

11231



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS

Handwritten signature

LINFOCITOSIS EN FIBROSIS PULMONAR IDIOPATICA

T E S I S

PARA OBTENER EL TITULO DE LA:

E S P E C I A L I D A D E N :

N E U M O L O G I A

P R E S E N T A :

DR. ADOLFO QUINTANAR ALTAMIRANO

DIRECTORA DE LA TESIS: ANDREA ESTRADA GARRIDO
INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS

Stamp: INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS, SET. 28 2005, SUBDIRECCION DE ENSEANZA



MEXICO, D. F.

2005

0350910



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.

**Dr. Fernando Cano Valle**  
**Director General**

**Dr. José de Jesús Villalpando Casas**  
**Director del Departamento de Enseñanza**

**Dr. Jorge Salas Hernández**  
**Subdirector Departamento de Enseñanza**

**Dra. Renata Báez Saldaña**  
**Jefa del Departamento de Enseñanza en Postgrado**

**Dra. María Sonia Meza Vargas**  
**Profesor Titular del Curso Neumología**

**Tutor: Dra. Andrea Estrada Garrido**  
**Medico Neumólogo Adscrita al Servicio Clínico 1**

**Co-Tutor: Dr. José Guillermo Carrillo Rodríguez**  
**Jefe del Servicio Clínico 1**

## **Linfocitosis en Fibrosis Pulmonar Idiopática**

### **Agradecimientos**

A la vida, por permitirme llegar hasta aquí.

A mis padres, como ellos nadie.

A mis asesores de tesis Dra. Andrea Estrada Garrido y al Dr. José Guillermo Carrillo Rodríguez.

A la mujer, amiga, compañera, Aurea.

A mis compañeros residentes del INER, con especial cariño y respeto Jorge Luís Ruiz y Joaquín Eraña, por brindarme su amistad.

A todos aquellos que aportaron su granito de arena para mi formación, muchas gracias!

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.

NOMBRE: María Guadalupe

FECHA: 24-09-05

FIRMA: [Firma]

## **Índice general**

Resumen.....	5
Abreviaturas y palabras clave.....	7
Introducción.....	8
Planteamiento del problema.....	18
Hipótesis.....	19
Objetivo.....	20
Justificación.....	21
Material y métodos.....	22
Resultados.....	25
Discusión.....	29
Conclusión.....	32
Bibliografía.....	33

## Resumen

La Fibrosis Pulmonar Idiopática (FPI) es una enfermedad intersticial del parénquima pulmonar con características clínico patológicas bien definidas. El estándar de oro es la biopsia pulmonar a cielo abierto, más podemos hacer uso de el LBA y los criterios de la ATS/ERS 2000 para hacer el diagnóstico cuando la biopsia no es posible. Según el consenso ATS/ERS el LBA no es superior a la biopsia pulmonar para el diagnóstico, pero en conjunto con la TCAR han mostrado su utilidad cuando la biopsia no es posible, su utilidad radica en la capacidad de excluir otras enfermedades y seleccionar a los pacientes que se les realizará biopsia pulmonar y en ciertas ocasiones a diferenciar entre cada una de las variantes. La celularidad del LBA de pacientes con FPI predominan los macrófagos. La linfocitosis hace pensar en otras enfermedades intersticiales alejándonos del diagnóstico de FPI. El objetivo del presente estudio es determinar la existencia de pacientes con FPI y linfocitosis en el LBA, diferenciando las características de sobrevida entre ellos en relación a los grupos promedio.

**Objetivo:** Determinar la prevalencia de linfocitosis en el LBA de pacientes con FPI y valorar la sobrevida.

**Material y métodos.** Estudio de cohorte retrospectivo en el servicio de enfermedades intersticiales del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER). De 124 pacientes que cuentan con LBA, consenso diagnóstico de FPI y seguimiento por consulta externa, dividiéndolos en 2 grupos, "A" linfocitos <40% y "B" >40% respectivamente. Se realizó el análisis estadístico con el paquete estadístico SPSS 10.0. Posterior a la distribución de variables, se efectuó la comparación de ambos grupos con  $X^2$  aceptando un error alfa de 5% y significancia estadística  $p < 0.05$ . El análisis de mortalidad se realizó con la curva de sobrevida Kaplan Meyer.

**Resultados** Se recopilaron 124 pacientes con consenso diagnóstico de FPI, 89 hombres (71.77%) y 35 mujeres (28.2%). El grupo general edad  $63.52 \pm 8.41$  años, evolución  $25.56 \pm 23.54$  meses, hipocratismo 79.8%, fisiología respiratoria FVC  $62.02 \pm 18.99\%$ , FEV1  $69.94 \pm 18.82\%$ , PaO2  $50.20 \pm 9.14$ , saturación en reposo  $84.71 \pm 0.84\%$  y al ejercicio  $73 \pm 0.78$  y DLCO  $57.48 \pm 3.41$ . El LBA mostró: Macrófagos  $77.04 \pm 1.51$ , Linfocitos  $18.25 \pm 1.43$ , Neutrófilos  $2.67 \pm 0.42$ , Eosinófilos  $1.99 \pm 0.24$ .

Al dividir a los pacientes en 2 grupos, "A" linfocitos inferiores 40% n=113 (91.12%) y "B" superiores 40% n=11, (8.87%). No hubo diferencia en edad, predominó el género masculino en el grupo "A" (74.33%) y del femenino en el "B" (54.54), aunque sin significancia estadística. El tiempo de evolución, tabaquismo, e hipocratismo predominaron en el grupo A aunque no de manera significativa, biopsia 41.59 para el grupo A y 45.45% para el B. Del grupo A biopsiados, 8 (17%) corresponden al género femenino, 39 al masculino (83%). En contraste con los pacientes del grupo B en el cual 2 fueron mujeres (40%) y 3 hombres (60%). Los parámetros de fisiología respiratoria impresionan con mayor deterioro para el grupo B, más al efectuar la comparación estadística no se encontró diferencia. Al realizar la curva de sobrevida Kaplan Meyer no se aprecian diferencias significativas entre ambos grupos.

**Conclusión.** La FPI es una enfermedad que se ha relacionado a niveles de linfocitos en LBA menor a 40%, pero existe un grupo de pacientes con consenso diagnóstico de FPI que cursa con niveles de linfocitos en el LBA mayor a 40%, estadísticamente no tiene comportamiento distinto al resto del grupo de estudio, se comportan igual y su mortalidad es similar. Dicho segmento de pacientes puede condicionar inconsistencias diagnósticas en caso de que no se cuente con biopsia pulmonar, por lo que se sugiere que al detectar a estos pacientes se envíe a un servicio que cuente con los recursos suficientes disponibles.

## **Abreviaturas**

- FPI:** Fibrosis Pulmonar Idiopática.
- LBA:** Lavado Bronquio Alveolar.
- TCAR:** Tomografía Computada de Alta Resolución.
- CVF:** Capacidad Vital Forzada.
- CV:** Capacidad Vital.
- VEF1:** Volumen Espiratorio Forzado en el 1er. Segundo.
- DLCO:** Difusión Pulmonar de Monóxido de Carbono.
- AEE:** Alveolitis Alérgica Extrínseca.



## Marco Teórico

El intersticio pulmonar es la estructura que comprende el espacio entre las membranas basales epitelial-endotelial (periférico) y el tejido de sostén (axial) (6, 10, 11, 13, 14, 17,20). Los neumocitos tipo I y II se encuentran apoyados en una membrana basal más o menos continua, antigenicamente similar a la membrana basal glomerular. Más del 50% se encuentra en contraposición íntima a la membrana basal endotelial virtualmente exenta de tejido conectivo, células y núcleos celulares endoteliales, de modo que el espesor de la barrera aérea hematógena se determina por el espesor del neumocito tipo I sumado a la célula endotelial, al fusionarse logran una barrera de tan solo 0.5  $\mu$ ; el restante se encuentra en contacto con las células intersticiales, linfocitulares, linfocitos, mastocitos, macrófagos, CD4+, células dendríticas y otros tipos celulares (intersticial contráctil con diferenciación fibroblástica, tejido de sostén de la vía aérea). En su interior se encuentran elementos anatómicos como los linfáticos, estructuras vasculares capilares. En el intersticio alveolar se aprecian 2 componentes por separado, uno con función respiratoria y grosor de 0.4 a 0.5  $\mu$ , y otro con función de sostén en el cual la elastina ocupa un 30% del peso total del pulmón y el colágeno un 15% (tipo I y IV) (15).

Existe un grupo grande y diverso de condiciones patológicas con manifestaciones clínicas, funcionales (restrictivo) y radiográficas de daño parenquimatoso difuso (patrón intersticial bilateral); con un proceso inflamatorio alveolo intersticial y grados variables de fibrosis pulmonar, consecuencia de procesos infecciosos, inmunológicos, ambiental, tóxicos, pero existe un pequeño grupo en el cual estos no se demuestran, por lo que se les ha catalogado como neumopatías intersticiales difusas idiopáticas (13, 14, 17,20). El término enfermedad pulmonar intersticial difusa no describe en su totalidad al componente patológico de fondo, ya que no solo hay afección de las estructuras alveolo intersticiales si no también se afecta la vía aérea menor, vasculatura pulmonar

y en algunas circunstancias la vía aérea mayor con el desarrollo de bronquiectasias. La etiología es variada, de ahí lo cambiante de su clasificación, tan solo en promedio un 35% de todos los casos se puede delimitar etiológicamente, dado el auge de métodos diagnósticos la biopsia pulmonar arroja en la mayoría de los casos datos concluyentes para el diagnóstico e incluso pronósticos <sup>(20)</sup>.

Recientemente se considera a la patología intersticial en 4 grandes grupos <sup>(10, 18, 20)</sup>.

a). Enfermedades pulmonares parenquimatosas difusas de etiología conocida: enfermedad colágeno vascular, polvos inorgánicos (neumoconiosis), inducida por fármacos y radioterapia, polvos orgánicos (AAE), asociada a enfermedades auto inmunes (Enfermedad de Hermansky-Pudlack).

b). Neumonías intersticiales idiopáticas: dentro de la cual se encuentra la FPI, Neumonía intersticial descamativa, Neumonía intersticial aguda, Neumonía intersticial no específica, Bronquiolitis respiratoria asociada a enfermedad intersticial, Neumonía organizada criptogénica y por último a la Neumonía intersticial linfocítica.

c). Enfermedades pulmonares granulomatosas: Sarcoidosis, Tuberculosis, Linfangioleiomiomatosis, Histiocitosis X (Granulomatosis de células de Langerhans, Amiloidosis, etc.).

d). Otras formas de enfermedades pulmonares difusas: Neumonía eosinofílica, Proteinosis alveolar, Microlitiasis alveolar, Eosinofilia pulmonares, otras.

Es difícil determinar la incidencia de estos padecimientos, lo cambiante de su clasificación, la diferencia de los procedimientos diagnósticos de un centro hospitalario a otro, el enfoque a unidades de concentración o los que cuentan con especialistas en el tema y la exclusión por otros centros hospitalarios en los que el diagnóstico no se realiza o en casos peores, en los que el sub registro sigue siendo un problema frecuente, esto entorpece el flujo de información; a pesar de ello, existe un consenso en el cual la fibrosis pulmonar idiopática y la sarcoidosis encabezan la lista de frecuencia, seguidas por la alveolitis alérgica extrínseca, y las asociadas a patología colágeno vascular. En 1994 en un registro de la población de Bernalillo Nuevo México <sup>(22)</sup>, se reportó una

prevalencia de enfermedades intersticiales de 80.9/100,000 <sup>(1)</sup> en hombres y 67.2/100,000 en mujeres. La FPI fue la más frecuentemente diagnosticada con mayor prevalencia en hombres (20.2/100,000) que en mujeres (13.2/100,000). La tasa anual para fibrosis pulmonar idiopática fue 10.7/100,000 para hombres y 7.4/100,000 para mujeres. Los pacientes con FPI generalmente son mayores de 60 años al diagnóstico, no tiene distribución geográfica específica, afectando de igual modo a las poblaciones rural que la urbana. La historia de tabaquismo tiene una fuerte asociación con el riesgo de desarrollar FPI, el campesino, los trabajadores de rancherías, estilistas, trabajadores de corte y pulido de rocas, los trabajadores del metal, todos tienen un riesgo moderado para desarrollar FPI.

Podemos citar que la primer clasificación fue realizada por Liebow y Carrington en 1969, en la que consideraban 5 categorías distintas entre sí (Neumonía intersticial usual, Neumonía intersticial con bronquiolitis obliterante y daño alveolar difuso, Neumonía intersticial descamativa, Neumonía intersticial linfocítica y Neumonía intersticial de células gigantes). La Neumonía de células gigantes posteriormente fue eliminada de la clasificación, ya que es el resultado de exposición a metales pesados. Posteriormente con el advenimiento de la biopsia pulmonar ha sufrido una serie de modificaciones, siendo en orden de frecuencia la Neumonitis intersticial con patrón usual, Neumonía intersticial no específica, Neumonía organizada criptogenica, Bronquiolitis respiratoria asociada a enfermedad intersticial pulmonar, Neumonitis intersticial descamativa, Neumonía intersticial linfoidea y por último la Neumonitis intersticial aguda.

La importancia en la diferenciación entre las neumopatías intersticiales idiopáticas gira en torno a la presentación clínica, progresión de la enfermedad, las implicaciones pronósticas y terapéuticas. De ahí la diferenciación histológica de los patrones que a continuación se enumeran <sup>(15)</sup>.

-Neumonitis con Patrón Usual: Se aprecian áreas heterogéneas tempranas y tardías de fibrosis, con inflamación mínima. Los focos de proliferación fibroblásticos se localizan en la periferia de los focos nuevos y a nivel subpleural, se alternan zonas de panalización con áreas sin compromiso, hay regiones de daño crónico con cicatrización y fibrosis alternándose con focos de proliferación fibroblástica, miofibroblastos y distorsión de la arquitectura. Cuando esto ocurre en ausencia de causa conocida el diagnóstico clínico es fibrosis pulmonar idiopática, si esto ocurre con una causa identificable (colageno vascular, etc.) se cataloga como neumonía intersticial secundaria con patrón usual.

-Neumonitis intersticial no específica: Se observa apariencia uniforme de inflamación intersticial, típicamente linfocitos, raro células plasmáticas. Cuando esto se presenta, la regla es una enfermedad colageno vascular o neumonitis por hipersensibilidad atípica. En neumonía intersticial idiopática con patrón no específico se aprecian 2 componentes adicionales, celular (sin rasgos de fibrosis) y fibrosante (con áreas de fibrosis adicionales a inflamación uniforme), ambas responden de manera inicial a la administración de esteroides, pero la última tiende a desarrollar fibrosis progresiva y muerte.

-Neumonía organizada criptogenica: Descrita inicialmente por Epler (1985), se observan áreas de neumonía organizada en alvéolos y bronquiolos alveolares. Las formas secundarias se asocian a enfermedades colageno vasculares, neumonitis por hipersensibilidad, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad pulmonar eosinofílica, neumonía viral, reacciones a drogas y otros desordenes. Cuando no se identifica la causa desencadenante se cataloga como neumonía criptogenica organizada idiopática.

-Bronquiolitis respiratoria asociada a neumopatía intersticial aguda: Existe un depósito focal de macrófagos bronquio alveolar, usualmente pigmentado y típicamente con cambios mínimos de fibrosis bronquiolo alveolar e inflamación crónica.

-Neumonitis intersticial descamativa: En la cual se aprecia una distribución uniforme de macrófagos distribuidos en el alveolo y estos son no pigmentados, hay fibrosis mínima en el septo alveolar.

-Neumonitis intersticial linfoidea: Con infiltración intersticial difusa de linfocitos T, agrupados en centros de crecimiento germinal. Por lo general se acompañan de disproteinemias (gamapatías mono o policlonales), Sjögren o SIDA. Es raro como fenómeno primario, en este caso se clasifica como neumonitis intersticial linfoidea idiopática.

La FPI, es un término clínico que se correlaciona con el patológico de neumonitis intersticial idiopática con patrón usual, anteriormente catalogada como alveolitis criptogenica fibrosante, comparte algunas de las características clínico radiológicas de la patología intersticial, siendo diferenciada con certeza solo por medio de el estudio histopatológico.

En la clínica, la disnea es el síntoma más constante seguida de la tos. La primera es lentamente progresiva, de esfuerzo y durante un tiempo considerable puede ser el único síntoma, lo que hace que el paciente acuda a consulta en un tiempo no despreciable que puede llegar a meses lo que retrasa el diagnóstico y tratamiento, se asocia a alteraciones radiográficas características, o incluso puede manifestarse sin cambios radiográficos. La tos característica es no productiva, pernicioso, paroxística, refractaria a los antitusígenos comunes, la acropaquia se presenta en un 25 a 50%, se aprecian estertores finos en Velcro al final de la inspiración, predominantemente infraescapulares, en estadios avanzados que acompañan a los datos de dificultad respiratoria y se hacen presentes los datos de disfunción cardiaca derecha o cor pulmonale<sup>(20)</sup>.

Para el diagnóstico la anamnesis e historia clínica se mantiene insustituible a pesar de los adelantos tecnológicos, la FPI suele desarrollarse después de los 50 años de edad. No hay predilección por género. Algunas enfermedades intersticiales tienen un componente hereditario, con un familiar involucrado (fibrosis pulmonar familiar), esclerosis tuberosa, neurofibromatosis, sarcoidosis, LES, etc. El hábito de fumar se ha asociado a neumonía intersticial descamativa, bronquiolitis respiratoria asociada a enfermedad intersticial,

histicitosis X, situación opuesta se observa en sarcoidosis y alveolitis alérgica extrínseca. La ocupación se asocia a neumopatías por hipersensibilidad, neumoconiosis, el uso de fármacos, tiempo y duración, radioterapia, la presencia de enfermedades sistémicas, etc. <sup>(20)</sup>. El diagnóstico de FPI deberá realizarse en base a la fundamentación clínica (historia clínica y exploración física), los parámetros de función respiratoria con carácter restrictivo, la imagen radiográfica, TCAR, el LBA y la biopsia pulmonar a cielo abierto. A partir de ello el panel de expertos de la ATS ha propuesto una serie de criterios en los cuales nos podemos enfocar para el diagnóstico de FPI en ausencia de biopsia pulmonar, esta última es el estándar de oro diagnóstico, pero tiene el inconveniente de no ser disponible en todos los casos por limitantes como falta de personal calificado, recursos económicos o infraestructura. De ahí la ATS/ERS propone los siguientes criterios, haciéndose el diagnóstico con uno de los 4 criterios mayores y 3 de los 4 criterios menores.

#### Criterios mayores

1. Exclusión de otras causas conocidas de neumopatía intersticial (fármacos, tóxicos, exposición ambiental, enfermedad del tejido conectivo).
2. Anormalidades en las pruebas de función respiratoria con patrón restrictivo (reducción de CV, aumento de la relación VEF1/CVF) con deterioro del intercambio gaseoso (Aumento de  $P(A-a)O_2$ , disminución de  $PaO_2$  en reposo o ejercicio, disminución de DLCO).
3. Opacidades bibasales reticulares con imagen en vidrio despulido en TCAR.
4. LBA y biopsia transbronquial que no soporten un diagnóstico alternativo.

#### Criterios menores

1. Edad mayor a 50 años.
2. Inicio insidioso de disnea inexplicable.
3. Duración mayor a 3 meses.
4. Estertores crepitantes inspiratorios bibasales.

La patología intersticial ha tenido una revolución en cuanto a elementos diagnósticos en los últimos 10 años, desde la aparición de la TCAR, capaz de mostrar evidencias tangibles de enfermedades intersticiales específicas, que junto al lavado bronquio alveolar con la diferenciación celular (especialmente linfocitos CD4/8), que por sí misma nos puede mostrar elementos para hacer el diagnóstico diferencial y adicionalmente la biopsia pulmonar han condicionado una revuelta en la clasificación de estos padecimientos.

La radiografía de tórax muestra en un 90% alteraciones radiográficas, el patrón tiene utilidad diagnóstica, su realización seriada nos da pautas para el seguimiento de la enfermedad. Los patrones radiológicos apreciados son: vidrio despulido, micronodular, reticular, reticulonodular y panalización, por lo general con distribución bilateral y disminución del tamaño de los hemitorax inversamente proporcional a los patrones radiológicos antes citados (7, 9, 12).

El pronóstico de los pacientes con FPI por lo general es malo, su sobrevida oscila entre los 2 a 5 años a partir del diagnóstico, se han identificado algunos factores pronósticos de pobre sobrevida:

- 1.- Edad mayor a 50 años.
- 2.- Sexo masculino.
- 3.- Severidad en la presentación de la disnea.
- 4.- Severidad en el deterioro de las pruebas funcionales respiratorias.
- 5.- Mayor fibrosis en la evaluación histológica.
- 6.- Pobre respuesta al tratamiento.

El LBA fue reportado por primera vez en 1927 por Stitt y cols., al efectuar la irrigación con solución salina del árbol bronquial distal como parte de la terapia de la sepsis pulmonar y 4 décadas posteriores para proteinosis alveolar. Se utilizó para estudios animales de patología inmunológica en la década de los 60tas., pero es hasta

después de los 80tas. cuando se inician investigaciones formales, ya que por este medio se obtienen muestras de proteínas y elementos celulares lo que llegó a despertar un entusiasmo que incluso se considero superior a la biopsia pulmonar por los aspectos técnicos, entusiasmo que posteriormente se vería mermado con los reportes publicados en los últimos años <sup>(20)</sup>, quedando solo como alternativa para el diagnóstico diferencial <sup>(1, 2, 3, 4, 5)</sup>. En 1974 Reynolds utilizo el LBA para evaluar el grado de inflamación del parénquima pulmonar, en 1984 Strover lo utiliza como parte del protocolo de enfermedades oportunistas, retomado en 1987 para toma de cultivos con fines diagnósticos <sup>(1)</sup>.

El LBA es un método con alto grado de seguridad y generalmente bien tolerado por el paciente, adicionado a biopsia transbronquial incrementa su sensibilidad más no es superior a la biopsia pulmonar, en conjunto con la TCAR puede ser de utilidad cuando la biopsia pulmonar no es posible. Antes de realizar la FBC y LBA es importante un examen físico cuidadoso, historia clínica, laboratorios (coagulación, plaquetas, función respiratoria), información plena al paciente y familiar (consentimiento informado). Se puede realizar con sedación conciente o aplicación local de xilocaina. Durante el procedimiento se debe monitorizar frecuencia cardiaca y pulsoximetría. Puede ocurrir fiebre, sibilancias y malestar algunas horas posteriores a la Broncoscopia. La instilación de solución salina a 37°C ayuda a disminuir la tos <sup>(4)</sup>, según los lineamientos publicados por la ERS (European Respiratory Society) <sup>(20)</sup>, recomiendan centralizar el laboratorio para el análisis de las muestras y reducir su variabilidad, efectuar el lavado en lóbulo medio y/o lingula ya que por su anatomía permiten el adecuado paso del broncoscopio y facilitan la recolección de la muestra, aunque también se puede hacer uso de la TCAR para determinar el sitio ideal a lavar en casos seleccionados <sup>(1)</sup>. Existen factores técnicos que afectan la celularidad del LBA como colapso de la vía aérea (obstrucción), cantidad de solución salina instilada (dilución) y la posición del paciente <sup>(1)</sup>. Por lo general se instila de 100 a 250 cc de solución salina, de la cual se debe recabar como mínimo un 60%, existe el consenso de que a mayor proceso obstructivo menor será la recuperación de líquido administrado <sup>(1)</sup>. La subsecuencia de las muestras modifican las determinaciones celulares; por ejemplo, la



primera muestra recogida representa las características de la vía aérea proximal, algunos investigadores recomiendan desecharla, apartado especial lo representa el moco, ya que las células obtenidas tienden a adherirse, por lo que se utiliza ditiotreitól (esputolisinas) para dispersar el moco. Idealmente la muestra de LBA se deberá analizar con rapidez, en caso de requerir muestras para un estudio posterior se deberá mantener a 4°C no más de 24 hrs con pequeños cambios en el conteo celular y en la diferencial <sup>(4)</sup>.

Según el consenso ATS/ERS <sup>(20)</sup>, el LBA no es indispensable para el diagnóstico de FPI, su utilidad radica en la capacidad de excluir otras entidades como neoplásia o infección <sup>(2)</sup> y nos ayuda a seleccionar a los pacientes a los que se realizará biopsia pulmonar a cielo abierto y en ciertas ocasiones a discernir entre cada una de las variantes de FPI.

La celularidad en el paciente normal no fumador se estima de la siguiente forma <sup>(4)</sup>.

- Macrófagos 80- 85%.
- Linfocitos 15%.
- Granulocitos 3%.
- Eosinófilos 0.5%.
- Mastocitos 0.5%.

La modificación de estos parámetros nos orienta hacia entidades específicas. La elevación de neutrófilos en LBA nos obliga a hacer una serie de discernimientos ( Infección, ARDS, neumonitis intersticial aguda, neumonía criptogénica organizada, neumonitis desquamativa, FPI, enfermedades reumatológicas pulmonares, drogas, neumonitis por hipersensibilidad, sarcoidosis), eosinófilos (Eosinofilia pulmonar, fármacos, Churg Strauss, síndromes hiper eosinófilicos, eosinofilia tropical, FPI, enfermedades reumatológicas), linfocitos ( Sarcoidosis, neumonitis por hipersensibilidad, fármacos, neumonitis por radiación, uso crónico de berilio, enfermedad pulmonar reumatológica, enfermedad inflamatoria intestinal, neumonía criptogénica organizada, neumonía

intersticial inespecífica, infección por micobacterias, neumonía viral, enfermedad pulmonar ocupacional, FPI). En el caso de FPI en el reporte de LBA predominan los macrófagos <sup>(20)</sup>, a diferencia de los pacientes con fibrosis pulmonar secundaria a neumopatías por hipersensibilidad como la alveolitis alérgica extrínseca en los cuales tiende a ser linfocítico (30 a 70%), esto se ha considerado patognomónico de la enfermedad hasta la fecha. Según la ATS/ERS <sup>(20)</sup> el porcentaje de linfocitos para FPI con patrón usual es 15%, niveles superiores nos recomiendan pensar en otras enfermedades intersticiales, pero un LBA con linfocitosis mayor al 40% en un paciente que se perfila como idiopático genera duda diagnóstica, ya que por lo general la linfocitosis es característica de las neumopatías por hipersensibilidad y viceversa, el encontrar linfocitos menores al 40% en individuos con perfil diagnóstico para alveolitis nos invita a reflexionar si estamos en el camino correcto.

### **Planteamiento del problema**

¿Existen pacientes con FPI y linfocitosis en LBA?

¿La presencia de linfocitosis tiene relación con su sobrevida?

## Hipótesis

### a).- Nula

No existen pacientes con FPI y linfocitosis en LBA.

Se relacionan a mayor sobrevida.

### b).- Alterna

Existen pacientes con FPI y linfocitosis en LBA.

No se relacionan a mayor sobrevida.

**Objetivo.**

General

Determinar la prevalencia de linfocitosis en el LBA de pacientes con FPI. y valorar la sobrevida.

## **Justificación.**

La FPI es y ha sido una enfermedad progresiva con mortalidad elevada (más del 50% a los 3 años de diagnóstico) <sup>(20)</sup>, la cual requiere atención médica y protocolización para su diagnóstico y manejo. La determinación de parámetros de sobrevida, estadificación, estratificación y diferenciación de estos pacientes de las demás enfermedades intersticiales tiene una importancia crucial, dado que el pronóstico es distinto entre cada una de ellas.

Clásicamente se ha manejado que las características del LBA tienden a ser macrofágico de tal modo encontrar tendencias linfocíticas nos hace dudar en el diagnóstico de FPI, no existen reportes que delimiten el límite de corte para precisar el conteo de linfocitos de mayor aproximación diagnóstica, describiéndose un 15% como criterio según la ATS/ERS <sup>(20)</sup>, sin embargo en nuestra población de FPI encontramos un grupo que excede este límite y de acuerdo a consenso se diagnostica como idiopático, por lo que conocer la prevalencia de aquellos pacientes que están en límites altos mayores al 40% es de gran interés y motivo de este trabajo.

## Material y métodos.

### Estructura del Estudio:

Se realizó un estudio de cohorte retrospectivo en el servicio clínico de enfermedades intersticiales del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER).

De una cohorte de pacientes con diagnóstico definitivo por consenso de FPI y seguimiento por médicos del servicio a través de la consulta externa, se seleccionaron a pacientes que contasen con expediente clínico - radiológico completo desde 2001 y seguimiento hasta el fallecimiento o su última consulta en el 2005.

### Criterios de Inclusión:

1. Pacientes con diagnóstico definitivo por consenso de FPI en la clínica de fibrosis pulmonar del INER de acuerdo a los criterios diagnósticos de la American Toracic Society (ATS) del 2001 <sup>(20)</sup>.
2. Tengan seguimiento en la consulta externa.
3. Contar en el expediente clínico y radiológico completo.
4. Contar con lavado bronquiolo alveolar, recuento celular y diferencial.

### Criterios de Exclusión:

1. Que cursen con otro tipo de fibrosis pulmonar o se tenga duda en el diagnóstico definitivo.
2. Pacientes que a pesar del diagnóstico de FPI no cuenten con expediente clínico completo.
3. Evidencia de cualquier patología como causa secundaria de fibrosis pulmonar.
4. Se desconociese su estado para el 2005.

Se dividieron a los pacientes con linfocitos de LBA en 2 grupos, uno de ellos denominado grupo A que engloba a los pacientes con niveles de linfocitos en LBA menores a 40% y como grupo B a los pacientes en los

cuales se observó linfocitos superiores a 40%. Se toma este punto de corte ya que se ha observado en los pacientes con alveolitis alérgica extrínseca (30-70%) niveles superiores, hacen considerar otras etiologías en ausencia de biopsia. No hay reportes en la literatura que proporcionen un punto de corte de la cual se pudiese partir.

La información se recopiló en una base de datos, se les dio seguimiento hasta su muerte o al momento actual (enero 2005). Se recabaron datos como: edad, género, función pulmonar. La interpretación radiológica la realizó un solo neumólogo con mas de 10 años de experiencia en la práctica de la neumología y certificado por el Consejo Mexicano de Neumología y Cirugía de Tórax.

La interpretación histopatológica de la biopsia pulmonar y el lavado bronquiolo alveolar la realizó el grupo de patología del servicio de investigación en fibrosis pulmonar de este INER.

El diagnóstico de FPI la realizó el grupo médico del servicio clínico 1 en investigación en fibrosis pulmonar en base a los datos clínicos, radiográficos, histopatológicos llegando a un consenso diagnóstico de acuerdo a los criterios de la ATS 2001 <sup>(20)</sup>.

### **Estadística:**

Los datos clínicos, radiológicos e histopatológicos se recabaron del expediente clínico, se concentraron en una hoja de cálculo y en una matriz del paquete estadístico SPSS versión 10.0. Se analizaron los datos sobre la base del tipo y distribución de las variables; para las variables categóricas y ordinales se utilizaron frecuencias relativas, para las variables numéricas continuas o discretas se utilizó promedio aritmético, medidas de tendencia central y desviación estándar cuando la variable adopte una distribución Gaussiana y de dispersión cuando la variable adopte una distribución no paramétrica ; se efectuara el análisis tanto para el grupo total y estratos, comparación de las variables con  $X^2$ , el punto de cohorte se realizó en base a lo reportado para la alveolitis alérgica extrínseca (40%), dividiendo a los pacientes en 2 grupos (menos del 40% y más del 40%) se efectuó la comparación de ambos grupos con análisis comparativo para variables como tabaquismo, edad, pruebas de función respiratoria, se aceptará alfa de 0.05 para considerarse estadísticamente significativa, así como  $p \leq 0.05$ .



#### Aspectos de Etica.

Por la naturaleza del estudio el cual es de carácter retrospectivo, no ofreció mayores dificultades éticas, ya que se efectuó la revisión del expediente clínico, lo cual no somete a un riesgo real para el paciente al recabar la información, el manejo de la base de datos fue de manera confidencial.

#### Consentimiento informado.

La recolección y vaciado de los datos del expediente clínico no requirió de hoja de consentimiento informado. La información obtenida fue para uso académico e investigación, siendo conducido por medio de las normas de la declaración de Helsinski (1964), revisada en Edimburgo Escocia en el 2000 y la Ley General de Salud en México, título Quinto, capítulo único, Artículo 100 y la NOM-168-SSA 1 – 1998 del expediente clínico modificada el 11 de agosto 2003.

## Resultados

Se recopilaron 124 pacientes con consenso diagnóstico de FPI por los integrantes de la clínica de enfermedades intersticiales del INER, de los cuales 89 eran hombres (71.8%) y 35 eran mujeres (28.2%), las características demográficas se detallan en la tabla 1. Para el grupo general se encontró una edad promedio de  $63.52 \pm 8.41$  años con un rango entre 34 a 79 años, tiempo de evolución de los síntomas de  $25.56 \pm 23.54$  meses con rango entre 1 a 120 meses, hipocratismo digital 79.8%, fisiología respiratoria con FVC  $62.02 \pm 18.99\%$ , FEV1  $69.94 \pm 18.82\%$ , presión arterial de oxígeno promedio  $50.20 \pm 9.14$ , saturación promedio en reposo  $84.71 \pm 0.84\%$ , al ejercicio  $73 \pm 0.78$  y DLCO  $57.48 \pm 3.41$ . El LBA mostró los siguientes niveles celulares: Macrófagos  $77.04 \pm 1.51$  (20-100), Linfocitos  $18.25 \pm 1.43$  (0-73), Neutrófilos  $2.67 \pm 0.42$  (0-28), Eosinófilos  $1.99 \pm 0.24$  (0-15). Se efectuó la división de los pacientes en 2 grupos, grupo A niveles de linfocitos en LBA menores a 40%  $n=113$  (91.12%) y el grupo B linfocitos superior a 40%  $n= 11$  (8.87%). Los datos demográficos de estos grupos se describen en la tabla 2. No hubo diferencia en edad, pero se apreció predominio de el género masculino en el grupo A (74.33%) y del femenino para el grupo B (54.54%), aunque sin significancia estadística. El tiempo de evolución, tabaquismo, e hipocratismo predominaron en el grupo A aunque no de manera significativa. Los pacientes a los que se les realizó biopsia pulmonar con fines diagnósticos fue similar entre ambos grupos (41.59 vs. 45.45%). De los pacientes de grupo A biopsiados, 8 (17%) corresponden al género femenino, 39 al masculino (83%). En contraste con los pacientes del grupo B en el cual 2 fueron mujeres (40%), y 3 hombres (60%). Los parámetros de fisiología respiratoria impresionan con mayor deterioro para el grupo B, más al efectuar la comparación estadística no se encontró diferencia. Al efectuar la curva de supervivencia Kaplan Meyer no se aprecian diferencias significativas entre ambos grupos.

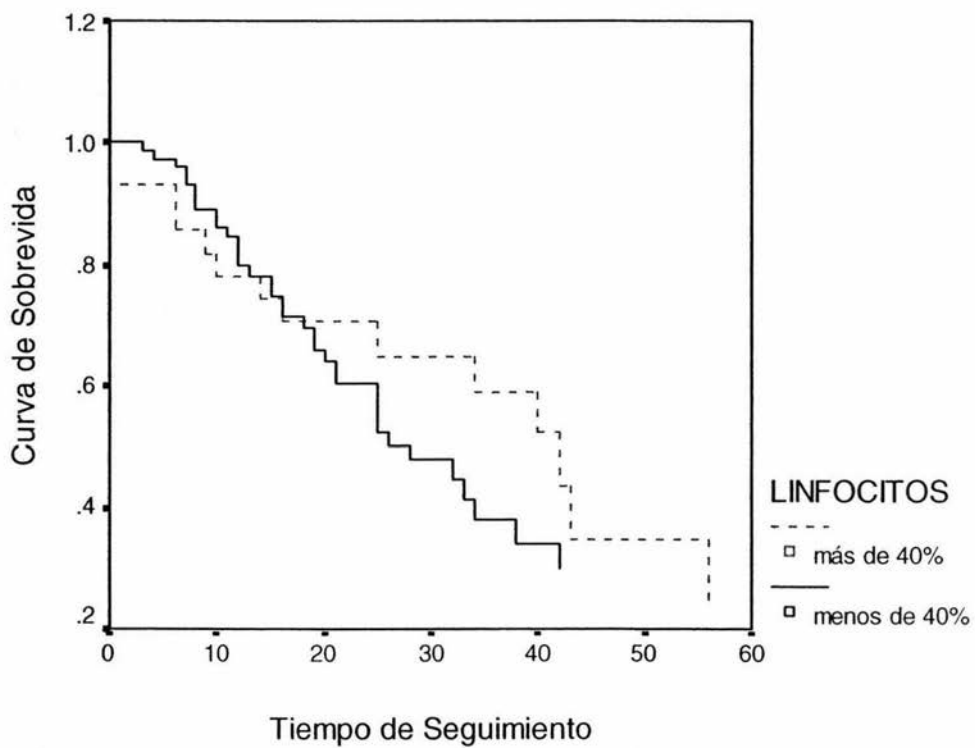
**Tabla 1. Características generales de los pacientes con FPI**

Variable		Media
Genero	M/F	89/35
Edad (años)		63.52 ±8.41 (34-79)
Tiempo de evolución. (Meses)		25.56± 23.54 (1-120)
Hipocratismo (sí/no)		99/25 (79.8/20.2%)
FVC %		62.02±18.99(20-117)
VEF1 %		69.94±18.82 (25-127)
Relación FVC/VEF1%		90.01±0.78 (66-118)
P02		50.20±9.14 (27-72)
Saturación Reposo %		84.71±0.84 (28-96)
Saturación. Ejercicio %		73±0.78 (50-91)
DLCO		57.48±3.41 (30-91)
Celularidad	Macrófagos	74.04±1.51
	Linfocitos	18.25±1.43
	Neutrofilos	2.67±0.42
	Eosinofilos	1.99±0.24

**Tabla 2 características de los grupos de estudio.**

		<b>A</b>	<b>B</b>	<b>Significancia</b>
<b>N</b>		113	11	NS
<b>Edad</b>		63.68±8.01	61.82±12.2	NS
<b>Genero</b>	<b>M/F</b>	84/29	5/6	NS
<b>Tiempo de evolución</b>		27.7 ± 24.31	26±17.66	NS
<b>Tabaquismo</b>		66 (58.40%)	5 (45.45%)	NS
<b>Hipocratismo S/N</b>		91/9	8/3	NS
<b>Biopsia S/N</b>		47/66	5/6	NS
<b>HAP</b>	<b>Sin HTAP</b>	1 (2.2%)	0 (0%)	NS
	<b>Leve</b>	15 (33.33%)	1 (20%)	NS
	<b>Moderada</b>	18 (40%)	3 (60%)	NS
	<b>Severa</b>	11 (24%)	1 (20%)	NS
<b>Fisiología Respiratoria</b>	<b>FVC%</b>	62.94 ± 19.2	52.63 ± 14.2	NS
	<b>P02 mmHg</b>	50.2 ± 9.1	49.8 ± 9.9	NS
	<b>Sat. Reposo</b>	84.9 ± 9.4	80.1 ± 7.6	NS
	<b>Sat. Ejercicio</b>	73.5 ± 7.61	65.22 ± 9.07	NS
<b>Celularidad</b>	<b>Macrofagos</b>	80.68±12.02	39.63±14.38	NS
	<b>Linfocitos</b>	14.43±9.82	57.54±13.35	NS
	<b>Neutrofilos</b>	2.8±4.8	1.27±2.86	NS
	<b>Eosinofilos</b>	2.03±2.73	1.54±2.73	NS

## Sobrevida



### **Discusión:**

La FPI es una entidad que clásicamente se ha asociado a niveles de linfocitos en el LBA menores a 40%, encontrar niveles superiores a este punto de cohorte es indicativo de pensar en otras etiologías. Sin embargo, niveles de linfocitos superiores al 40% no puede ser excluyente de FPI, ya que encontramos un subgrupo de pacientes con linfocitosis que por clínica, radiología y biopsia pulmonar se demostró FPI. Hasta la fecha no hay descripciones en la literatura mundial de los niveles de linfocitos e incluso no hay reportes que superen el 40%, esto puede ser consecuencia de la duda diagnóstica que desencadena encontrar estos niveles y en los casos en los que no se cuenta con biopsia pulmonar a cielo abierto y el diagnóstico depende de los criterios reportados por ATS/ERS <sup>(20)</sup>, condiciona un distractor de peso suficiente para hacer virar la orientación diagnóstica y es posible que estos pacientes se excluyan de los reportes mundiales, quedando un eslabón perdido en el grupo de pacientes con FPI.

Al realizar la comparación entre los grupos se aprecia que existe diferencia, aunque no estadísticamente significativa entre ellos, los niveles de linfocitos se encontraron mayores en la mujer con respecto al hombre. El tiempo de evolución es similar entre ambos apreciando variables fisiológicas con mayor deterioro en los pacientes con linfocitosis. Se encontró una mayor prevalencia de hipocratismo digital respecto a lo reportado por la ATS/ERS <sup>(20)</sup> (25 a 50%), en nuestro caso se apreció un 79.8%, al hacer la división por grupos, se aprecia una mayor prevalencia de hipocratismo en los individuos con menos de 40% de linfocitos (80.5%) en relación al otro grupo (70.5%).

La comparación entre los 2 grupos de estudio al realizar la curva de seguimiento Kaplan Meyer no muestra una diferencia significativa respecto a la sobrevida de ambos grupos, inicialmente impresiona que el

grupo B tiene una mayor supervivencia, más al llegar al punto final, la diferencia entre ambos grupos no se hizo plausible.

De acuerdo a los valores reportados en los individuos sin enfermedad, no fumadores <sup>(4)</sup> la tendencia del LBA en nuestro grupo general de pacientes fue: Macrófagos  $77.04 \pm 1.51$  (20-100), Linfocitos  $18.25 \pm 1.43$  (0-73), Neutrófilos  $2.67 \pm 0.42$  (0-28), Eosinófilos  $1.99 \pm 0.24$  (0-15). Esto en relación a lo reportado en la literatura mundial visto de groso modo no impresiona mayor conflicto, mas al hacer el análisis detallado se topa de frente con este grupo de estudio.

El 8.9% de los individuos con diagnóstico de FPI tienen niveles de linfocitos mayores al 40%, dato de interés, el decir que más del 90% de los pacientes con FPI tienen niveles de linfocitos menores del 40% y encontrar niveles de linfocitos en el LBA mayor al 40% no excluye fibrosis pulmonar idiopática, esto ante las implicaciones terapéuticas y pronósticas que conlleva.

Podemos decir, que existen pacientes en los cuales por consenso diagnóstico son portadores de FPI con niveles de linfocitos superiores al 40%, en nuestro caso, el diagnóstico de FPI se realizó con el estándar de oro en 5 pacientes del grupo B, de los 6 pacientes restantes 2 correspondieron al género masculino y cumplieron con los criterios de ATS/ERS<sup>(20)</sup>, por lo que existe certeza diagnóstica en 7 de los 11 casos, el resto (4 pacientes) fueron mujeres, mayores de 50 años y cumplían los criterios ATS/ERS<sup>(20)</sup>, habiendo elementos suficientes para que el consenso del servicio de investigación en enfermedades intersticiales fuera FPI, luego entonces el 63.6% de los pacientes del grupo B tienen la certeza diagnóstica para afirmar que nuestro grupo de estudio es contundente.

La importancia del grupo de estudio pone de manifiesto que en FPI no todo está escrito al encontrar linfocitosis en ausencia de biopsia pulmonar nos haría pensar una gama de enfermedades pulmonares que cursen con linfocitosis. En nuestra experiencia al revisar la base de datos local no publicada de alveolitis alérgica extrínseca del servicio encontramos que la distribución celular está dentro de los siguientes rangos: Macrófagos  $46.4 \pm 2.27$  (0-96%), Linfocitos  $50.13 \pm 23.30$  (0-98%), Neutrófilos  $1.67 \pm 3.90$  (0-36%), Eosinófilos  $1.37 \pm 2.95$  (0-32%). Al hacer la diferenciación y distribución de manera similar a la realizada en este estudio, con punto de corte 40%, encontramos que el 32.5% de estos pacientes (AAE) tienen niveles de linfocitos en LBA menores al 40%, y que solo el 67.5% presenta niveles de 40% o mayor. Esto crea un grupo intermedio entre las 2 enfermedades, dentro del cual se imbrican los valores, por parte de la FPI cuando son mayores a 40% y la AAE cuando ésta es menor a este rango. Al hacer el cruce de los datos con fines diagnósticos encontramos que el diferenciar a los pacientes con punto de corte del 40% dio como resultado sensibilidad de 91%, pero especificidad 67%, con un valor predictivo positivo de 56% y valor predictivo negativo de 0.5. En los casos en los cuales no es posible realizar biopsia pulmonar trae como consecuencia incertidumbre diagnóstica por lo que recomendamos que los pacientes que están dentro de estos rangos y exista duda en el consenso diagnóstico se procure el envío a una instancia hospitalaria que cuente con los recursos para la biopsia y la correcta interpretación, en contraparte si está dentro de los límites definidos (FPI linfocitos <40%, AAE >40%) existen fundamentos de mayor solidez diagnóstica, para utilizar los criterios recomendados por la ATS/ERS<sup>(20)</sup>.



### **Conclusión.**

La FPI es una enfermedad que clásicamente se ha relacionado a niveles de linfocitos en LBA menores a 40%, pero existe un grupo de pacientes con consenso diagnóstico de FPI que cursa con niveles de linfocitos en el LBA mayores a 40%, estadísticamente no tiene comportamiento distinto al resto del grupo de estudio, se comportan igual y su mortalidad es similar. Dicho segmento de pacientes puede condicionar inconsistencias diagnósticas en caso de que no se cuente con biopsia pulmonar, por lo que se sugiere que al detectar a estos pacientes se envíe a un servicio que cuente con los recursos suficientes y personal calificado.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Robert P, Baughman MD How I do Bronchoalveolar lavage, *J.Bronchol* 2003; 10:309-314.
2. Rottoli P. , Bargagli E., Is bronchioalveolar lavage obsolete in the diagnosis of interstitial lung disease?, *Current Opinion in Pulmonary Medicine* 2003; 9:418-425.
3. Sumako Yoshioka, Hiroshi Mukae et al. High-BAL fluid concentrations of RANTES in nonspecific interstitial pneumonia compared with usual interstitial pneumonia. *Respiratory medicine* 2004; 98:945-951.
4. Keith C, Meyer MD. The role of bronchoalveolar lavage in interstitial lung disease. *Clin Chest Medicine* 25; 637 -639.
5. Ulrich C, Esra U et al. Bronchoalveolar lavage in drug-induced lung disease. *Clin Chest Med* 2004; 25: 25-35.
6. Rodríguez E., López L, Campos S. Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades pulmonares intersticiales difusas. *Neumosur* 2004; 16: 147-154.
7. Alison Wilcox MD. High-resolution CT: wath is good for in pulmonary fibrosis?. *Curren opinion of pulmonary medicine* 2003; 9:431-435.
8. Shelley Shapiro MD. Management of pulmonary hipertensión resulting from interstitial lung disease. *Current opinion pulmonary medicine* 2003; 9:426-430.
9. Tracy L., David A, John D et al. High-resolution computed tomography features of nonspecific interstitial pneumonia and usual interstitial pneumonia. *J. Comput. Assist. Tomogr* 2005;29:339-345.
10. Jeffrey T., Chapman MD., Carol F. Idiopathic interstitial lung disease: A review of recent classifications. *Clin. Pulm. Medicine* 2004; 11:17-24.
11. Thomas J, Gary W. Idiopathic pulmonary fibrosis. *N England J Med* 2001; 345:7, 517-524.

12. Sudhakar P, David G. Imaging of interstitial lung disease. Clin Chest Med 2004; 25:455-465.
13. Meenakshi P, Diethelm et al. Idiopathic interstitial pneumonias: a update. Journal of Thoracic Imaging 2003; 18:1 1-13.
14. SEPAR Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades pulmonares intersticiales difusas. Arch Bronconeumol 2003 39 :12, 580-600.
15. Kevin O, Leslie MD. Patology of interstitial lung disease. Clin Chest Med 2004 25; 657-703.
16. Remzi Bag MD. Respiratory failure in interstitial lung disease. Current opinion pulmonary medicine 2004; 10 : 412-418.
17. Naftali Kaminsky et al. Idiopathic Pulmonary Fibrosis. Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol 2003; 29 s1-105.
18. American Thoracic Society. Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Diagnosis and treatment. International consensus statement. American Journal Respiratory Critical Care Medicine 2000 ; 161 646-664.
19. Anna-Luisse a Katzenstein et al. Usual Interstitial pneumonia. The American Journal of Surgical Pathology. 2002; 26: 12 1567-1577.
20. American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus. Clasification of the Idiopathic Pulmonary Fibrosis: American Journal Respiratory Critical Care Medicine 2002; 165 : 277-304.
21. Günseli Kilinc The role of bronchoalveolar lavage in diffuse parenchymal lung disease. Current Opinion in Pulmonary Medicine 11:417:21 2005.
22. Ganesh R, Jacqueline C. Idiopathic pulmonary fibrosis: Current trends in management. Clin Chest Med 25: 625-36 2004.