

11220  
6



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION

HOSPITAL REGIONAL LIC. ADOLFO LOPEZ MATEOS  
INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES PARA  
LOS TRABAJADORES DEL ESTADO

CAMBIOS ESTRUCTURALES EN EL ASMA  
BRONQUIAL

ESTUDIO INTERHOSPITALARIO

TRABAJO DE INVESTIGACION  
QUE PRESENTA EL  
DR. J. JESUS MORAN OCHOA  
PARA OBTENER EL DIPLOMA DE:  
LA ESPECIALIDAD DE ALERGIAS E  
INMUNOLOGIA CLINICA

ASESOR DE TESIS: DR. MODESTO OREA SOLANO

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

MEXICO, D. F.

2003



A



Universidad Nacional  
Autónoma de México

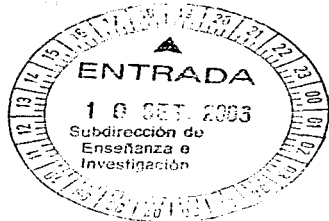


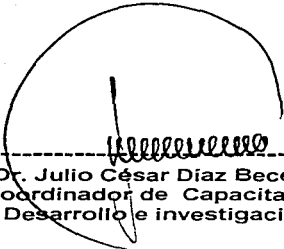
**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

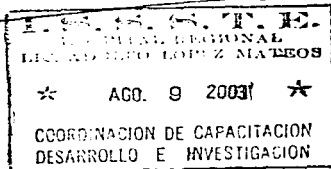
**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

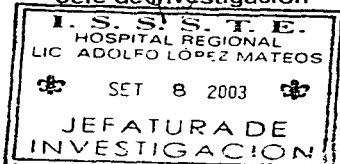
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.




  
-----  
Dr. Julio César Díaz Becerra.  
Coordinador de Capacitación,  
Desarrollo e investigación.



  
-----  
Dr. Luis S. Alcázar Álvarez.  
Jefe de Investigación




  
-----  
Dra. Gabriela Sañas Pérez.  
Jefe de enseñanza

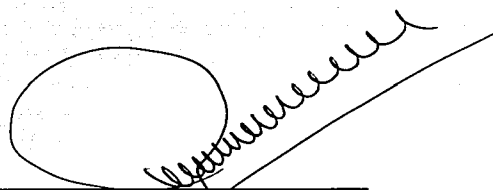
TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



DR. Modesto Orea Solano.  
Profesor Titular.



Dr. Modesto Orea Solano.\*  
Asesor de Tesis.



Dr. Hermenegildo Vicenteño Ayala  
Vocal de Investigación.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

---

**DR MIGUEL NAVA RAMÍREZ\*\***  
**JEFE DEL SERVICIO DE NEUMOLOGÍA**  
**Y CIRUGÍA DE TÓRAX.**  
**CO-INVESTIGADOR DE TESIS.**

---

**DR DAVID DIAZ VILLANUEVA.\*\*\***  
**ADSCRITO AL SERVICIO DE HISTOPATOLOGÍA.**  
**CO -INVESTIGADOR DE TESIS.**

- \* JEFE DEL SERVICIO DE ALERGI A E INMUNOLOGÍA CLÍNICA H. R. LIC. ADOLFO
- LOPEZ MATEOS
- \*\* MEDICOS ADSCRITOS AL H. R. LIC. ADOLFO LÓPEZ MATEOS
- \*\*\* MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE PATOLOGÍA DEL HOSPITAL CENTRAL MILITAR.

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

## AGRADECIMIENTOS.

A MI AMADA ESPOSA MARTHA.

Por su gran amor y apoyo incondicional que siempre me otorgo

A MIS HIJAS MARTHA BYVETH Y KIMBERLY MONTSERRAT

Que han sido mi adoración y guía espiritual para seguir adelante en todos mis proyectos.

A MIS PADRES

Que siempre se ilusionan con cada paso en mi vida profesional.

A EL C. GRAL. BGDA. M. C. RAFAEL SANTANA MONDRAGÓN

Por la gran confianza depositada, para mi realización profesional, gracias.

A EL C. M.M.C. TOMAS VELARDE DOMÍNGUEZ.

Por el apoyo desinteresado proporcionado, gracias.

A MIS MAESTROS

Por su paciencia y grandes consejos en mi formación como especialista, en especial a mi Maestro DR. MODESTO OREA SOLANO.

## INDICE

1. INTRODUCCIÓN	7
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	8
3. JUSTIFICACIÓN	8
4. OBJETIVOS	9
5. HIPÓTESIS	9
6. MATERIAL Y METODO	9
7. RESULTADOS	11
8. DISCUSIÓN	37
9. CONCLUSIÓN	38
10. BIBLIOGRAFÍA	39

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## RESUMEN

### Cambios estructurales en el asma bronquial.

**Introducción:** el asma es una enfermedad crónica reconocida que conlleva a cambios estructurales (remodelación) de la vía aérea como consecuencia de los cambios inducidos por la inflamación crónica y la formación de fibrosis subepitelial con aumento de los depósitos de colágeno tipo III y V, siendo uno de los componentes principales de las membranas subepiteliales la colágeno tipo IV. (13)  
**Objetivo:** demostrar que todos los asmáticos crónicos tienen cambios estructurales, con diferencias entre el asma intrínseca y extrínseca y pasan a la fase de remodelación si no son tratados adecuadamente.

**Material y métodos:** tomando como base a 18 pacientes de la consulta externa del servicio de alergia e inmunología clínica, con criterios de asma extrínseca 12 pacientes y 6 de intrínseca del Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos del ISSSTE y 11 pacientes como grupo control del servicio de endoscopia del Hospital Central Militar, en el período de abril a agosto del 2003, por medio de broncoscopia se tomaron biopsias de todos los pacientes para estudio histopatológico para determinación de colágenas con aplicación de tinción tricrómica de masson y anticuerpos para colágeno Tipo III y IV y determinación de eosinófilos por medio de tinción de hematoxilina eosina.

**Resultados:** se encontró engrosamiento de la membrana sub-epitelial a expensas de la colágeno tipo III, que se incrementó en un 80-90% y por la presencia de la colágeno tipo IV en un 10 a 20 % en todos los pacientes con asma intrínseca y extrínseca. Además aumento de la colágeno intraepitelial demostrada por tinción tricrómica de masson al 200% tanto asma extrínseca como asma intrínseca respecto al grupo control que incluyó pacientes con otra patología bronquial. Respecto a la presencia de eosinófilos con la tinción de hematoxilina - eosina se reportó más de 20 células por campo (40X) en el grupo de Asma extrínseca (n=3 de 12) y menos de 10 eosinófilos por campo (40X) en el de asma intrínseca (n=4 de 6); en el grupo control se reportan en 3 pacientes con diagnósticos de Bronquitis crónica y cáncer broncogénico (n=1), Bronquitis, neumonía y enfisema (n=1), Bronquitis y neumonitis (n=1) más de 20 eosinófilos por campo (40x).



## INTRODUCCIÓN.

El asma es una enfermedad crónica, reconocida desde la época de los griegos, en la cuál se han propuesto diferentes teorías respecto a su fisiopatología, como es la teoría del bloqueo de los beta 2, que nos hablaba del bloqueo de los mismos, la teoría endocrinológica y finalmente la teoría inmunológica, la cuál se dividió en 5 fases: 1. inmediata, 2. mediata, 3. tardía, 4. muy tardía y 5. fase de remodelación; (24) reflejado en los pacientes por los cambios de bronco-constricción, inflamación y la reestructuración como fase final. Nuestra inquietud es conocer, si efectivamente en cada uno de los pacientes, se presenta esta última fase de remodelación, ya que algunos investigadores opinan que debe influir un factor genético para que se produzca dicha reestructuración bronquial. Estudios recientes reportan otras citocinas de potencial importancia en el asma como: factor de necrosis tumoral-alfa (TNF-alfa), interleucinas: IL-1, IL-4, IL-6, IL-10, IL-13 e IL-16. (2).

En sujetos normales la membrana basal bronquial está compuesta por laminina y colágena tipo IV, la fibrosis subepitelial observada en sujetos asmáticos es principalmente por depósito anormal de colágena tipo I y III y fibronectina (13).

La colágena de tipo I, II y III son de tipo fibrilar o intersticial, son las más abundantes y la de tipo IV, V y VI son no fibrilares o amorfas y se encuentran en el tejido intersticial y en las membranas basales. (12).

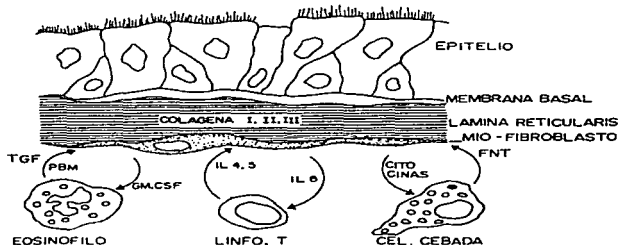
Las células del músculo liso de pacientes con asma, muestran más proliferación cuando son cultivadas, en comparación con células de pacientes con otras enfermedades (11). La membrana basal reticular subepitelial se encuentra 18% más gruesa en los pacientes con asma, comparado con sujetos control sanos. (11).

Dentro de los cambios observados en pacientes asmáticos se aprecian infiltrados de macrófagos y linfocitos, aumento de fibroblastos que toman la forma de miofibroblastos, angiogénesis y aumento del tejido conectivo: fibrosis y destrucción del tejido (11)(16)(17)(21). El engrosamiento de toda la pared de la vía aérea es dada por incremento del área tisular submucosa, muscular y adventicia debida a cambios en el aumento del depósito de componentes de la matriz extracelular (MEC) y a la hipertrofia e hiperplasia de la capa muscular (18).

La prevención del proceso de remodelación en algunos estudios sugieren un grado de reversibilidad (6). Nosotros valoramos por medio de biopsias tomadas por endoscopia bronquial 12 pacientes con asma extrínseca, con mas de 5 años de evolución, 6 pacientes con asma intrínseca en la cuál está plenamente demostrado tanto clínica, espirometricamente y por biopsias, de que si se presentan estas cinco fases, y un grupo control de 11 pacientes con otras patologías como bronquitis crónica.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## REACCION FIBROTICA EN BRONQUIO



### PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

Son los cambios estructurales ,secundarios a la inflamación crónica de la vía aérea, los responsables de la enfermedad crónica? son la producción de mediadores los que influyen para su reparación y ,como un blanco, de estos inhibidores que induzcan reactividad de las vías aéreas?

### JUSTIFICACIÓN:

Actualmente en nuestro medio uno de los padecimientos mas comunes que se observan en la consulta externa es el asma , y representan un reto para los médicos especialistas el evitar que estos padecimientos por su cronicidad progresen y realicen cambios de remodelación,si no son tratados adecuadamente.

En el Hospital Lic. Adolfo López Mateos, en el servicio de alergia e inmunología clínica, el asma bronquial intrínseca y extrínseca, representa aproximadamente el 40% de las consultas diarias.

En nuestro país no existen estudios in vivo que nos demuestren por medio de biopsias los cambios observados en los pacientes asmáticos crónicos y la correlación clínica existente en ellos.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## **OBJETIVOS:**

Demostrar que todos los asmáticos crónicos tienen cambios estructurales que se correlacionan con diferencias entre el asma intrínseca y asma extrínseca y pasan a la 5ª. Fase o de remodelación del proceso inflamatorio de la reacción antigéno-anticuerpo, si no son tratados adecuadamente.

Que el asma extrínseca se comporta diferente al asma intrínseca respecto a la fase de remodelación.

Determinar que el proceso de remodelación, se encuentra relacionado a:

1.- Antecedentes heredofamiliares de atopía, II.-hiperrespuesta bronquial, III.-duración de la enfermedad y severidad, IV.-mal manejo de la misma.

Demostrar en estudios histopatológicos las características más sobresalientes de la patología en el proceso de remodelación: la destrucción del tejido elástico(1) y la fibrosis con engrosamiento de la membrana sub-basal o fibrosis intersticial.

## **HIPÓTESIS**

En el diagnóstico de los cambios estructurales en el asma bronquial, la historia clínica, la correlación con su sintomatología, el examen físico del paciente, y estudios espirométricos y de fisiología pulmonar, no son suficientes para determinar el grado de avance o de cambios reportados en la literatura en el proceso de remodelación, siendo la determinación de colágena tipo III comparada con la tipo IV una excelente alternativa diagnóstica y pronóstica en este padecimiento.

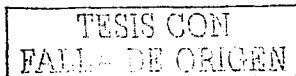
## **MATERIAL Y METODOS**

Se diseñó un estudio de tipo observacional, comparativo, aleatorizado, transversal y prospectivo entre dos grupos problema y un grupo control con otras patologías bronco-pulmonares y con diagnóstico diferente al asma, correlacionando los cambios clínicos con los hallazgos reportados en el estudio Histopatológico. Tomando como base a 18 pacientes del servicio de alergia e inmunología clínica del Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos, ISSSTE, con diagnósticos previamente establecidos, con los criterios de inclusión de los mismos, previa carta de consentimiento informado, se realizó estudio por endoscopia, con video-broncoscopio flexible marca olympus BF-10 serie no.2400838 y pinza de toma de biopsia olympus FB-19C-1, toma de muestras en el servicio de neumología del mismo hospital y 11 pacientes como grupo control con otras patologías respiratorias del departamento de endoscopia del Hospital Central Militar,

**DISEÑO:** 6 pacientes con asma intrínseca.

12 pacientes con asma extrínseca.

11 pacientes con otra patología respiratoria (bronquitis crónica o diagnóstico diferente a asma bronquial).



**Criterios de inclusión asma extrínseca:**

Edad de 20 a 60 años.

Evolución de la enfermedad de 5 a 15 años.

Eosinofilia nasal o periférica positiva(+).

IgE elevada o normal.

Pruebas cutáneas positivas (acaros, polvo ++ a ++++)

VEF-1 reversible mas del 12%.

Firma de carta de consentimiento informado.

**Criterios de Exclusión asma extrínseca:**

Edad menores de 20 años o mayores de 60 años.

Evolución de menos de 5 años o mas de 15 años.

Eosinofilia negativa.

IgE sérica total baja.

VEF-1 no reversible.

Pruebas cutáneas negativas.

No aceptar firmar consentimiento informado.

**Criterios de inclusión asma intrínseca.**

Edad de 20 a 60 años.

Historia clínica de asma intrínseca por aspirina.

Evolución de la enfermedad de 5 a 15 años.

Eosinofilia nasal o periférica negativa.

IgE normal o baja.

Pruebas cutáneas negativas o positivas.

VEF-1

Firma de carta de consentimiento informado.

**Criterios de exclusión asma intrínseca .**

Edad menor de 20 años y mayor de 60 años.

Evolución menor de 5 años y mayor de 15 años.

Eosinofilia elevada

IgE sérica total elevada.

Pruebas cutáneas muy positivas.

VEF-1 .

Sin historia clínica de asma intrínseca por aspirina.

No aceptar firmar carta de consentimiento informado.

**Criterios de exclusión de asma extrínseca o Intrínseca:**

Estar embarazada.

Tomar o inhalar esteroides 1 mes previo a el estudio.

40 días de astemizol.

10 días anti-leucotrienos.

3 días anti-histamínicos (clorfeniramina).

Cursar con enfermedad crónica degenerativa o autoinmunes

Alcoholismo positivo.

Menor de 18 años de edad.

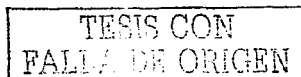
TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

**METODO:** Con el paciente en decúbito dorsal, previa administración de xilocaína solución al 1% en nebulización, mediante estudio endoscópico con videobroncoscopio se tomaron muestras de tejido bronquial de bronquio principal a 10 cms. de la carina para determinación de colágena tipo III y IV(1), por inmunohistoquímica con anticuerpo monoclonal marcado de tipo IgG, se incluyeron fragmentos de tejido con tinción de hematoxilina-eosina para valorar la presencia de eosinófilos por campo(40x), y correlación entre reactividad de la vía aérea y cambios estructurales(10), con: presencia de células epiteliales, células calcificadas, metaplasia escamosa, células parenquimatosas, hipertrofia de músculo liso, hiperplasia glandular, colágena III y IV, Hematoxilina-eosina para identificación de eosinófilos, otros(aumentos de mastocitos y linfocitos)(1)(2)(6). Se realizó un estudio comparativo en pacientes con asma extrínseca leve a moderada persistente de mas de 5 años de evolución, comparado con pacientes con asma intrínseca y pacientes con otra patología respiratoria(bronquitis crónica) verificando la correlación existente entre la reactividad de la vía aérea y los cambios estructurales a nivel de las células epiteliales, cambios que pueden experimentar las células calcificadas y metaplasia escamosa, alteración de las células parenquimatosas, hipertrofia del músculo liso e hiperplasia glandular corroborado por estudio histopatológico.

## **RESULTADOS**

De los 18 pacientes seleccionados(12 mujeres y 6 hombres) con criterios clínicos, espirométricos y de laboratorio de asma extrínseca (n=12) e intrínseca(n=6)(tabla I Y II) y 11 pacientes del grupo control con otra patología diferente(bronquitis crónica).(tabla III)

El rango de edad de los pacientes en el estudio fue desde 29-60 años con un promedio de edad de 44 años, previa carta de consentimiento informado, se realizó estudio por endoscopia, se tomaron biopsias de todos los pacientes para estudio histopatológico para determinación de colágena con tinción tricrómica de masson, anticuerpos para colágena Tipo III y IV y determinación de eosinófilos por medio de tinción de hematoxilina eosina.



Los resultados se muestran en la siguiente tabla:

**TABLA I**

**Pacientes con criterios diagnósticos para asma extrínseca e intrínseca.**

Pacientes AE-AI	edad	diagnóstico	eosinófilos	hipertrofia muscular.	Colágena III	Colágena IV	cel.s.calicifor- mes.	hiperplasia glandular	Colágena IV intraepitelial.
1. CLM	50a.	asma ext.	12pc	No	No	Si 100%	Si	No	Si
2. YSG	40a.	asma ext.	Mas de 20pc	No	Si 80%	Si 20%	Si	Si	Si
3. JAVV	42a.	asma ext.	2 pc	No	Si 75%	Si 25%	Si	No	Si
4. JYCM	47a.	asma ext.	16pc	No	Si 90%	Si 10%	Si	No	Si
5. GDC	42a.	asma ext.	20pc	No	Si 80%	Si 20%	Si	No	Si
6. MBCS	38a.	asma ext.	8pc	Si	Si 80%	Si 20%	No	No	Si
7. AZO	42a.	asma ext.	Mas de 20pc	Si	Si 80%	Si 20%	Si	No	Si
8. JGL	46a.	asma ext.	20pc	Si	Si 90%	Si 10%	Si	No	Si
9. CAM	50a.	asma int.	Mas de 20pc	Si	Si 90%	Si 10%	Si	No	Si
10. MEGR	37a.	asma ext.	6pc	Si	Si 90%	Si 10%	Si	No	Si
11. JSP	54a.	asma int.	10pc	No	Si 90%	Si 10%	Si	No	Si
12. FMD	40a.	asma ext.	6pc	Si	Si 90%	Si 10%	Si	No	Si
13. LAL	42a.	asma int.	10pc	Si	Si 80%	Si 20%	Si	No	Si
14. MLCV	45a.	asma int.	10pc	Si	Si 90%	Si 10%	Si	No	Si
15. MOP	29*	asma ext.	0pc	Si	Si 100%	No	Si	No	Si
16. EHJ	60a.	asma int.	Mas de 20pc	Si	Si 90%	Si 10%	Si	No	Si
17. FCC	47a.	asma int.	2pc	Si	No	Si 100%	Si	No	Si
18. LCA	42a.	asma ext.	8pc	Si	Si 90%	Si 10%	Si	Si	Si

\* criterios positivos para eosinofilia: 20 eosinófilos en campo 40X

**TABLA II**

**Correlación de hallazgos entre pacientes con asma extrínseca vs intrínseca.**

pacientes AE vs AI	edad	diagnóstico	eosinófilos	hipertrofia muscular.	colágena III	Colágena IV	Colágena IV intraepitelial.
3. JAVV	42a.	Asma ext.	2pc	No	Si 75%	Si 25%	Si
4. JYCM	47a.	Asma ext.	16pc	No	si 90%	Si 10%	Si
5. GDC	42a.	Asma ext.	20pc	No	si 80%	Si 20%	Si
6. MBCS	38a.	Asma ext.	8pc	Si	si 80%	Si 20%	Si
7. AZO	42a.	Asma ext.	Mas de 20pc	Si	Si 80%	Si 20%	Si
8. JGL	46a.	Asma ext.	20pc	Si	Si 90%	Si 10%	Si
9. CAM	50a.	Asma int.	Mas de 20pc	Si doble	Si 90%	Si 10%	Si
11. JSP	54a.	Asma int.	10pc	Si doble	Si 90%	Si 10%	Si
13. LAL	42a.	Asma int.	10pc	Si doble	Si 80%	Si 20%	Si
14. MLCV	45a.	Asma int.	10pc	Si doble	Si 90%	Si 10%	Si
15. EHJ	60a.	Asma int.	Mas de 20pc	Si doble	Si 90%	Si 10%	Si
17. FCC	47a.	Asma int.	2pc	Si doble	Si 90%	Si 10%	Si

TESIS CON  
 FALLA DE ORIGEN

**TABLA III**

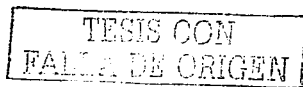
**Pacientes grupo control(n=11)con diagnóstico de Bronquitis crónica.**

pacientes grupo control	diagnóstico	eosinofilos	hipertrofia muscular.	colagena III	Colagena IV intraepitelial.	tinción tricrómica de masson.
001-Q232	BC	1pc	si	no	si doble	si doble
002-502	BC-TBP	1pc	no	no	si doble	si doble
003-1049	BC-TBP	mas 20pc	si	no	si doble	si doble
004-1456	BC	3pc	si	no	si doble	si doble
005-2938	BC-CAB	mas 20pc	si	no	si doble	si doble
006-4166	BC-NA	21pc	si	no	si doble	si doble
007-5752	BC-N	21pc	no	no	si doble	si doble
008-907	BC-TBP	16pc	no	no	si doble	si doble
009-2724	BC	3pc	no	no	si doble	si doble
010-3023	BC-AN	5pc	no	no	si doble	si doble
011-3243	BC-E	7pc	si	no	si doble	si doble

BC:Bronquitis crónica.  
NA:neumonía aguda.

TBP:tuberculosis pulmonar CAB:cáncer broncogénico.  
N:neumonitis AN:asociada a neoplasia. E:enfisema.

De estas tablas se encontró engrosamiento de la membrana sub-epitelial a expensas de la colágena tipo III en un 80% en pacientes con asma extrínseca(n=12) y un 90% del engrosamiento con colágena tipo III en pacientes con asma intrínseca(n=6), y la presencia de la colágena tipo IV en un 10 % en asma intrínseca (n=6)vs un 20 % en todos los pacientes con asma extrínseca(n=12) y aumento de la colágena intraepitelial demostrada por tinción tricrómica de masson a el doble de los primeros 2(asma intrínseca y extrínseca) en el grupo control(n=11) . Presencia de eosinófilos con la tinción de hematoxilina-eosina mas de 20 por campo(40X) en el grupo de Asma intrínseca (n=3:25%)y menos de 5 eosinófilos por campo(40x) en el de asma intrínseca(n=6:100%);en el grupo control se reportan en 3 pacientes(n=27.3%) con diagnósticos de Bronquitis crónica y cáncer broncogénico(n=1),Bronquitis,neumonía y enfisema(n=1),Bronquitis y neumonitis(n=1) mas de 20 eosinofilos por campo(40x).



**ANÁLISIS ESTADÍSTICO:**

Por medio de chi cuadrada para realizar la comparación entre los 2 grupos problema, con la T de student para comparar los promedios entre dos grupos, y análisis de varianza para comparar reportes promedios entre ambos grupos, así como el análisis de cargas de factores para determinar la importancia de cada una de las variables.

**Análisis de t de student entre los grupos de pacientes con asma E. y asma I.  
(variable colágeno IV)**

Prueba t para dos muestras suponiendo varianzas desiguales      alfa = 0.05

	ASMA E	ASMA I
Media	21.25	26.66666667
Varianza	664.2045455	1306.666667
Observaciones	12	6
Diferencia hipotética de las medias	5.4	
Grados de libertad	8	
Estadístico t	-0.654500842	
P(T<=t) una cola	0.265575617	
Valor crítico de t (una cola)	1.85954832	
P(T<=-t) dos colas	0.531151235	
Valor crítico de t (dos colas)	2.306005626	

el análisis estadístico de las dos muestras de grupos de pacientes con asma intrínseca y extrínseca determina lo siguiente:

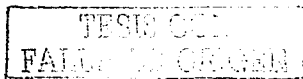
No existe diferencia significativa con respecto al contenido de colágeno IV, aun cuando las varianzas indican que existe una gran diferencia de rangos del grupo de pacientes con asma intrínseca

**Análisis de t de student entre los grupos de pacientes con asma E. y asma I.  
(variable EOSINOFILOS)**

Prueba t para dos muestras suponiendo varianzas desiguales      alfa = 0.05

	ASMA E	ASMA I
Media	11.66666667	7
Varianza	55.15151515	22
Observaciones	12	6
Diferencia hipotética de las medias	4.6	
Grados de libertad	15	
Estadístico t	0.023192613	
P(T<=t) una cola	0.490901175	
Valor crítico de t (una cola)	1.753051038	
P(T<=t) dos colas	0.98180235	
Valor crítico de t (dos colas)	2.131450856	

no existe diferencia significativa con respecto al contenido de eosinófilos, las varianzas no indican que existe una diferencia significativa entre los grupos de pacientes con asma intrínseca





**Análisis de varianza de un factor (COLAGENO IV) entre los tres grupos de pacientes (CONTROL, ASMA E. Y ASMA I.)  
RESUMEN**

Grupos	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza		
ASMA E	12	255	21.25	2564	2045455	
ASMA I	6	160	26.66666667	1306	666667	
CONTROL	11	2200	2000			
<b>ANÁLISIS DE VARIANZA</b> $\alpha=0.05$						
Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Entre grupos	213844.5544	2	106942.2772	200.9091707	1.5427E-16	3.95900996
Dentro de los grupos	13839.58333	26	532.2916667			
Total	227724.1379	28				

**Análisis de varianza de un factor (COLAGENO IV) entre los grupos de pacientes de asma intrínseca y extrínseca**

RESUMEN

Grupos	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza		
ASMA E	12	255	21.25	2564	2045455	
ASMA I	6	160	26.66666667	1306	666667	
<b>ANÁLISIS DE VARIANZA</b> $\alpha=0.05$						
Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Entre grupos	117.3611111	1	117.3611111	0.13568167	0.717440465	4.493998063
Dentro de los grupos	13839.58333	16	864.9739583			
Total	13956.94444	17				

Los análisis de varianza de un solo factor (colageno IV) indican una diferencia estadísticamente significativa si se comparan los tres grupos de pacientes, sin embargo, los análisis de varianza entre los grupos de pacientes con asma E. y asma I. No indican diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos (ASMA E y ASMA I.)

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

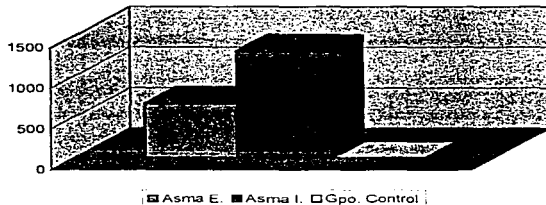
### Análisis de varianza de un factor (eosinofilos)

#### RESUMEN

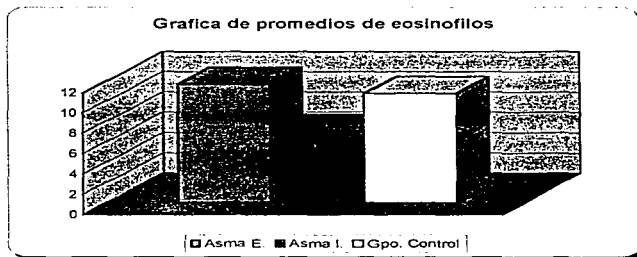
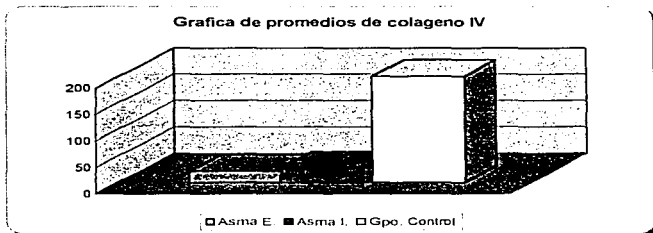
Grupos	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza		
ASMA E	12	140	11.66666667	55.15151515		
ASMA I	4	42	10.5	7.25		
CONTROL	11	118	10.72727273	76.61818182		
ANÁLISIS DE VARIANZA $\alpha = 0.05$						
Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor critico para F
Entre grupos	89.70323929	2	44.85161964	0.786420273	0.466008568	3.36900996
Dentro de los grupos	1482.848485	26	57.03263403			
Total	1572.551724	28				

Los analisis de varianza de un solo factor (eosinofilos) NO indican una diferencia estadisticamente significativa si se comparan los tres grupos de pacientes.

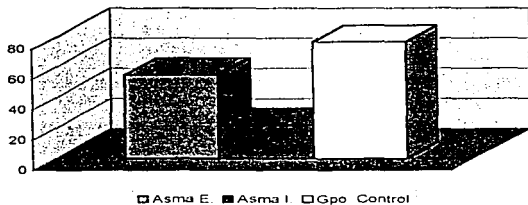
Grafica de varianzas de colageno IV



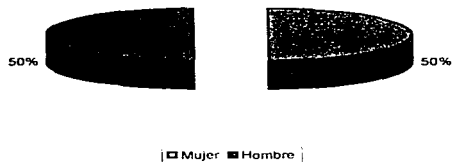
TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



Grafica de varianzas de eosinofilos



Prevalencia de sexo en pacientes con asma E.

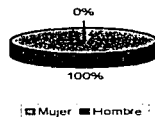


TRABAJOS CON  
FALLA DE ORIGEN

Prevalencia de hipertrofia muscular en grupo de control



Prevalencia de sexo en pacientes con asma I.



Prevalencia de hipertrofia muscular en asma I



Prevalencia de hipertrofia muscular en Grupo de control



Prevalencia de hipertrofia muscular en asma E.



**ANÁLISIS DE FACTORES (CARGA DE FACTORES)  
PROGRAMA ESTADISTICA VER 97**

CORRELACION DE FACTORES, LA UNIDAD (1.00) INDICA UNA CORRELACION DE FACTORES 1:1, LAS CORRELACIONES INVERSAS SE INDICAN CON NUMEROS NEGATIVOS, LAS CORRELACIONES MAS SIGNIFICANTES SE ACERCAN A LA UNIDAD, YA SEA EN FORMA NEGATIVA O POSITIVA.

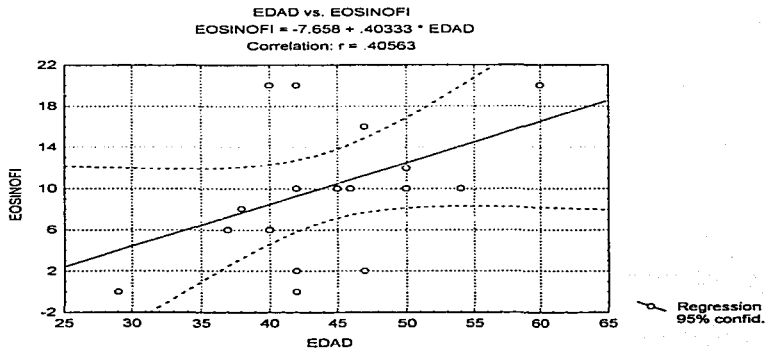
SE RELLENARON EN COLOR AMARILLO LAS CORRELACIONES MAS IMPORTANTES.

Correlations (asma.sta)  
Casewise deletion of MD  
N=18

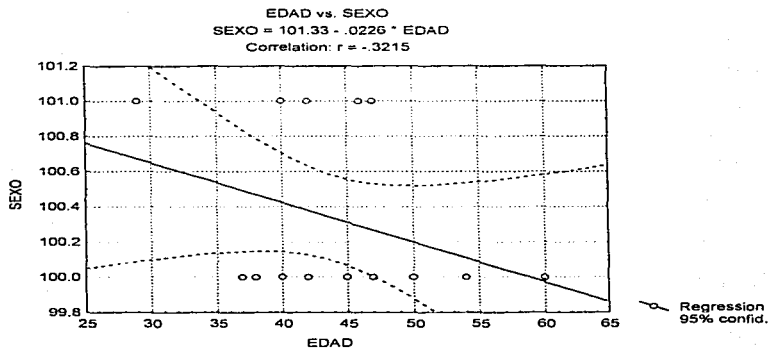
	TIP_ASMA	COLAGIII	COLAG_IV	HIP_MUSC	EOSINOFI	EDAD	SEXO
TIP_ASMA	1.00	-.09	.09	-.00	-.33	.27	-.50
COLAGIII	-.09	1.00	-1.00	-.07	-.09	-.22	.27
COLAG_IV	.09	-1.00	1.00	-.07	-.09	.22	-.27
HIP_MUSC	-.00	.07	-.07	1.00	-.12	-.14	.24
EOSINOFI	-.33	-.09	-.09	-.12	1.00	.41	-.12
EDAD	.27	-.22	.22	-.14	.41	1.00	-.32
SEXO	-.50	.27	-.27	.24	-.12	-.32	1.00

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

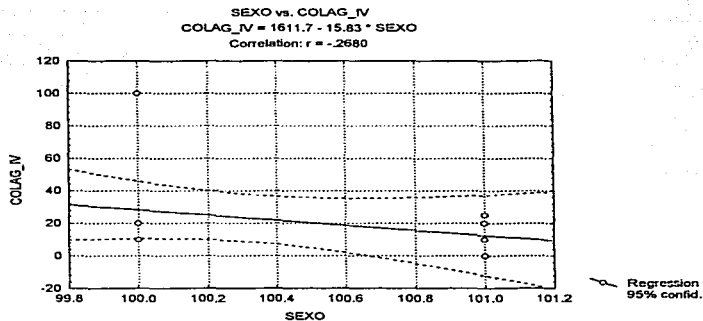
VISTAS LAS CORRELACIONES SE GRAFICAN LAS MISMAS PARA SU INTERPRETACIÓN VISUAL.



TESIS CON  
FALLA EN ORIGEN



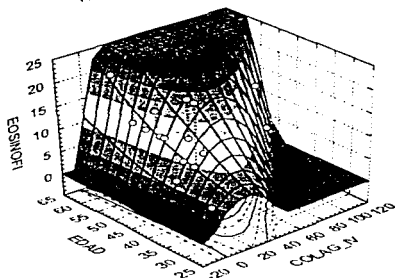
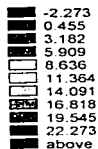
**DONDE EL VALOR DE 100 ES REFERENTE A LA MUJER Y EL VALOR DE 101 ES REFERENTE AL HOMBRE**



**TESIS CON  
 FALLA DE ORIGEN**



Quadratic Surface  
 COLAG\_IV vs EDAD vs EOSINOFI  
 (Casewise deletion of missing data)



LA GRAFICA ANTERIOR ES UNA FORMA EN 3ª DIMENSION QUE REPRESENTA LA RELACION DE EOSINOFILOS, NIVELES DE COLÁGENO IV Y EDAD

LA SIGUIENTE ES UNA TABLA DE CARGA DE FACTORES EN DONDE SE APRECIA LA IMPORTANCIA DENTRO DE LA POBLACIÓN DE CADA UNO DE LOS FACTORES.

COMO FACTOR DE 1er ORDEN TENEMOS LAS VARIABLES DE COLÁGENO III y IV, LO CUAL DEBE SER OBVIO EN VIRTUD DE QUE UNA VARIABLE ES COMPLEMENTO DE LA OTRA.

COMO FACTOR DE 2/o ORDEN TENEMOS LA VARIABLE UNICA DE EOSINOFILOS.

COMO FACTOR DE 3er ORDEN TENEMOS LA VARIABLE DEL TIPO DE ASMA YA SEA EXTRINSECA O INTRINSECA.

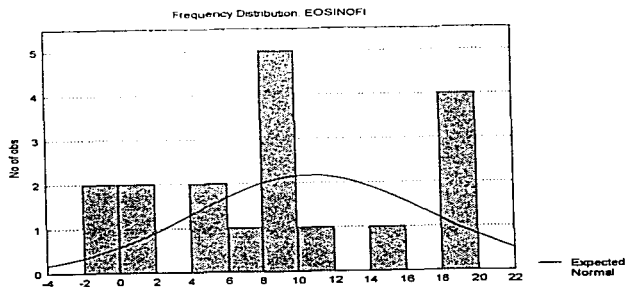
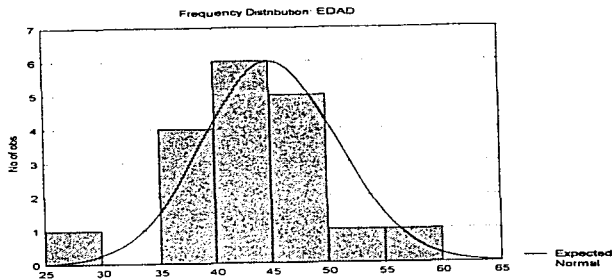
Factor Loadings (Unrotated) (asma.sta)

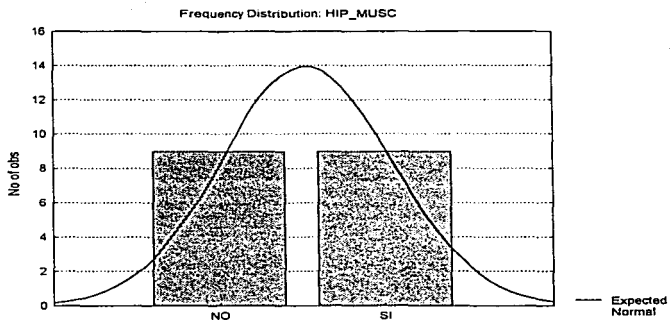
Extraction: Principal components

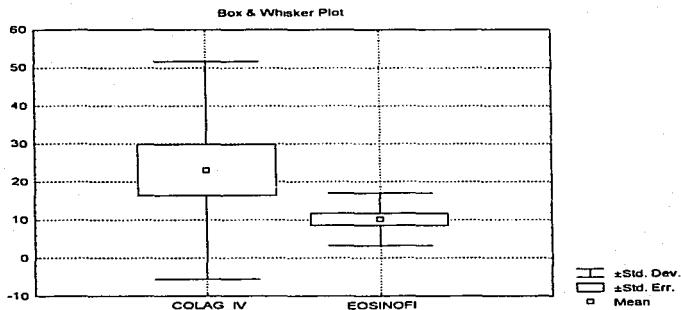
(Marked loadings are > .700000)

	Factor 1	Factor 2	Factor 3
TIP ASMA	.440366	-.039382	.830047
COLAGIII	-.852645	-.393438	.340133
COLAG IV	.852645	.393438	-.340133
IIIIP MUSC	-.246701	.388857	.055214
EOSINOFI	.014270	-.754704	-.522693
EDAD	.533538	-.598670	-.043364
SEXO	-.644728	.352815	-.401283
Expl.Var	2.409333	1.514811	1.359524
Prp.Toil	.344190	.216402	.194218

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN







**RESUMEN DE VARIABLES DEPENDIENTES:  
 LA VARIABLE DEPENDIENTE ES EL TIPO DE ASMA  
 LAS VARIABLES INDEPENDIENTES SON:**

**COLÁGENO TIPO III  
 HIPERTROFIA MUSCULAR  
 EOSINOFILOS  
 EDAD y  
 SEXO**

**Regression Summary for Dependent Variable: VAR1 (asma.sta)**

**R=.684552 R<sup>2</sup>=.468612 Adjusted R<sup>2</sup>=.247200**

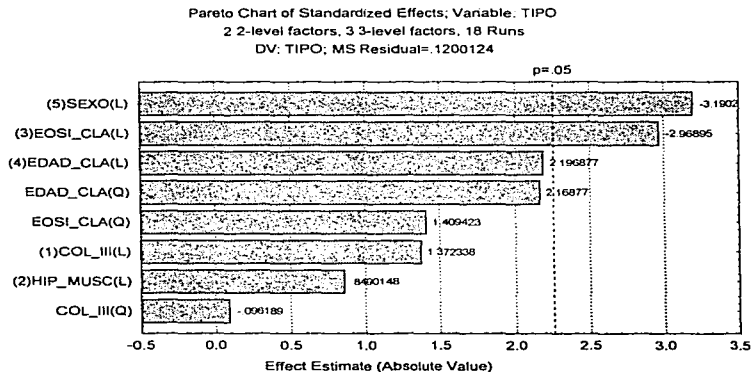
**F(5,12)=2.1165 p<.13336 Std.Error of estimate:.42087**

St. Err.                      St. Err.

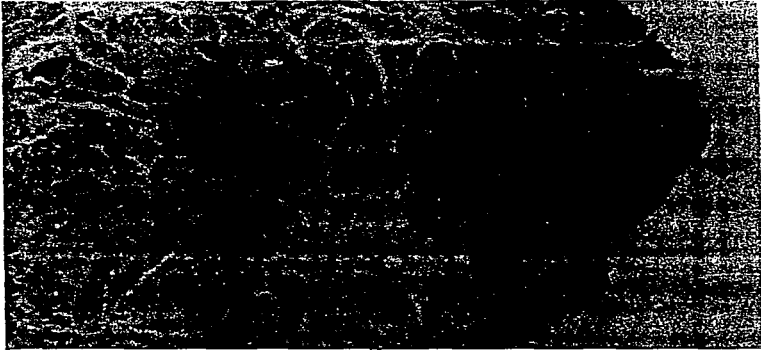
	Beta	of Beta	B	of B	t(12)	p-level
Intercept			139.3845	27.99041	4.97972	.000320
COLAGIII	.149921	.224196	.0025	.00380	.66870	.516343
HIP_MUSC	.089574	.216989	.0845	.20458	.41280	.687031
EOSINOFI	-.507438	.232974	-.0358	.01644	-2.17808	.050065
EDAD	.353854	.243686	.0248	.01709	1.45209	.172117
SEXO	-.483043	.230063	-.4830	.23006	-2.09961	.057584

TESIS CON  
 FALLA DE ORIGEN

LA SIGUIENTE ES UNA GRAFICA PARETO DE LOS EFECTOS ESTIMADOS EN EL TIPO DE ASMA QUE SE PRESENTARON EN 18 CASOS. LA LINEA PUNTEADA  $P=0.05$  ES EL LIMITE DE SIGNIFICANCIA DE LOS EFECTOS, EN ESTE CASO SOLO LOS EFECTOS DE SEXO Y EOSINOFILOS SON LOS MAS SIGNIFICATIVOS, AUN CUANDO LOS OTROS FACTORES PUEDAN DESPRECIARSE, NO SIGNIFICA QUE NO TENGAN PESO.

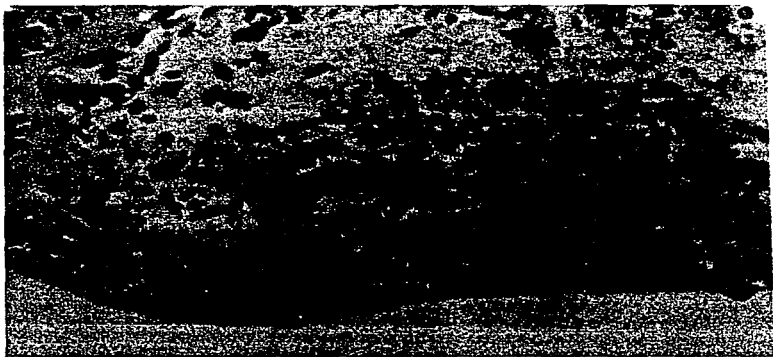


TESIS CON  
 FALLA DE ORIGEN



Estudio histopatológico: Paciente con asma: Relación entre la mucosa submucosa y muscular.

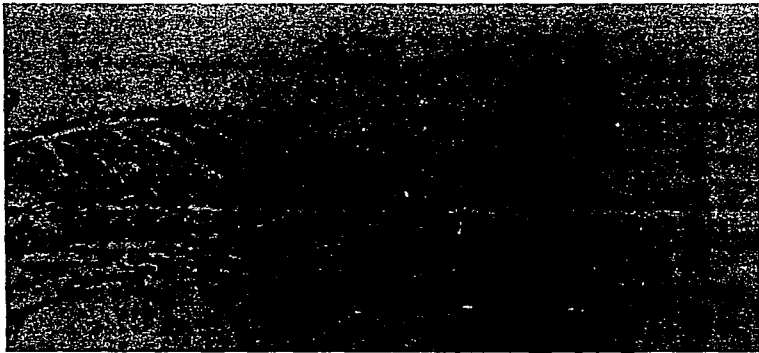
TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



Estudio Histopatológico: tinción hematoxilina-eosina.

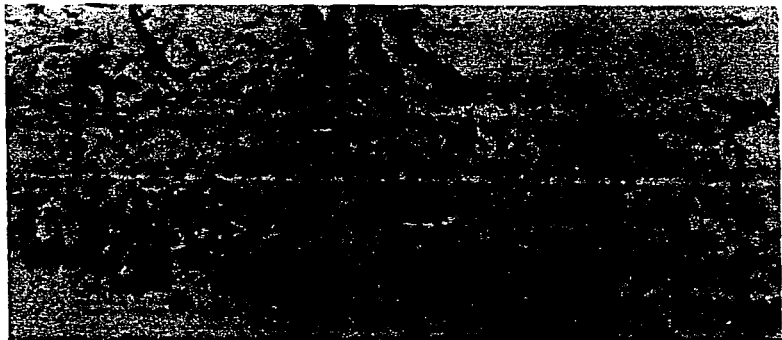
TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN





Estudio histopatológico: Hipertrofia muscular, no se aprecia angiogénesis.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



Estudio Histopatológico: paciente con asma extrínseca: sustitución con colágena tipo III.



Estudio Histopatológico: paciente con asma intrínseca, sustitución de colágena tipo III.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

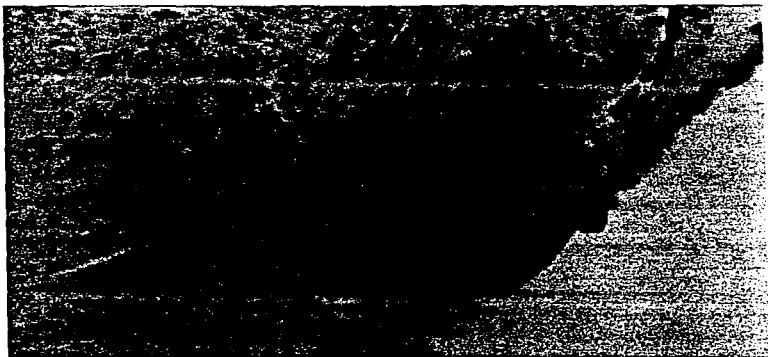


Estudio Histopatológico: paciente con asma extrínseca: sustitución de colágena tipo III en 80% y colágena tipo IV 20%.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



Estudio Histopatológico: Paciente asma intrínseca; 90% colágena tipo III y 10% colágena tipo IV



Estudio histopatológico: Paciente grupo control con aumento de colágena tipo IV intraepitelial.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## DISCUSIÓN

Los cambios estructurales de remodelación reportados en la literatura se correlacionan a los reportados en el presente trabajo de investigación, a diferencia de lo reportado en la literatura, no se apreciaron en los estudios histopatológicos de nuestros pacientes infiltración de macrófagos(21), pero en nuestra experiencia no se hallaron macrófagos pero si linfocitos, hubo correlación con el aumento de fibroblastos que tomaron la forma de miofibroblastos(11), la angiogénesis reportada no fue valorable en nuestro estudio, no hallamos angiogénesis y no se apreció destrucción del tejido(11), se apreció aumento del tejido conectivo(fibrosis) (16,17,21,22).

Se apreció engrosamiento de toda la pared de la vía aérea por incremento del área tisular submucosa, muscular y adventicia: cambios debidos al aumento del depósito de componentes de la matriz extracelular y a la hipertrofia e hiperplasia de la capa muscular en congruencia de los otros autores con nuestros hallazgos(18). La membrana basal reticular subepitelial se reporta 18% mas gruesa en los pacientes con asma, comparada con sujetos control sanos, en nuestros grupos de asma intrínseca y extrínseca se apreció mayor concentración de colágena en la membrana basal reticular subepitelial a expensas de colágena tipo III(25), que en el grupo control de pacientes con otra patología respiratoria diferente a el asma(bronquitis crónica), apreciándose en este último incremento anormal a el 200% de colágena de tipo IV a nivel intersticial.(11)

En nuestros estudios como en lo reportado en la literatura(23), se encontró mayor infiltrado de Eosinófilos en pacientes asmáticos(intrínsecos y extrínsecos) que en el grupo control, se observó en nuestro estudio, que en el grupo control con Bronquitis crónica asociada a otra patología(Tuberculosis pulmonar y neoplasias asociadas)hubo incremento en el número de eosinófilos ignorando la causa.(23).

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## CONCLUSIÓN

Los cambios estructurales en las vías aéreas de pacientes asmáticos ha sido claramente establecida. El proceso de remodelación tiene una profunda influencia en la conducta de las vías aéreas. Nosotros concluimos.

- 1.- se encontró engrosamiento de la membrana sub-epitelial a expensas de la colágena tipo III en un 80% en pacientes con asma extrínseca(n=12) y un 90% del engrosamiento con colágena tipo III en pacientes con asma intrínseca(n=6).
- 2.- la presencia de la colágena tipo IV en un 10 % en asma intrínseca (n=6)vs un 20 % en todos los pacientes con asma extrínseca(n=12)
- 3.- aumento de la colágena intraepitelial demostrada por tinción tricrómica de masson a el doble de los primeros 2(asma intrínseca y extrínseca) en el grupo control(n=11).
- 4.- Presencia de eosinófilos con la tinción de hematoxilina -eosina mas de 20 células por campo(40X) en el grupo de Asma extrínseca (n=3: 25%) y menor de 5 eosinófilos por campo(40x) en el de asma intrínseca(n=6: 100%);
- 5.-en el grupo control se reportan en 3 pacientes(n=27. 3%) con diagnósticos de Bronquitis crónica y cancer broncogénico(n=1),Bronquitis,neumonía y enfisema(n=1),Bronquitis y neumonitis(n=1) mas de 20 eosinofilos por campo(40x).

Se demuestra que la inflamación de la vía aérea y la remodelación son procesos interdependientes que claramente influyen en la evolución clínica a largo plazo en el asma. El entendimiento de estos mecanismos celulares y moleculares en la remodelación de la vía aérea traducirá en el desarrollo de nuevas y mas efectivas estrategias terapéuticas en pacientes con asma Intrínseca y extrínseca.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



## BIBLIOGRAFÍA

- 1.-Stephen I.Rennard,Repair mechanisms in asthma.,J.Allergy Clin. Immunol.1996;98:278-284.
- 2.-James E.,Airway remodeling and persistent airway obstruction in asthma.,J.Allergy Clin.Immunol.1999;104:509-516.
- 3.-Antonio M. Vignola et al.Tissue remodeling as a feature of persistent asthma.,J.Allergy Clin.Immunol.2000;105:1041-1053.
- 4.-Jocelyne Just et al.Clinical significance of bronchoalveolar eosinophils in childhood asthma .J.Allergy Clin.Immunol.2002;110:42-44.
- 5.-Pamela J. Daffem et al. Association of urinary leukotriene E-4 excretion during aspirin challenges with severity of respiratory responses..J.Allergy Clin.Immunol.1999.104.559-564.
- 6.-Daniel L. Hamilos.Immunoinflammatory Upper Airway disease.:Washington University School of Medicine,Division of Allergy/Immunology;1999;3-9.
- 7.-S.T.Holgate.The Epidermal growth factor receptor and its ligand family :their potential role in repair and remodeling in asthma .:Allergy:1999;54:771-783.
- 8.-Lauri A. Laitinen et al.Remodeling of asthmatic airways by glucocorticosteroids .J Allergy Clin Immunol:1996;97:153-158.
- 9.-Ratko Djukanovic.Asthma:A disease of Inflammation and repair.J.Allergy Clin.Immunol.2000;105:S522-526.
- 10.-Elliott Middleton; Alergia, principios y práctica,3ª. Edición: II:1113.
- 11.-Marin J.Tobin:asthma,Airway Biology,and nasal disorders in AJRCCM 2001;Am.J.Respir.Crit Care Med:2002;165:598-618.
- 12.-Roberts,Clive R.et al.Is Asthma a Fibrotic Disease?:Chest:1995;107:111S-117S.
- 13.-Chakir Jamila et al;Lower Airways Remodeling in Nonasthmatic Subjects with Allergic Rhinitis;Lab. Invest;1996;75:735-744.
- 14.-Elias Jack A.,Zhu Zhou,Chupp Geoffrey,Homer Robert J.;Airway remodeling in asthma .J.Clin.Invest;1999;104:1001-1006.
- 15.-Chetta Alfredo et al,Airways Remodeling Is a Distinctive Feature of Asthma and Is Related to Severity of Disease;Chest:1997;111:852-857.
- 16.-Antonio M.Vignola,et al;Airway Remodeling in Asthma;Chest:2003;123:417S-422S.
- 17.-Donna E. Davies et al,Airway remodeling in asthma:New insights;J.Allergy Clin.Immunol;2003;111:215-225.
- 18.-Tomas V.Herrero,Airway remodeling in asthma :extracellular matrix pathophysiology and glycosaminoglycans function;sección de Alergia e Inmunología,Hospital Juan A. Fernández,Buenos aires Argentina;2001;32:1-9.
- 19.-Antonio M.Vignola.Tissue remodeling as a feature of persistent asthma.;J.Allergy Clin.Immunol;2000;105:1041-1053.
- 20.-Stephen T .Holgate et al.Roles of cysteinyl leukotrienes in airway inflammation,smooth muscle function,and remodeling.J.Article:2003;1-18.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

- 21.-Antonio M.Vignola et al;Airway Remodeling in Asthma;Thomas L. Petty 45 th Annual Aspen Lung Conference:Asthma In the New Millenium.Chest:2003:123:1-6.
- 22.-Kawa Amin et al,Inflammation and Structural Changes in the Airways of Patients with Atopic and Nonatopic Asthma;Am.J.Respir.Crit.Care Med.:2000:162:2295-2301.
- 23.-Annika Laitinen et al,Tenascin Is Increased in Airway basement membrane of Asthmatics and Decreased by an Inhaled Steroid;Am.J. Respir.Crit.Care Med.:1997:156:951-958.
- 24.-Naepf Report,Long -term management of asthma in children;effectiveness of inhaled corticosteroids compared to other medications;J.Allergy Clin.Immunol:2002:110:S147-S183.
- 25.-Jamila Chakir,et al;Airway remodeling-associated mediators in moderate to severe asthma;Effect of steroids on TGF-Beta,IL-11,IL-17,and type I and type III collagen expression;J.Allergy Clin.Immunol:2003:111:1293-1298.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN