



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

11231  
15

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

300103

VALOR PRONOSTICO DE LOS LINFOCITOS EN EL LAVADO  
BRONQUIOLOALVEOLAR EN LA ALVEOLITIS ALERGICA  
EXTRINSECA.



SUBDIVISION DE ESPECIALIZACION  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO  
FACULTAD DE MEDICINA  
**TESIS DE POSTGRADO**  
**EN NEUMOLOGIA DE:**  
**SAUL SANCHEZ ROMERO**

TUTOR ACADEMICO: MAYRA EDITH MEJIA AVILA  
COTUTOR: JULIO CESAR ROBLEDO FASCUAL

**INER**

MEXICO, D. F.

AGOSTO DE 2001

**INER**

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES  
RESPIRATORIAS

DIRECCION DE ENSEÑANZA



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.

## **DEDICATORIA**

A mis hijos, por su paciencia y sacrificio, y por ser mi fuente de inspiración.

## **AGRADECIMIENTOS**

A DIOS POR DARME LA OPORTUNIDAD DE LOGRAR MIS OBJETIVOS.

A la Dra. Mayra Edith Mejía Ávila, por su amistad, apoyo incondicional y asesoramiento.

Al Dr. Julio Cesar Robledo Pascual por sus consejos y asesoría.

A los Drs. Dante Moisés Escobedo Sánchez y Miguel Octavio Gaxiola Gaxiola por su colaboración para la realización de este proyecto.

**A TODOS LOS PACIENTES POR SER UN LIBRO ABIERTO PARA MI  
ENSEÑANZA MEDICA.**

# INDICE

I. INTRODUCCIÓN	4-7
II. JUSTIFICACIÓN	8
III. HIPÓTESIS	9
IV. OBJETIVO GENERAL	9
V. OBJETIVOS PARTICULARES	9
VI. MATERIAL Y MÉTODOS	10-12
VII. RESULTADOS	13-15
VIII. DISCUSIÓN	16-18
IX. BIBLIOGRAFÍA	19-21
X. TABLAS Y FIGURAS	22-30

## INTRODUCCIÓN

Las neumopatías intersticiales difusas comprenden a un grupo heterogéneo de diversas entidades, donde se ve afectado primordialmente el espacio intersticial, sin embargo, algunas pueden afectar al espacio alveolar y los bronquiólos, por lo que el nombre de enfermedad difusa del parénquima pulmonar es un término descriptivo más apropiado para este grupo de entidades, debido a que el parénquima pulmonar se ve afectado en su totalidad<sup>1</sup>. En el huésped normal, es decir, inmunocompetente, este grupo heterogéneo de neumopatías intersticiales difusas se le reconoce como un síndrome, donde el comportamiento clínico, radiológico y funcional es muy similar; por otro lado, todas ellas presentan desde el punto de vista morfológico grados variables de fibrosis e inflamación<sup>2</sup>.

La clasificación de las neumopatías intersticiales difusas es variada y se pueden dividir de acuerdo a su evolución clínica<sup>1</sup>, si presentan una causa común<sup>3,4</sup>, o bien desde el punto de vista morfológico<sup>5</sup>; esta última nos divide a los procesos inflamatorios en dos grupos, en el primero tenemos la inflamación no granulomatosa donde se engloban a todos aquellos procesos que representan a las diferentes neumonías intersticiales idiopáticas, descritas inicialmente por Liebow<sup>6</sup> como patrones histológicos característicos y modificándose su clasificación en años recientes por Katzenstein<sup>7</sup> y Travis<sup>8</sup>, debido a que el patrón morfológico que presentan, y el grado subyacente de inflamación y/o fibrosis influyen en el pronóstico y sobrevida del paciente<sup>8</sup>. En el segundo tipo de inflamación tenemos a la granulomatosa, la cual se divide de acuerdo a sí la causa es conocida o no; en las de causa desconocida

encontramos a la sarcoidosis, cuya evolución y pronóstico es muy variado, de acuerdo al estadio en que se encuentre la enfermedad; por otro lado, la inflamación granulomatosa de causa conocida esta representada por la neumonitis por hipersensibilidad, también conocida como alveolitis alérgica extrínseca, la cual se considera representa un grupo de síndromes con diferentes agentes causales que resulta de la inhalación repetida de antígenos, que incluyen una gran variedad de partículas orgánicas, como son proteínas de aves y mamíferos, hongos, bacterias termofílicas y ciertos componentes químicos volátiles y no volátiles de bajo peso molecular<sup>9</sup>.

La alveolitis alérgica extrínseca se manifiesta de varias formas clínicas<sup>10</sup>, presentándose desde una forma aguda, que en forma característica esta representada por el pulmón del granjero, cuya evolución se considera benigna ya que prácticamente no deja limitación funcional; pero por otro lado existen las formas subagudas y crónicas, donde la evolución y pronóstico no siempre van a ser alentadores; las formas crónicas incluso se puede presentar al momento del diagnóstico cursando con lo que consideramos un pulmón terminal, reportándose en este tipo de casos una mortalidad del 29% a 5 años, incluso a pesar de haberse suspendido el contacto con el antígeno causal e instalado tratamiento<sup>11</sup>. La presentación clínica de la entidad estará en relación a la cantidad y tiempo de exposición al antígeno, así como, a la naturaleza del polvo inhalado y respuesta del huésped.

La alveolitis alérgica extrínseca es una enfermedad poco frecuente, se desconoce cual es su prevalencia en sujetos expuestos a bajas concentraciones de antígeno; y muchos autores consideran que solo el 5 a 15% de los individuos expuestos a grandes niveles del agente etiológico asociados a neumonitis por hipersensibilidad

desarrollan la misma; Por otro lado, esta entidad también varía de país a país, incluso en un mismo país, ya que se ve influenciada por factores ambientales como el clima local, estación del año, condiciones geográficas, costumbres locales y plantas industriales manufactureras<sup>12</sup>.

Como ya se mencionó la alveolitis alérgica extrínseca es un síndrome complejo en el cual la intensidad, presentación clínica e historia natural es muy variable, y no se trata de una enfermedad de presentación única y uniforme, por lo que un diagnóstico correcto se basa no solo en un dato aislado sino en varios parámetros entre los que encontramos la historia exposicional, los hallazgos clínicos, radiológicos y funcionales de enfermedad intersticial; así como, la respuesta clínica al retirar el agente etiológico que se sospecha este provocando la enfermedad; otros estudios, como serían la biopsia pulmonar y el lavado bronquioloalveolar, son de utilidad sobre todo para descartar otras entidades y dar más apoyo al diagnóstico de la alveolitis alérgica extrínseca; por lo que en el momento actual para establecer la presencia de esta entidad se han propuesto criterios diagnósticos<sup>13</sup>.

La confirmación histopatológica de la alveolitis alérgica extrínseca será requerida en algunas instancias, sobre todo en aquellos pacientes que cursan con cuadros subagudos y crónicos, y donde las características morfológicas determinaran el diagnóstico definitivo<sup>10</sup>. Por otro lado, en relación al lavado bronquioloalveolar su utilidad es de apoyo diagnóstico, de esta manera, una linfocitosis que aun sin ser específica es un hallazgo útil; debido a que se presentan en forma infrecuente en las entidades que se consideran de mal pronóstico.

La celularidad del lavado bronquioloalveolar en la alveolitis alérgica extrínseca muestra un incremento en el conteo celular total, pero además los porcentajes normales se ven modificados, así vemos que, estos pacientes presentan una

linfocitosis con frecuencia por arriba del 50% (donde la mayoría de estas células corresponden a linfocitos T); así mismo, la linfocitosis en el lavado bronquioloalveolar parece ser un fenómeno persistente en un gran número de contactos asintomáticos expuestos al antígeno quienes no desarrollan enfermedad; por lo que no se sabe si este hallazgo representa a una respuesta inflamatoria apropiada o bien este expresando a una alveolitis subclínica de baja intensidad en individuos "normales" expuestos a aves<sup>9</sup>.



## JUSTIFICACIÓN

Cuando se obtiene un lavado bronquioloalveolar en sujetos sanos el conteo celular nos muestra una predominancia de macrófagos con valores del 80 a 90%, los linfocitos están en 5 a 15 %, neutrófilos polimorfonucleares del 1 a 3 %, eosinófilos < 1% y mastocitos < 1%<sup>15,16</sup>; estos porcentajes se ven alterados en las enfermedades intersticiales, pero a pesar de su utilidad como herramienta de investigación su valor diagnóstico es limitado; por otro lado, el identificar un patrón de células inflamatorias nos es de utilidad para limitar las posibilidades diagnósticas pero no es diagnóstico por sí solo<sup>14</sup>. Un incremento porcentual en los linfocitos es un dato que se ve en una amplia variedad de condiciones fibrosantes del pulmón, incluso se ha reportado este dato en algunos casos de fibrosis pulmonar idiopática (que va del 10 al 20% de los pacientes)<sup>17</sup> aunque un incremento aislado de los mismos es poco frecuente en esta entidad; casi siempre cuando se presenta una linfocitosis esto nos lleva a diagnosticar aquellas entidades intersticiales que se acompañan con una neumonitis linfocítica entre las que encontramos a la alveolitis alérgica extrínseca, cuya presencia se considera probablemente una expresión de un proceso inflamatorio subyacente y no una etapa fibrótica de la enfermedad; no sabemos con certeza si este hallazgo realmente representa una respuesta inflamatoria apropiada y por ello un marcador útil que pueda sugerirnos un curso clínico ya sea con resolución de la entidad o por lo menos su estabilidad sin progresión, evitando que se presente la etapa de pulmón terminal. Investigando no existen estudios clínicos que hayan explorado este aspecto que para nuestro grupo de padecimientos es importante, siendo por lo tanto la justificación del estudio.

## **HIPÓTESIS**

### **Principal Alterna.**

La presencia de linfocitosis en el lavado bronquioloalveolar de los pacientes con alveolitis alérgica extrínseca representa un proceso inflamatorio activo y por consiguiente predice una buena respuesta al tratamiento lo cual se traduce en estabilidad o mejoría.

## **OBJETIVO GENERAL**

Correlacionar los niveles de linfocitos en el lavado bronquioloalveolar de los pacientes con alveolitis alérgica extrínseca y su evolución a un año.

## **OBJETIVOS PARTICULARES**

1. Correlacionar porcentaje de linfocitos en lavado bronquioloalveolar y porcentaje de fibrosis e inflamación en la biopsia pulmonar de los pacientes con alveolitis alérgica extrínseca.
2. Comparar valor pronóstico de linfocitosis en lavado bronquioloalveolar con otros posibles predictores clínicos, funcionales, radiológicos y morfológicos en los pacientes con alveolitis alérgica extrínseca.

## **HIPÓTESIS**

### **Principal Alterna.**

La presencia de linfocitosis en el lavado bronquioloalveolar de los pacientes con alveolitis alérgica extrínseca representa un proceso inflamatorio activo y por consiguiente predice una buena respuesta al tratamiento lo cual se traduce en estabilidad o mejoría.

## **OBJETIVO GENERAL**

Correlacionar los niveles de linfocitos en el lavado bronquioloalveolar de los pacientes con alveolitis alérgica extrínseca y su evolución a un año.

## **OBJETIVOS PARTICULARES**

1. Correlacionar porcentaje de linfocitos en lavado bronquioloalveolar y porcentaje de fibrosis e inflamación en la biopsia pulmonar de los pacientes con alveolitis alérgica extrínseca.
2. Comparar valor pronóstico de linfocitosis en lavado bronquioloalveolar con otros posibles predictores clínicos, funcionales, radiológicos y morfológicos en los pacientes con alveolitis alérgica extrínseca.

## MATERIAL Y MÉTODOS.

Diseño del estudio: Cohorte retrospectiva subyacente.

Descriptivo, observacional, retrolectivo, longitudinal según los ejes de Feinstein.

Se estudiaron 49 pacientes con diagnóstico morfológico de alveolitis alérgica extrínseca de la clínica de fibrosis pulmonar del instituto nacional de enfermedades respiratorias, en un periodo comprendido de Enero de 1995 a Diciembre del 2000, de los cuales se excluyeron 11 pacientes por no contar con lavado bronquioloalveolar y otros 2 sujetos se excluyeron por no contar con el mínimo de seguimiento requerido para determinar su evolución; siendo el numero final incluido de 36 pacientes en nuestro estudio; en donde todos ellos cumplían con un diagnóstico definitivo a través de biopsia pulmonar a cielo abierto y criterios establecidos para esta entidad<sup>13</sup>, Todos los pacientes incluidos fueron sometidos a lavado bronquioloalveolar al inicio de su estudio diagnóstico, el cual se realizo en el servicio de broncoscopia del instituto nacional de enfermedades respiratorias con un fibrobronoscopio olympus IT20D japan, bajo anestesia local con xilocaina al 2% y premedicación con atropina, en todos los casos el lavado se realizo en lóbulo medio o lingula, encuñándose la punta del bronoscopio en dichos segmentos, para posteriormente instilar solución fisiológica al 0.9% a temperatura ambiente en una cantidad de 300 ml en alícuotas de 20 ml, realizando aspiración gentil (de menos de 50 cm H<sub>2</sub>O) con jeringas de plástico de 60 ml, cuantificándose el volumen recuperado que en promedio fue de 260 a 290 ml, esto representa un recuperado de 86-96 % de líquido administrado, enviándose para su conteo celular al departamento de morfología de la unidad de investigación donde se

procede a centrifugar a 1500 rpm durante 15 minutos a 4°C, el sobrenadante se congeló a menos 80°C y el botón celular se resuspendió en 5 ml de solución de Hank; de este material se tomaron alícuotas de 200 µl que se extendieron sobre una laminilla que se fijo con alcohol al 70% y se dejó secar al aire ambiente. Se procesaron un total de 3 laminillas para cada caso y posteriormente se tiñeron con azul de toluidina, hematoxilina / eosina y pearl, para posteriormente ser evaluadas siempre por el mismo patólogo el que realizo el conteo de 100 células totales.

Todos los pacientes incluidos contaban con una valoración inicial y un seguimiento mínimo de 12 meses en la clínica de fibrosis pulmonar, donde tenían parámetros basales y de seguimiento desde el punto clínico, radiológico y funcional; siendo esencial contar en cada visita con valoración funcional por lo menos con espirometría simple, la cual se obtuvo con un espirómetro tipo volumétrico de selle en seco, sensor medics corporation 22705, savi ranch parkway, yorba linda california US.

Todos los pacientes incluidos contaban con tratamiento similar, a su inicio con 3 bolos de metilprednisolona y en el seguimiento tratados con beclometasona y colchicina, oxígeno suplementario cuando se considero necesario así como broncodilatador beta agonista, todos los pacientes evaluados se catalogaron al final de su seguimiento en base a su evolución como mejoría, estabilidad o empeoramiento en base a los criterios establecidos por la ATS <sup>14</sup>.

El análisis se efectuó con un paquete estadístico SPSS 8.0 para window, donde se realizó estadística descriptiva en base al tipo y distribución de la variable, calculándose promedio, desviación estándar, valor mínimo y máximo. La estadística inferencial inicialmente incluyo la evaluación de la existencia de asociación para lo cual fue necesario utilizar Chi cuadrada; la magnitud de la asociación se evaluó mediante un análisis de calculo del coeficiente de correlación de Spearman o

Pearson, de igual manera se calculo el coeficiente de determinación  $r^2$  con lo cual se pudo evaluar, cuanto de la varianza era explicada por la variable independiente, hubo necesidad de un análisis multivariable del tipo de la regresión logística para ajustar variables confusoras, se acepto significancia estadística con una  $p < 0.05$ .

## RESULTADOS

Se evaluaron un total de 36 paciente con diagnóstico definitivo de alveolitis alérgica extrínseca clínica, laboratorial, radiológica y funcional, así mismo todos los casos incluidos contaban con corroboración histológica de la entidad; la mayoría de nuestros pacientes fueron del sexo femenino con un total de 34 casos (95%), los 2 restantes fueron del sexo masculino (5%), la edad promedio fue de  $43 \pm 14$  años con un mínimo de 16 y máximo de 72 años, el tiempo promedio de síntomas antes del diagnóstico fue de  $14 \pm 15$  meses con una evolución mínima de 1 mes y una máxima de 72 meses, todos los pacientes estuvieron bajo el mismo tratamiento durante el periodo de seguimiento que consistió en un bolo inicial con dosis altas de esteroide con 3 pulsos de metilprednisolona y posteriormente 2000 mcg de beclometasona y 1 mg de colchicina al día, así como oxígeno suplementario en aquellos casos que lo requerían; las pruebas funcionales basales mostraron una capacidad vital forzada de  $1.67 \pm 0.67$  lts con un mínimo de 0.54 y un máximo de 3.51 lts, con un porcentaje del predicho de  $60 \pm 25$  con mínimo de 20 % y máximo de 114%, la saturación en reposo fue de  $86 \pm 6\%$  con una mínima de 64 % y máxima de 95%, la  $PaO_2$  en reposo fue de  $56 \pm 9$  mmHg con mínima de 40 y máxima de 82 mmHg y el  $PaCO_2$  fue de  $33 \pm 5$  mmHg con una mínima de 24 y máxima de 54 mmHg; el lavado bronquioloalveolar mostró un promedio de macrófagos de  $26 \pm 25$  con mínima de 0 y máxima de 96%, linfocitos de  $67 \pm 23$  con una mínima de 3 y máxima de 98%, eosinofilos  $0.78 \pm 1.12$  con mínima de 0 y máxima de 4, neutrofilos de  $1.17 \pm 2.27$  con mínima de 0 y máxima de 10%, las biopsias pulmonares se reportaron con un porcentaje de inflamación de  $72 \pm 22$

con un mínimo de 20 y máximo de 100%, la fibrosis fue de  $26 \pm 22$  con una mínima de 0 y máxima de 80%; en la evaluación a un año se considero en base a evolución clínica y funcional si el paciente mejoro, se estabilizo o empeoro en base a los criterios de la ATS <sup>14</sup>, tomándose las deltas de las variables para poder categorizar a cada uno de los pacientes en su evolución a un año encontrando que los pacientes se encontraban con mejoría en 14 casos (38.9%), estables en 5 casos (13.9 %) y con empeoramiento 17 casos (47.2%).

La correlación del porcentaje de linfocitos y evolución categorizada en dos formas que se determinaron como: 1) mejoría o estabilidad en 19 pacientes (52.8%) y 2) empeoramiento en 17 pacientes (47.2%); mostró mediante pruebas paramétricas y no paramétricas ser positiva con un coeficiente de Pearson de 0.40 ( $r^2 = 0.16$ ) y un Spearman de 0.46 ( $r^2 = 0.21$ ), ambos con una  $p < 0.05$ , sin embargo al realizarse el diagrama de dispersión no mostró que pueda discriminar por el número porcentual de linfocitos a ambos grupos; al correlacionar el porcentaje de linfocitos con el porcentaje de inflamación en la biopsia pulmonar se encontró que esta no existía con un Pearson de 0.14 ( $r^2 = 0.02$ ) y un Spearman de 0.19 ( $r^2 = 0.03$ ), sin significancia estadística  $p > 0.05$ , al realizar el diagrama de dispersión se encontró un patrón de no correlación; cuando se realizo correlación del porcentaje de linfocitos y fibrosis en la biopsia , el coeficiente de Pearson fue de  $-0.14$  ( $r^2 = 0.02$ ) y un Spearman de  $-0.19$  ( $r^2 = 0.03$ ), sin significancia estadística  $p > 0.05$ , la grafica se mostró una dispersión de los valores.

Cuando se evaluaron otras variables ya descritas en la literatura para fibrosis pulmonar idiopática y alveolitis alérgica extrínseca como factores pronósticos. La primer variable analizada fue tiempo de evolución del padecimiento antes de la primer consulta, encontrándose que la evolución en forma general no mostró asociación a



través de una prueba de chi cuadrada con una  $p > 0.05$ , por lo que se realizaron cortes a diferentes puntos en la evolución, determinados a un año y 6 meses sin mostrar asociación con  $p > 0.05$ . Sin embargo, cuando se realizó el corte a 3 meses o menos de evolución de padecimiento antes de su consulta se encontró asociación con una  $p < 0.05$ .

Al realizar la correlación entre evolución a los mismos cortes y porcentaje de linfocitos encontramos que todas son positivas con valores de 0.35,0.25,0.41,0.38 sin embargo, a pesar de que mostraron significancia estadística ( $p < 0.05$ ), la magnitud de esta asociación fue débil, esto se puede confirmar con el diagrama de dispersión en donde se observó que los puntos no pudieron en un momento dado discriminar a los grupos. En relación con hipocratismo digital este se presentó en el 55% de nuestros pacientes (20/36), al valorar su asociación mediante chi cuadrada no se encontró significancia estadística; los mismos resultados se encontraron en el dispersograma. En el último análisis, cuando evaluamos la asociación de la fibrosis en la biopsia, cuando se toma en forma general no mostró significancia, pero al efectuarse punto de corte a nivel de la mediana, se obtuvo que cuando el grado de fibrosis es de 20% o menos existe asociación con una  $p < 0.01$ .

Debido a que los resultados encontrados no eran del todo esperados fue necesario llevar a cabo un análisis multivariable con el objeto de ajustar para confusores que en este caso podría ser el grado de fibrosis, se utilizó método enter y los resultados nuevamente mostraron que el único predictor independiente para la evolución fue fibrosis en la biopsia (al punto de corte de 20%) y no el porcentaje de linfocitos en el lavado bronquioloalveolar. Sin embargo aún este modelo tiene una  $r^2 = 0.26$  y por ende no es un buen modelo.

## DISCUSIÓN

La alveolitis alérgica extrínseca es una enfermedad del parénquima pulmonar que tiene formas de presentación variable, la forma aguda tiende a ser no progresiva e intermitente, con mejoría espontánea después de suspender el contacto con el antígeno causal; sin embargo, esta puede ser progresiva con persistencia sintomática y no solo requiere el evitar el antígeno sino también el uso de esteroide sistémico. Cuando se trata de una forma crónica esta puede comportarse como una enfermedad progresiva o no progresiva, incluso la forma progresiva puede llevar a un pulmón terminal<sup>9</sup>. La forma de presentación clínica y el pronóstico están determinados por el tipo de exposición en cantidad y tiempo más que al antígeno en sí mismo<sup>4</sup>.

Esta entidad presenta en forma característica un incremento porcentual de linfocitos en el lavado bronquioloalveolar, reportándose que estos se encuentran por arriba del 50% de la diferencial del conteo celular, nuestros hallazgos en este grupo de pacientes mostró que el promedio fue de  $67 \pm 23$  lo cual esta dentro de los parámetros reportados por otros autores<sup>18,19</sup>, estos valores no son diferentes en relación con el tiempo de evolución, de esta manera, pudimos observar que tanto los pacientes con cuadros agudos como los crónicos presentaban el mismo comportamiento celular, lo cual nos dice que el presentar linfocitosis es un parámetro diagnóstico en los pacientes con esta entidad; cuando comparamos estos datos con una publicación previa en nuestro mismo instituto en la misma enfermedad<sup>20</sup>, encontramos que ellos reportan un promedio de linfocitos de  $38 \pm 26$  lo cual es menor a los valores y además existe mucha variabilidad que nosotros encontramos, y al realizar una prueba de "t" esta mostró una  $p < 0.05$ , lo cual demuestra que los grupos

son diferentes, aunque todos los pacientes cuentan con corroboración histológica de la entidad, siendo llamativo el reporte de la elevación de neutrófilos en la diferencial, dato que nosotros no encontramos así como otros autores no lo reportan <sup>20</sup>, sería interesante saber si esto tuvo efecto sobre la evolución de este grupo o si realmente todos estos pacientes cursaban en efecto con alveolitis alérgica extrínseca u otra enfermedad.

Sabemos que la alveolitis alérgica extrínseca al igual que otras neumopatías intersticiales se comportan como una neumonitis linfocítica, e incluso se le ha considerado a la linfocitosis de utilidad para determinar la progresión o resolución de la misma <sup>21</sup>; en nuestros resultados encontramos que tanto pacientes con enfermedad aguda y crónica mostraban linfocitosis, cuando se evaluó a un nivel de corte, el cual se determino a través de la mediana, y se correlaciono con evolución no encontramos significancia estadística; e incluso al recategorizar la variable la evolución en dos grupos; donde se considero en uno de ellos a los pacientes estables o con mejoría y en el otro aquellos que empeoraron, al realizar una prueba de chi cuadrada, no se encontró significancia con una  $p = 0.79$ . Por lo cual inferimos que este parámetro diagnóstico no esta realizando un papel predictor de la posible evolución de la enfermedad.

Por otra parte, si consideramos que en el inicio de esta entidad se presenta una respuesta inflamatoria a una agresión externa y posterior a ella una cicatrización representada por fibrosis y remodelación del parénquima pulmonar, entonces el presentar un porcentaje mayor de inflamación nos debe condicionar una mejor respuesta al tratamiento en estos pacientes, al realizar las correlaciones de inflamación determinada a través del reporte morfológico de la biopsia encontramos que tampoco hay correlación del grado inflamatorio y evolución con una  $p > 0.05$ . En

relación con la fibrosis, cuando se valora en forma general contra evolución clínica no encontramos ninguna correlación, sin embargo, cuando se realizo puntos de corte, el contar con fibrosis por debajo de 20%, era un predictor de estabilidad o mejoría de la enfermedad con una  $p < 0.05$ ; La evaluación de otras variables descritas previamente en la literatura como predictores como es la presencia de hipocratismo e imagen radiológica en panal, no mostró asociación en nuestro grupo.

Así mismo, cuando evaluamos el porcentaje de fibrosis e inflamación medida a través de estudio morfológico y la comparamos con el porcentaje de linfocitos en el lavado bronquioloalveolar, observamos que no hubo correlación, por lo que a mayor grado de inflamación no hubo mayor grado de linfocitos y por el contrario a mayor grado de fibrosis no se observo que el porcentaje de linfocitos disminuyera, por lo tanto con estos resultados pudimos inferir que la linfocitosis en el lavado bronquioloalveolar no parece corresponder a la expresión inflamatoria de la alveolitis alérgica extrínseca, sino más bien parece que la linfocitosis es parte del comportamiento de la entidad no solo en fase aguda sino también en fases crónicas, por lo que no es un buen marcador pronóstico del curso clínico de la enfermedad.

## BIBLIOGRAFÍA

1. BTS recommendations. The diagnosis, assessment and treatment of diffuse parenchymal lung disease in adults. *Thorax* 1999; 54; (supplement 1): s1-s25.
2. Raghu G. Interstitial lung disease: A diagnostic approach. Are CT scan and lung biopsy indicated in every patient? *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 151: 909-914
3. Raghu G. Interstitial lung diseases: genetic predisposition and inherited interstitial lung diseases. *Semin Respir Med* 1993; 14: 323
4. Raghu G. Interstitial lung disease: Clinical overview and general approach. In Fishman, pulmonary diseases and disorders vol. 1, chapter 68. third edition, McGraw-Hill 1998:1037-1053.
5. Hogg JC. Chronic interstitial lung disease of unknown cause: a new classification based on pathogenesis. *AJR* 1991;156:225
6. Liebow AA. Definition and classification of interstitial pneumonias in human pathology. *Prog Respir Res* 1975; 8: 1
7. Katzenstein AL and Myers JL. Idiopathic pulmonary fibrosis, clinical relevance of pathologic classification. *Am J Resp Crit Care Med* 1998; 157:1301-1315.
8. Travis W, Kazuhiro M, Moss J and Ferrans V. Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia: prognostic significance of cellular and fibrosing patterns. *Am J Surg Pathology* 2000; 24: 19-33
9. Schwarz MI, King TE. Interstitial lung disease, third edition ed. BC Decker Inc. 1998.

ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA

10. King TE jr. Classification and clinical manifestations of hypersensitivity pneumonitis (extrinsic allergic alveolitis). In Up to date 2001: 1-4
11. Perez Padilla R, Salas J, Chapela R, Sanchez M, Carrillo G, Perez R, Sansores R, Gaxiola M and Selman M. Mortality in Mexican patients with chronic pigeon breeder's lung compared with those usual interstitial pneumonia . Am Rev Respir Dis 1993; 148: 49-53.
12. Olivieri D, du Bois RM. Interstitial lung diseases. European Respiratory monograph 2000; 5: 1-267
13. Newman LS, Crusoe K, King TE jr, et al, pathologic and immunologic alterations in early stages of beryllium disease: reexamination of disease definition and natural history. Am Rev Respir Dis 1989; 139:1479.
14. ATS international consensus statement. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment . Am J Respir Crit Care Med 2000; 161: 646-664
15. The BAL cooperative group steering committee. Bronchoalveolar lavage constituents in healthy individuals, idiopathic pulmonary fibrosis, and selected comparison groups. Am Rev Respir Dis 1990; 141: 169-202
16. Drent M, Nierop van MAMF, Gerritsen FA, Wouters EFM, Mulder PGH. Computer program using BALF analysis results as diagnostic tool in interstitial lung diseases. Am J Respir Crit Care Med 1996; 153: 736-741
17. Schwartz DA, Helmers RA, Galvin JR, Van Fossen DS, Frees KL, Dayton CS, Burmeister LF, and Hunninghake GW, Determinants in survival in idiopathic pulmonary fibrosis. Am J Respir Crit Care Med 1994; 149: 450-454.
18. Haslam PL, Dewar A, Butchers P, Primett ZS, Newman-Taylor P, Turner Warwick M, Mast cell atypical lymphocytes and neutrophils in bronchoalveolar

- lavage in Extrinsic allergic alveolitis. Comparison with other interstitial lung diseases. *Am Rev Respir Dis* 1987;135: 35-47
19. Solal-Celigny PH, Laviolette M, Hebert J, Cornier Y. Immune reactions in lung of asymptomatic dairy farmers. *Am Rev Respir Dis* 1982; 126:964-967
20. Sansores R, Barquín N, Chán F, Chápela R, Rubio H, Gaxiola M, Selman M. Análisis de la celularidad del lavado bronquioloalveolar en pacientes con neumonitis por hipersensibilidad y fibrosis pulmonar idiopática. *Rev Inst Nal Enf Resp Mex* 1990; 3: 154-159
21. Cornier Y, Belanger J, Laviolette M. Prognostic significance of bronchoalveolar lavage lymphocytes in farmers lung . *Am Rev Respir Dis* 1987; 135: 692-695

**Tabla 1. Características clínicas del grupo**

<b>Género</b>	<b>Femenino 95%</b> <b>Masculino 5%</b>
<b>Edad en años</b>	<b>43 ± 14 (16-72)</b>
<b>Padecimiento en meses</b>	<b>14 ± 15 (1-72)</b>



**Tabla 2. Características funcionales del grupo**

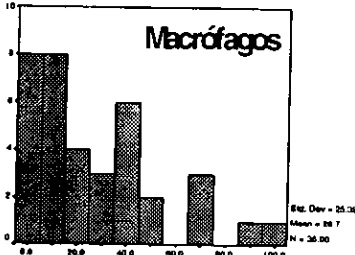
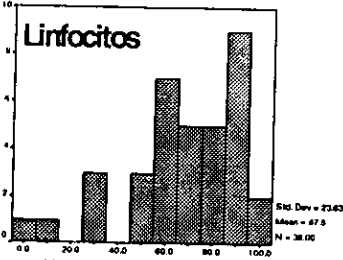
<b>Parámetro</b>	<b>Promedio <math>\pm</math> DS</b>	<b>Mínimo-maximo</b>
<b>CVF lts</b>	<b>1.67 <math>\pm</math> 0.67</b>	<b>0.54 - 3.51</b>
<b>CVF %</b>	<b>60 <math>\pm</math> 25</b>	<b>20 - 114</b>
<b>DLCO %</b>	<b>66 <math>\pm</math> 25</b>	<b>28 - 110</b>
<b>Saturación % en reposo</b>	<b>86 <math>\pm</math> 6</b>	<b>64 - 95</b>
<b>PaO2 en reposo</b>	<b>56 <math>\pm</math> 9</b>	<b>40 - 82</b>
<b>PaCO2 en reposo</b>	<b>33 <math>\pm</math> 5</b>	<b>24 - 54</b>

**Tabla 3. Características del lavado bronquioloalveolar en el grupo**

<b>Parámetro</b>	<b>Valor en % Promedio±DS (min-max)</b>
<b>Macrófagos</b>	<b>26 ± 25 (0-96)</b>
<b>Linfocitos</b>	<b>67 ± 23 (3-98)</b>
<b>Eosinófilos</b>	<b>0.78 ± 1.12 (0-4)</b>
<b>Neutrófilos</b>	<b>1.17 ± 2.27 (0-10)</b>

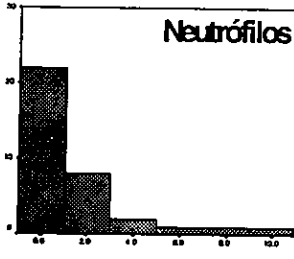
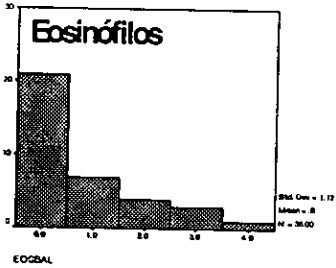
Figura 1. Histograma de la celularidad en el lavado bronquioloalveolar del grupo

Distribución celular del lavado bronquioloalveolar en pacientes con alveolitis alérgica extrínseca



LINFOSBAL

MACROSBAL



EOSBAL

NEUTROSBAL

Figura 2. Asociación entre linfocitos y evolución

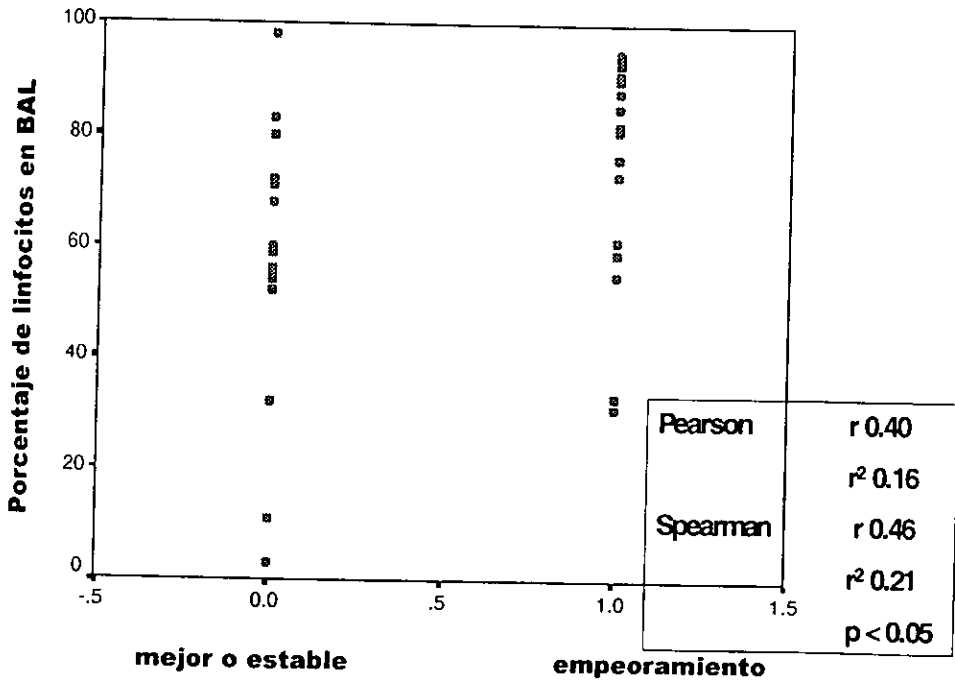


Figura 3. Asociación entre linfocitos e inflamación en la biopsia

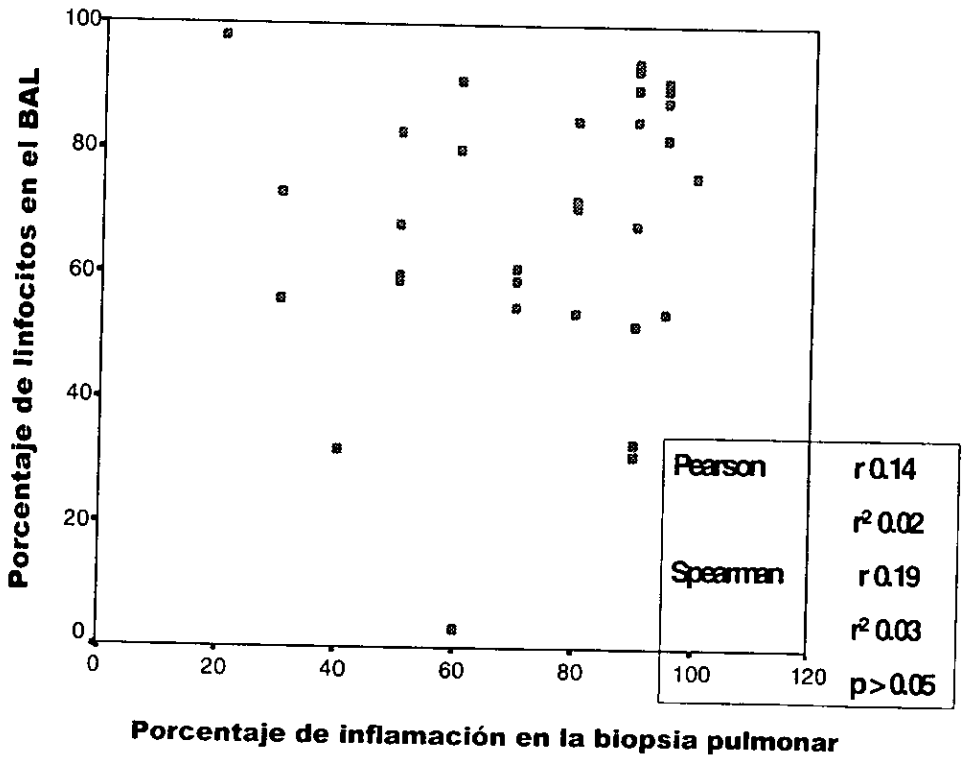
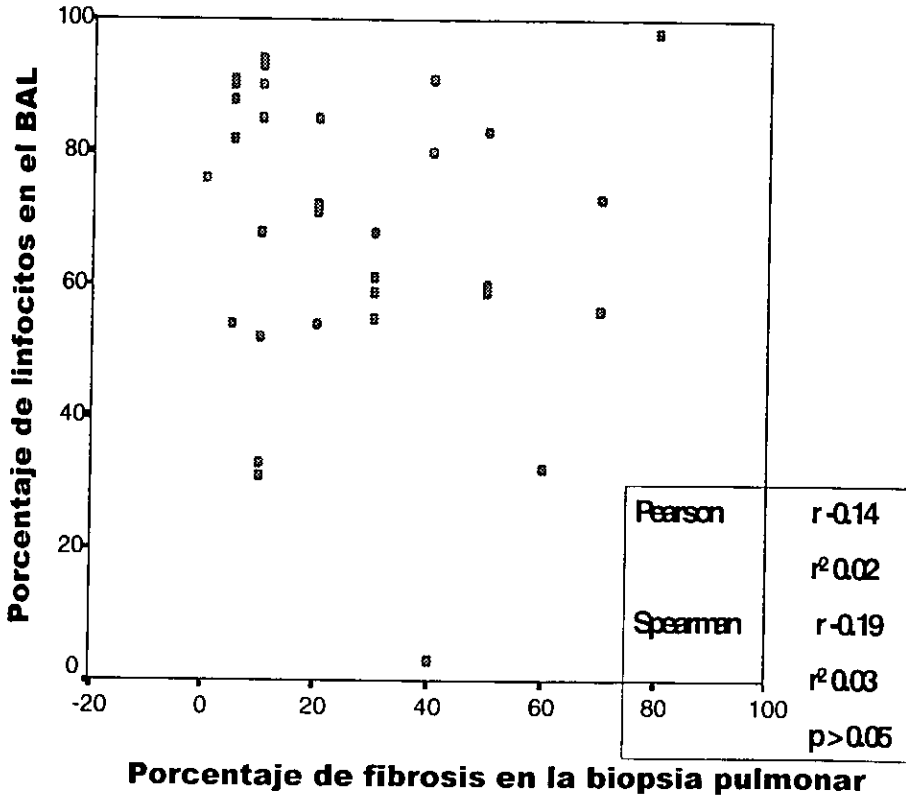
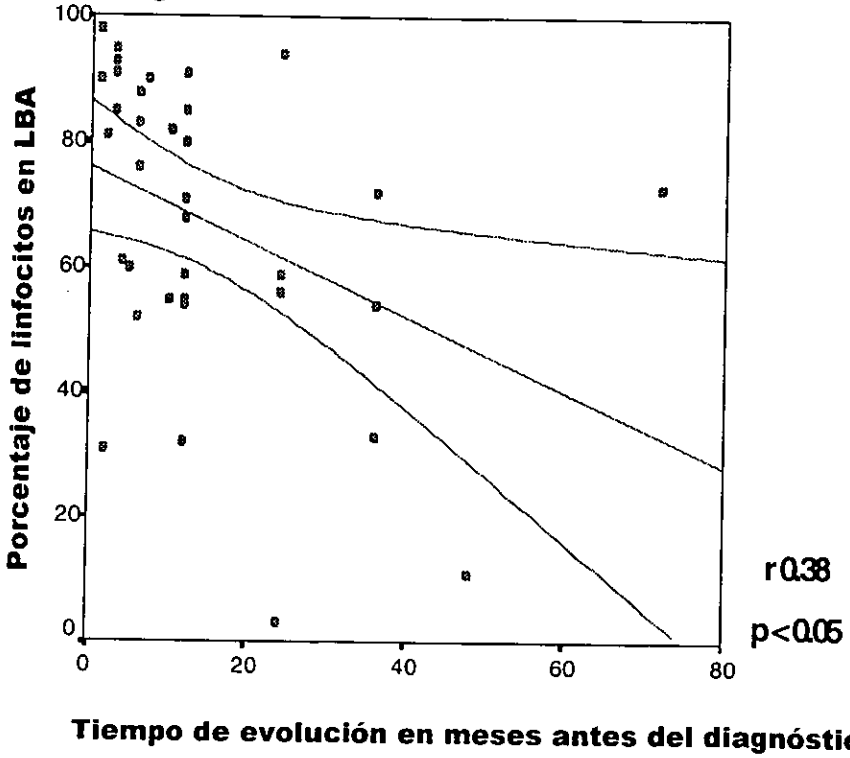


Figura 4. Asociación entre linfocitos y fibrosis en la biopsia



**Figura 5. Asociación entre linfocitos y evolución antes del diagnóstico**



**Figura 6. Asociación entre linfocitos y evolución antes del diagnóstico a 3 meses o más**

