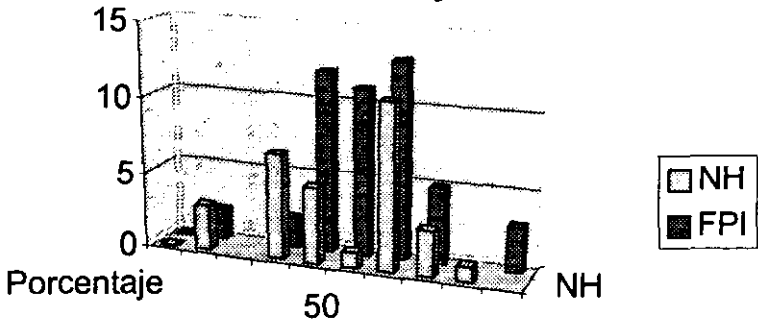


Figura 1.- Comparación del Grado de Inflamación en NH y FPI.
 NH.- Neumonitis por Hipersensibilidad.
 FPI.- Fibrosis Pulmonar Idiopática.

Comparación del Grado de Fibrosis en NH y FPI

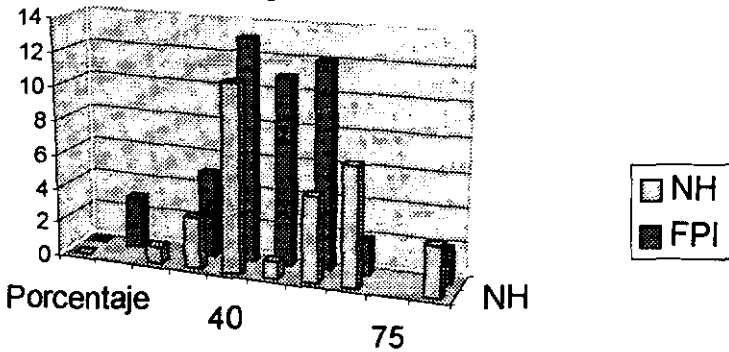


Figura 2.- Comparación del Grado de Fibrosis en NH y FPI.
 NH.- Neumonitis por Hipersensibilidad.
 FPI.- Fibrosis Pulmonar Idiopática.

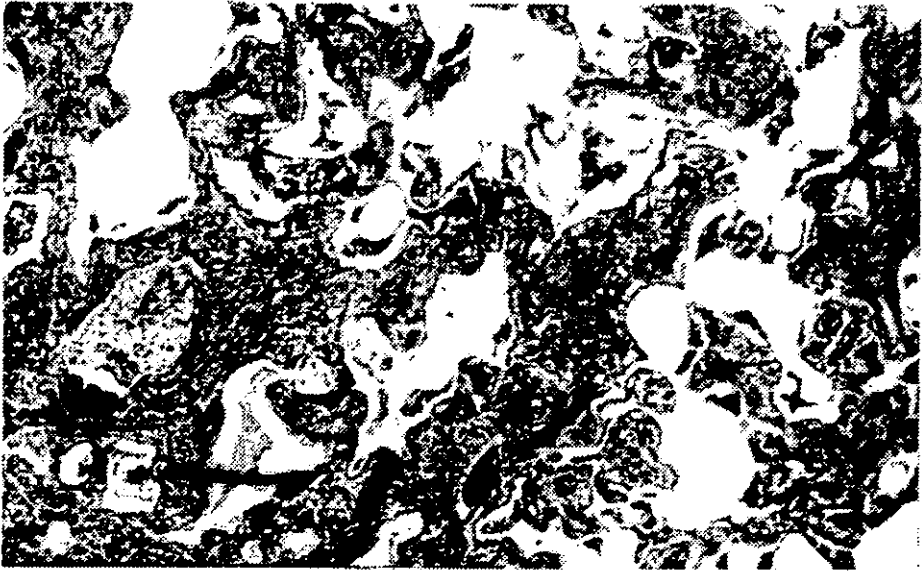


Figura 3.- Microfotografía que demuestra la Fibrosis Intersticial Difusa que predominaba en algunos casos. Tricrómico de Masson 20 x.

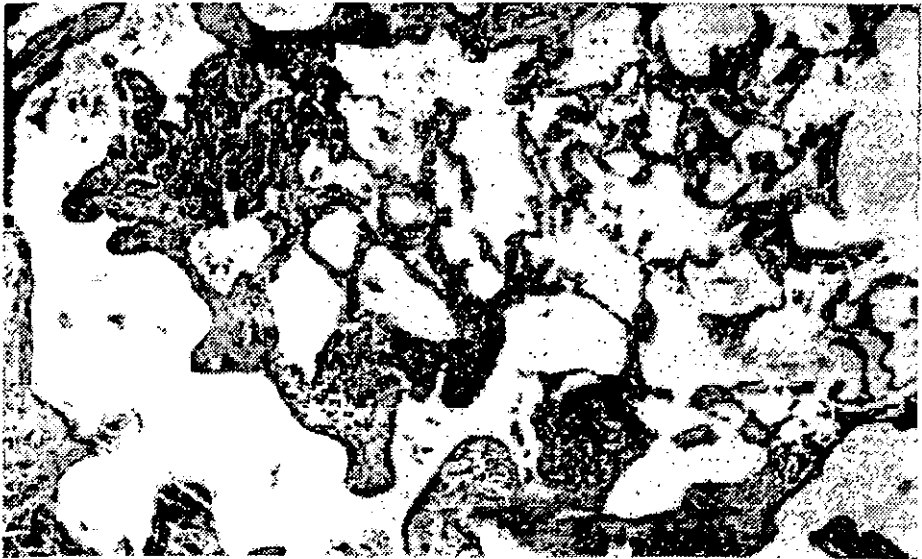


Figura 4.- Microfotografía de neumonitis por hipersensibilidad que demuestra inflamación crónica intersticial peribronquial en parches. HE 20 x.



Figura 5.- Microfotografía con denso Infiltrado inflamatorio y fibrosis intersticial. HE 20 x.



Figura 6.- Microfotografía que muestra formación de quistes secundarios y fibrosis, con ruptura de paredes alveolares en pacientes de larga evolución. HE 40 x.

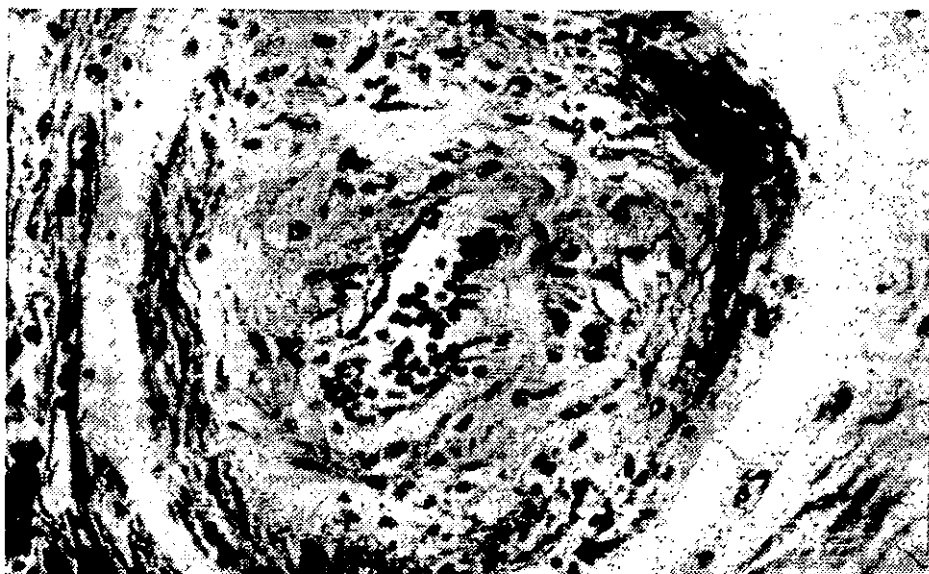


Figura 7.- Microfotografía de hiperplasia de la capa media de algunas arterias del parénquima pulmonar con reducción importante de la luz del vaso. HE 40 x.



Figura 8.- Microfotografía que demuestra reacción positiva contra actina músculo específica, HP grado II.

Hallazgos histológicos, presencia de HAP en los 31 pacientes con NH y 48 pacientes con FPI

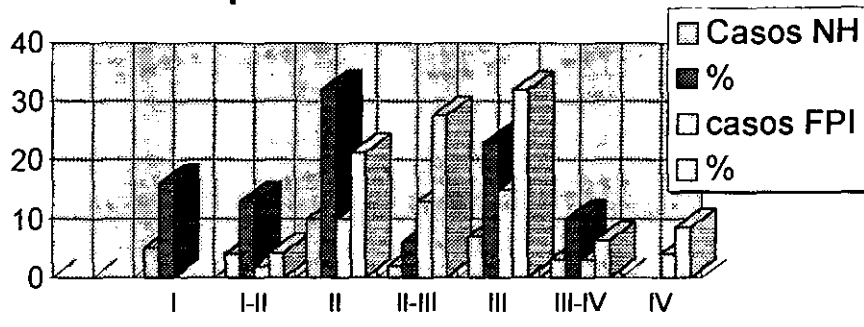


Figura 9.-Hallazgos histológicos, presencia de HAP en los 31 pacientes con NH y 48 pacientes con FPI.

NH.- Neumonitis por Hipersensibilidad.

FPI.- Fibrosis Pulmonar Idiopática.