

11262  
299



UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DETERMINACION DE INMUNOGLOBULINA A  
SECRETORA, IgG e IgM EN LAVADOS BRONQUIALES  
DE PACIENTES CON NEOPLASIAS PULMONARES  
PRIMARIAS Y METASTASICAS

T E S I S  
Que para obtener el Título de  
MAESTRO EN CIENCIAS MEDICAS  
p r e s e n t a

JOSE LUIS VIRAMONTES MADRID

México, D. F.

1989

FALLA DE ORIGEN



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.

## INDICE

- ANTECEDENTES .....	1
- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....	8
- OBJETIVOS .....	9
- HIPOTESIS .....	10
- MATERIAL Y METODO .....	11
- RESULTADOS .....	16
- DISCUSION Y CONCLUSIONES .....	26
- BIBLIOGRAFIA .....	35

## ANTECEDENTES

A principios de éste siglo el cáncer de pulmón se presentaba como una entidad rara, pero en los últimos 40 años su incidencia se ha incrementado notablemente, llegando a convertirse en un importante problema de salud a nivel mundial.

En la actualidad constituye el carcinoma más frecuente en pacientes del sexo masculino y el tercero en el sexo femenino (1). Se calcula que, dadas sus características de alarmante incremento, para la década siguiente ocupe el primer lugar en ambos sexos.

En el Hospital General de México 90% de los pacientes con cáncer primario de pulmón presentan estadios avanzados del padecimiento al momento de establecer el diagnóstico (2) y en esas circunstancias las posibilidades quirúrgicas son nulas; este porcentaje es similar en todo el mundo, ya que esta neoplasia suele manifestarse clínicamente en etapas tardías; el pronóstico que tienen los pacientes con cáncer broncogénico (CaBr) dependerá de el estadio en el que se encuentren en el momento de establecer el diagnóstico y de la variedad histológica de que se trate ; se calcula que el tiempo de duplicación para el tipo avascular es de 33 días, para el adenocarcinoma de 184 y para el epidermoide de 136 aproximadamente (2); a pesar de lo anterior, en general la sobrevida a 5 años del Ca Br es menor del 10%.

A pesar de que existe un protocolo bien establecido para el diagnóstico de tumores pulmonares primarios y metastásicos,

(tabla I), cualquier método que tienda a incrementar las posibilidades de diagnóstico oportuno y preciso debe ser considerado con particular interés, sobre todo si se toma en cuenta que existen casos en los que el diagnóstico diferencial con tumores metastásicos es difícil de establecer y en los que es fundamental la diferenciación para poder hacer un pronóstico o planear un tratamiento adecuado.

La broncoscopia es un procedimiento que se realiza de manera rutinaria en los casos de CaBr, ya que además de permitir la visión directa de las lesiones endobronquiales, también permite obtener biopsias, lavados y cepillados para su estudio citopatológico (3,4,5,6).

Las proteínas que normalmente se encuentran en las secreciones bronquiales incluyen anticuerpos en cantidades variables y otros componentes, como albúmina, transferrina y alfa 1 anti-tripsina; sus variaciones en los diferentes padecimientos broncopulmonares puede ser una ayuda diagnóstica en algunos casos. En las neoplasias pulmonares el estudio de los componentes bioquímicos de las secreciones bronquiales puede servir de complemento a los datos que proporciona el estudio citopatológico (6).

La inmunoglobulina A secretora ( IgAS ) es un dímero con una glucoproteína llamada componente o pieza secretoria. Los dímeros de IgA se producen en las células plasmáticas submucosas y el componente secretor se sintetiza separadamente en las células epiteliales, donde interviene como molécula aceptora, uniéndose a

los dímeros para ser secretada a la luz epitelial (7,8). (esquema 1).

La IgA es la principal inmunoglobulina en las secreciones externas en comparación con el suero, en donde predomina la de tipo G en una relación aproximada de 4:1. A nivel de vías aéreas superiores la proporción de IgG/IgA generalmente es menor de uno al igual que en todas las secreciones exócrinas (12); a nivel alveolar (vía aérea distal) se observa en cambio una predominancia de la IgG similar a la relación mantenida en el suero; lo anterior es un hecho lógico si se considera que la secreción mucosa bronquial normalmente no llega a el espacio aéreo distal.

Las concentraciones totales de los diferentes componentes bioquímicos en lavados bronquiales o bronquioloalveolares no han sido establecidas con seguridad ya que el "factor dilución" es fundamental en este tipo de muestras. Se reportan cifras de IgG de 40 a 80 mcg/ml y de IgA de 20 a 40 (9), pero la razón o la proporción de inmunoglobulinas sobre un "factor común" (Ig/factor común) son más confiables al tomar en cuenta la dilución de la muestra, que depende de factores externos tales como la cantidad de líquido administrado o la fuerza y constancia de la succión aplicada para su obtención, además de otros factores internos que pueden variar como la cantidad de secreciones presentes en cada caso, adhesividad de el componente mucoso y posibles procesos inflamatorios coincidentes de las vías aéreas (3,5,10,11).

Los investigadores en el área utilizan como "factor común"

a la albúmina (9,11), proteínas totales (13,14), potasio (15,16) e inclusive existen reportes en que no se usa ninguno (17) . La reproducibilidad de cada método es factible y la decisión de utilizar uno u otro depende de la experiencia del laboratorio en donde se realice.

La IgM constituye alrededor del 10% de las inmunoglobulinas en el suero; Puede sintetizarse localmente en los tejidos de secreción externa y, al igual que la IgA, debe unirse al componente secretor antes de poder pasar a la superficie epitelial (12) .

A nivel de secreciones bronquiales las cantidades detectadas son mínimas, y no se ha encontrado elevada en padecimientos específicos.

Aquellos tumores que se desarrollan en áreas donde hay un sistema inmunitario local, como los epitelios gastrointestinal, genitourinario y del árbol respiratorio, generan una respuesta localizada, caracterizada en parte por alteraciones en las cifras de inmunoglobulina A secretora, y que es independiente de la respuesta sistémica.

Algunos autores (15,16,17,18) reportan una elevación de los niveles de IgAS ; este hecho se ha atribuido a que las células neoplásicas estimulan una respuesta inmunitaria local con incremento en el número de células plasmáticas submucosas productoras de inmunoglobulinas, principalmente del tipo A, conservándose también su capacidad de transporte a través del epitelio neoplásico hasta la luz bronquial.

El hecho de que la respuesta inmunitaria local se mencione

como específica hacia las neoplasias epiteliales primarias como el CaBr indica que su estudio puede ser de utilidad como elemento de diagnóstico diferencial con otras neoplasias no originadas en el epitelio bronquial ; existen casos en los que es importante determinar si la neoplasia pulmonar es primaria o una metastasis de un tumor extratorácico, muchas veces difícil de demostrar.

Ante la posibilidad de contar con un elemento más que proporcione mayor seguridad diagnóstica en aquellos casos de neoplasias pulmonares en que los métodos habituales no bastan para llegar al diagnóstico, además de explorar la respuesta inmunitaria en padecimientos bronquiales benignos y malignos, se planteó este trabajo para estudiar la utilidad de los hallazgos mencionados y tratar de emplearlos como ayuda en el diagnóstico diferencial de CaBr y neoplasias metastásicas a pulmón.

Se incluyó también a la IgG e IgM tratando de que la valoración de la respuesta inmunitaria fuera más completa.



**TABLA I**

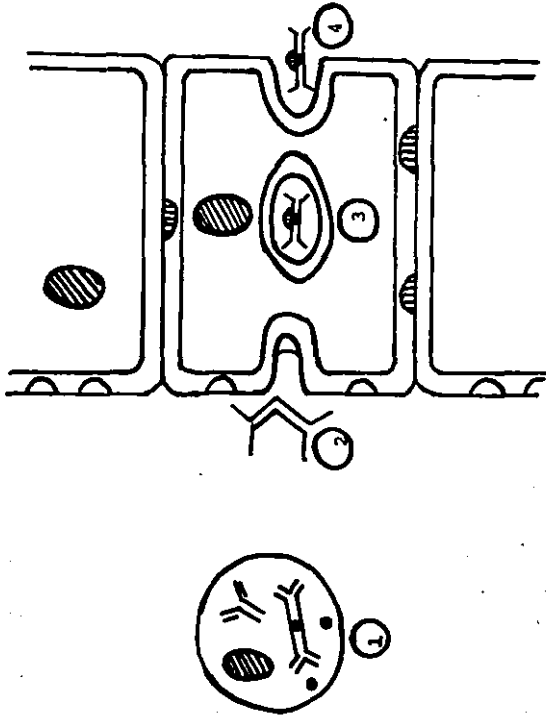
---

**PROTOCOLO DE DIAGNOSTICO PARA TUMORES PULMONARES**

- Antecedentes y exploración física
  - Rayos x
  - Citología de expectoración
  - Fibrobroncoscopia
  - Aspiración transtorácica
  - Toracotomía exploradora
- 

HOSPITAL GENERAL DE MEXICO S.S.

NEUNOLOGIA



ESQUEMA I : MECANISMOS DE TRANSPORTE Y SECRECION DE IgA

- 1) Célula plasmática productora de dímeros de IgA con cadena "J".
- 2) Dímeros de IgA libres en la superficie no luminal del epitelio, próximos al componente secretor.
- 3) Vesícula endocítica con el complejo dimérico (IgA-cadena J-componente secretor).
- 4) Secreción de IgA en la luz epitelial por pinocitosis inversa.

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El cáncer broncogénico se ha convertido en un problema de salud a nivel mundial y el mal pronóstico del mismo en la gran mayoría de los casos debido a lo tardío de su diagnóstico hace que cualquier intento por mejorar las posibilidades diagnósticas en el protocolo establecido para su estudio merezca ser considerado ampliamente.

El hecho de que un tejido neoplásico estimule una respuesta inmunológica local ha sido una inferencia basada en algunos estudios previos y no aclarada satisfactoriamente hasta el momento actual junto con su posible valor como herramienta de diagnóstico en neoplasias broncogénicas.

La pregunta básica es : ¿Son diferentes los niveles de IgAS, IgG e IgM en los lavados bronquiales de pacientes con neoplasias pulmonares primarias de las encontradas en portadores de neoplasias metastásicas a pulmón, sujetos con bronquitis crónica (BC) y personas normales? y de ser así, ¿son útiles para establecer diagnóstico diferencial? ; en caso de detectarse dichas alteraciones, ¿son exclusivamente locales o existe participación sistémica?

## OBJETIVOS

1) Comparar los niveles de inmunoglobulinas ( A secretora, G y M ) en secreciones bronquiales de sujetos con neoplasias pulmonares primarias contra portadores de neoplasias metastásicas a pulmón, sujetos con bronquitis crónica y un grupo testigo sin enfermedad respiratoria.

2) Investigar si en la alteración inmunológica local de las lesiones neoplásicas pulmonares y manifestada por alteraciones en las cifras de IgAS, participan también las inmunoglobulinas G y M.

3) Determinar si la alteración local de inmunoglobulinas en el cáncer broncogénico se relaciona con alteraciones similares a nivel sistémico.

## HIPOTESIS

1) La IgA-S en secreciones bronquiales de pacientes con neoplasias pulmonares primarias está aumentada en comparación con pacientes portadores de metastasis pulmonares y de sujetos con Bronquitis crónica y puede ser de utilidad en el diagnóstico diferencial.

2) La respuesta inmune que se produce en el sitio en donde asienta la neoplasia broncogénica es específicamente local y no se relaciona con alteraciones sistémicas.

## MATERIAL Y METODO

La metodología utilizada sitúa éste trabajo como:

Prospectivo  
Observacional  
Transversal y  
Comparativo.

Sede:

- Unidad de Neumología "Dr Alejandro Celis"  
Hospital General de México SS
- Departamento de Inmunología  
Hospital Infantil de México.

Se formaron 4 grupos:

### I: CANCER PULMONAR PRIMARIO ( n = 19 )

Con diagnóstico confirmado por el servicio de Patología del Hospital General de México SS a través de material obtenido durante la fibrobroncoscopia o por algún otro procedimiento, como citología de expectoración, punción transtorácica o biopsia.

Nueve mujeres y 10 hombres, con promedio de edad de 57 años (rango de 39 a 75); siete (36%) con antecedente tabáquico negativo. El 95% se encontraba en estadio III, clasificación TNM propuesta por la AJC (19), de la siguiente estirpe histológica: 10 Adenocarcinomas, 5 de Células pequeñas, 2 Epidermoides, 1 bronquioloalveolar y 1 indiferenciado.

Se encontró tumor endobronquial visible durante la endoscopia solo en 6 casos (31%).

### II: METASTASIS PULMONARES DE NEOPLASIAS EXTRATORACICAS ( n = 9 )

Con los primarios siguientes comprobados: 2 de mama, un

adenocarcinoma de estomago, 1 cordoma, 1 linfoma, 1 osteosarcoma, 1 seminoma, 1 leiomiomasarcoma gástrico y uno con tumor primario desconocido.

Cuatro mujeres y 5 hombres, con promedio de edad de 55 años (rango de 22 a 87 ) y solo uno con tumor endobronquial visible (primario de estómago).

Tanto este grupo como el anterior no habían recibido previamente quimioterapia ni radioterapia en tórax.

### III: BRONQUITIS CRONICA ( n = 11 )

Todos con criterios diagnósticos para BC propuestos por la ATS (20), provenientes de la consulta externa neumológica y cursando una etapa de estabilización, entendiéndose esta como un periodo en el cual no hay incremento en la sintomatología "habitual" (20) . Seis mujeres y 5 hombres, con promedio de edad de 56 años ( rango de 45 a 71 ). Todos con antecedente tabáquico positivo de más de 10 cigarrillos diarios por más de 10 aós de evolución y voluntarios.

### IV: CONTROLES SIN PATOLOGIA RESPIRATORIA Grupo testigo ( n = 10 )

Sin patologia pulmonar evidente, no fumadores, voluntarios. La muestra bronquial fué colectada también por fibrobroncoscopia realizada previa a una cirugía electiva extratorácica programada que requería anestesia general con intubación orotraqueal (2 bocios, 3 colecistectomías, 2 nefrectomías, 1 gastrectomía, 1 nódulo tiroideo y 1 laparotomía exploradora con apendicectomía). Ocho mujeres y 2 hombres, con promedio de edad de 38 años ( rango

de 24 a 53 ). El lavado bronquial se realizó inmediatamente después de la intubación orotraqueal y antes de la utilización de gases anestésicos, con una duración siempre menor a los dos minutos. Los pacientes fueron valorados en el postoperatorio y no hubo ninguna complicación atribuible al procedimiento endoscópico.

Se utilizó un fibrobroncoscopio Olympus OES-BF-1-T10 y bajo visión directa se colectó la secreción bronquial de cualquiera de los bronquios principales en los casos en los que no había patología localizada (Grupos III y IV) y en el sitio próximo a la lesión en los pacientes con neoplasias.

Se instilaron 20 ml de solución fisiológica aspirando inmediatamente después hasta obtener un mínimo de 2 ml. Como promedio se recobró aproximadamente 30 a 40 % del líquido. La toma de la muestra fué realizada como primera maniobra inmediatamente después de haber introducido el fibrobroncoscopio, con una duración promedio aproximadamente de 60 segundos.



Fueron eliminadas las muestras que contuvieran contaminación hemática visible; bajo este criterio de exclusión fué necesario desechar casi un 30% de muestras de casos de neoplasias broncogénicas que no fueron incluidas en el grupo de 19 casos, ya que el tejido neoplásico tiene como característica ser friable y por lo tanto fácilmente sangrante, aún sin que el endoscopio esté en contacto con la mucosa.

El número de sujetos en éste grupo tuvo que limitarse a los 19 casos mencionados.

El líquido de lavado fué congelado a  $-20^{\circ}\text{C}$  hasta su procesamiento. A todos los pacientes se les tomó también 5 ml de sangre el mismo día del estudio endoscópico y el suero fué almacenado junto con las secreciones.

Todas las muestras fueron procesadas en el mismo período de tiempo. El moco de las muestras bronquiales se evitó utilizando exclusivamente el sobrenadante, luego de centrifugarlas a 2000 rpm por 10 minutos.

Se determinaron Inmunoglobulinas A, G y M por el método de inmunodifusión radial cuantitativa (IDR) utilizando las inmunoplasmas LC-Partigen ( Low Concentration ) de Behring Institute con rango mínimo de detección de 8 mcg/dl (0.8 mcg/ml) para los lavados (tanto para IgA como para IgG) y NOR-Partigen del mismo laboratorio con rangos de detección mínima de 0.42 mg/ml de IgA y 2.50 mg/ml de IgG para los sueros.

En el líquido de lavado para las inmunoglobulinas G y M se utilizaron los testigos comerciales del mismo laboratorio y para la IgA se usó un testigo obtenido a partir de calostro humano (IgA secretora pura 11 S ) obtenida mediante un procedimiento de concentración y purificación ya estandarizado previamente (21).

Se practicó doble aplicación en cada pozo de las inmunoplasmas con un intervalo de media hora entre cada depósito.

Se cuantificaron proteínas totales por el método de Lowry (22) y para tratar de minimizar el factor dilucional el reporte final fué hecho como relación entre inmunoglobulinas sobre proteínas totales (Ig/pt). De cualquier manera, se realizó cuantificación de inmunoglobulinas como concentraciones totales, reportándose también promedio y DS de ellas, además de su comparación estadística entre los cuatro grupos.

Con los sueros se utilizaron los testigos comerciales específicos para cada inmunoglobulina y las proteínas totales se determinaron por el método de Biuret (23). Dentro de los criterios de inclusión establecidos se encontraba el que la proteínas totales a nivel sérico estuvieran por arriba de 5 gr/dl.

Para el análisis estadístico se usaron pruebas de análisis de variancia (ANOVA) de una vía buscando diferencias entre los cuatro grupos y posteriormente prueba U de Mann Whitney para muestras independientes buscando diferencias por parejas.

## R E S U L T A D O S

Las concentraciones totales de las inmunoglobulinas en secreciones bronquiales de cada grupo no mostraron diferencias estadísticamente significativas entre ellos, tanto con IgAS como con IgG (figura 1).

Los promedios y DS fueron los siguientes (mcg/ml) :

	IgAS	IgG
GRUPO I:	29.96 (24.0)	35.56 (34.2)
II:	17.50 (10.6)	9.75 (10.5)
III:	45.90 (42.3)	35.70 (43.6)
IV:	48.60 (43.9)	6.40 (5.96)
ANOVA:	p = 0.35	p = 0.16

Para que el "factor dilución" no fuera un productor de error en nuestras determinaciones de secreciones bronquiales, las muestras se estandarizaron obteniéndose la proporción ( o razón) de inmunoglobulinas/proteínas totales, reportándose éstas en mg por. ml y mostrando una distribución sin diferencias estadísticas demostrables entre los cuatro grupos (figura 2).

Un 30 % de las muestras en el grupo de cáncer estuvo por arriba de 20 mg/ml y tanto el grupo de bronquitis como el de controles también presentaron casos que rebasaron éste valor.

Los promedios y DS de las proteínas totales fueron los siguientes (mg/ml) :

GRUPO I:	12.9	(12.6)
II:	3.24	(2.7)
III:	9.62	(13.3)
IV:	6.67	(7.9)
ANOVA:	p = 0.29	

En las secreciones bronquiales el promedio-DS de la proporción IgA/pt en cada grupo fue de :

GRUPO I:	3.16	(2.5)
II:	2.83	(1.6)
III:	5.92	(6.4)
IV:	10.41	(3.2)

( tabla 2, figura 3 y 5 )

Valorando por parejas los grupos con un método estadístico no paramétrico (Mann-Whitney) se obtuvo significancia estadística solo al comparar el grupo IV (controles sin patología respiratoria) con cualquiera de los otros :

I-IV:	p < 0.001
II-IV y III-IV:	p < 0.05.

Al comparar el grupo de cáncer broncogénico (I) con el II y el III no hubo diferencias significativas.

En forma graficada puede apreciarse la distribución de cada uno de los casos y la relación entre los cuatro grupos (figura 3 y 5 ).

En lavados bronquiales, la relación de IgG/pt en cada grupo fué de (promedio-DS) :

GRUPO I:	3.28	(2.6)
II:	2.13	(1.6)
III:	4.16	(7.0)
IV:	1.5	(1.0)

( tabla 2, figura 4 y 5 )

Con el método de ANOVA de una vía no se encontró ninguna diferencia estadísticamente significativa, confirmándose al valorarlos por parejas con el método de Mann-Whitney. En la figura 5 se aprecia la distribución de cada uno de los casos.

La relación de IgG/IgA en los 4 grupos estuvo dentro de los valores reportados como normales ( 7 ) : I : 1.03, II : 0.75, III : 0.70 y IV : 0.14.

La inmunoglobulina M en las secreciones bronquiales sólo mostró reacción en la inmunoplaaca en menos del 10% del total de las muestras revisadas (en los 4 grupos), por lo que no se realizó trabajo estadístico con esos datos.

Los resultados obtenidos a nivel sérico ( tabla III ) fueron normales, sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas entre los 4 grupos y sin que las concentraciones totales de inmunoglobulinas A o G rebasaran las cifras consideradas como límites de normalidad.

TABLA II

**PORCENTAJE DE INMUNOGLOBULINAS  
SOBRE PROTEINAS TOTALES EN SECRECIONES BRONQUIALES  
PROMEDIO ( $\bar{x}$ ) Y DESVIACION ESTANDAR (DS)**

G R U P O S	n	IgA/pt	IgG/pt	Rel IgG/IgA
I CANCER	19	3.16 ± 2.5	3.28 ± 2.6	1.03
II METASTASIS	9	2.83 ± 1.6	2.13 ± 1.6	0.75
III BRONG. CRONICA	11	5.92 ± 6.4	4.16 ± 7.0	0.70
IV TESTIGO	10	10.41 ± 3.2	1.50 ± 1.0	0.14

IgA/pt: MANN WHITNEY : I-IV p < 0.001  
 II-IV y III-IV p < 0.05  
 I-II, I-III y II-III NS

IgG/pt: NO HAY DIFERENCIAS

TABLA III

**CONCENTRACIONES DE INMUNOGLOBULINAS  
EN SUERO SANGUINEO  
PROMEDIO ( $\bar{x}$ ) Y DESVIACION ESTANDAR (DS)**

GRUPOS	n	[IgA]	[IgG]	[IgM]	P.T. *
I CANCER	19	0.319 ±.12	1.601 ±.53	0.279 ±.09	6.98
II METASTASIS	9	0.341 ±.10	1.673 ±.61	0.244 ±.10	6.52
III BRONC. CRONICA	11	0.289 ±.12	1.437 ±.55	0.264 ±.06	6.91
IV TESTIGO	10	0.274 ±.11	1.459 ±.09	0.329 ±.09	6.76

ANOVA : NO HAY DIFERENCIAS

\* P.T. : Proteínas totales.

VALORES NORMALES (g/dl) : [IgA] = 0.090 - 0.450  
 [IgG] = 0.800 - 1.800  
 [IgM] = 0.056 - 0.352

FIGURA 1

CONCENTRACIONES TOTALES DE IgA SECRETORA (mcg/ml)  
EN SECRECIONES BRONQUIALES

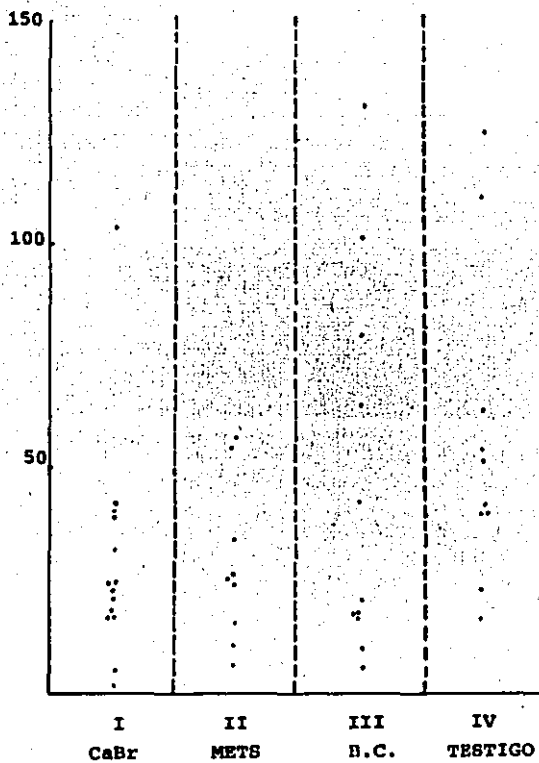




FIGURA 2

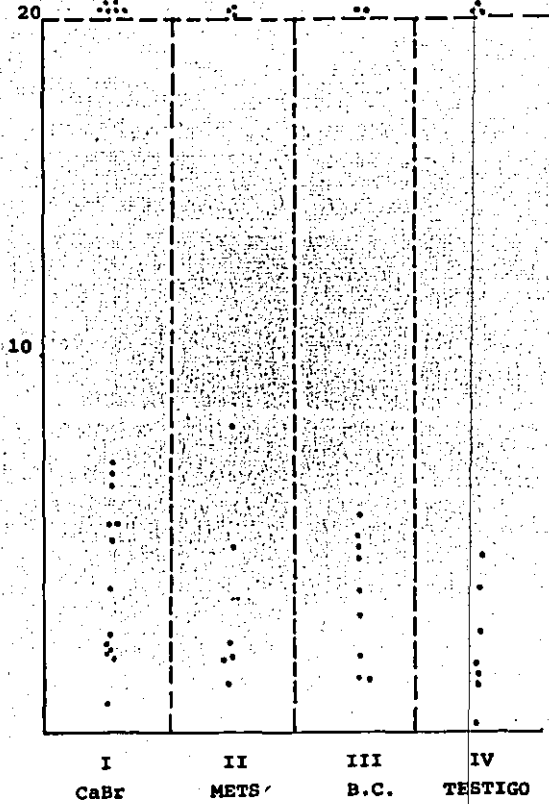
PROTEINAS TOTALES  
EN SECRECIONES BRONQUIALES ( mcg/ml)

FIGURA 3

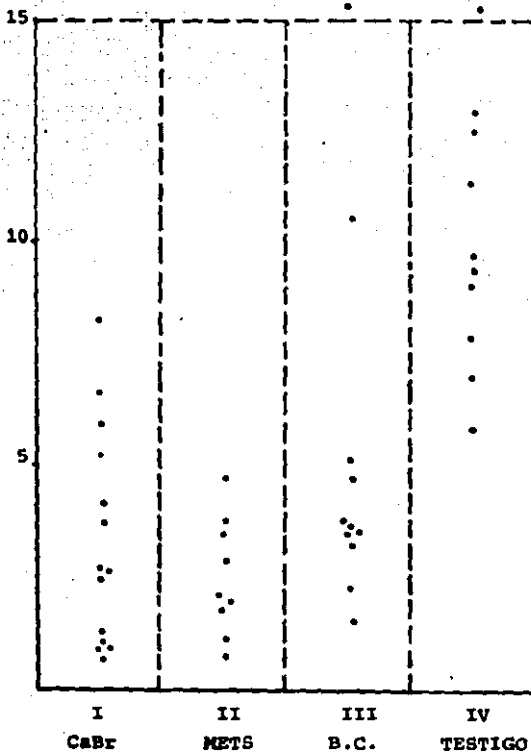
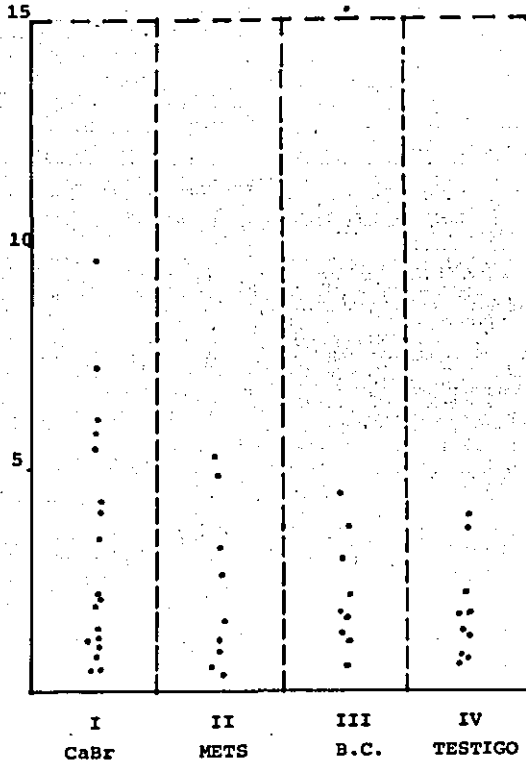
RELACION IgAS/PT  
EN SECRECIONES BRONQUIALES

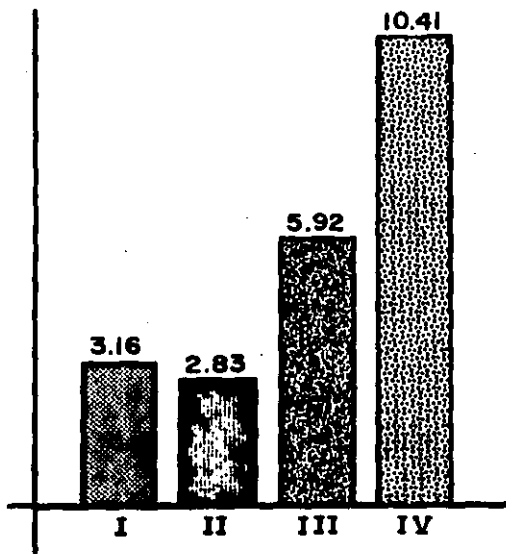
FIGURA 4

RELACION IgG/PT  
EN SECRECIONES BRONQUIALES

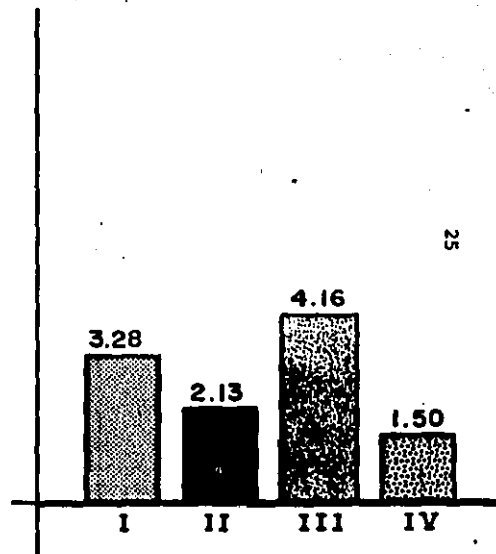


## SECRECIONES BRONQUIALES (PROMEDIOS)

Relación  
IgA/PT



Relación  
IgG/PT



## DISCUSION Y CONCLUSIONES

Los niveles elevados de IgAS en secreciones bronquiales que se mencionan como característicos de los padecimientos neoplásicos epiteliales malignos han sido reportados significativamente mayores comparados con los niveles encontrados en las alteraciones inflamatorias benignas, pero sin que hasta el momento pueda hablarse de un índice diagnóstico de sensibilidad y especificidad. Iglehart ( 17 ) comparó los niveles de inmunoglobulina A secretora en secreciones bronquiales de sujetos con cáncer pulmonar primario contra metastásicos y portadores de padecimientos benignos, incluso menciona un " valor crítico" a utilizar como referencia de 300 mcg/ml como concentración total mediante el método de inmunoensayo cuantitativo (radioinmunoanálisis), por arriba del cual estuvieron el 80% de los sujetos con neoplasias; en los pacientes objeto de nuestro trabajo no hubo ningún valor de inmunoglobulina A secretora en lavados bronquiales superior a 150 mcg/ml ( figura 1 ).

En el estudio mencionado no se tomó en cuenta el "factor de dilución" que es fundamental para poder hacer comparaciones entre las diferentes muestras obtenidas para el análisis bioquímico de su contenido. A éste respecto, Baughman y cols (10) mencionan la dificultad que hasta el momento existe para la estandarización de los lavados bronquiales, ya que por su variabilidad, la expresión de los resultados en términos de "concentración por ml de líquido aspirado", de ninguna manera refleja en forma segura las concentraciones intrapulmonares. Estos autores sugieren el uso

de azul de metileno como un método práctico, pero, aunque no lo mencionan, existe la posibilidad de daño al equipo endoscópico y, por lo tanto, no es reproducible ni de aplicación práctica.

Aunque ningún método es universalmente aceptado, los investigadores en el área han mencionado, en base a su experiencia y accesibilidad, la utilización de potasio, urea, albúmina o proteínas totales como "factor denominador común" (FDC) y los reportes finales de elementos proteicos en lavados bronquiales se hacen como proporción o razón de los mismos sobre el FDC elegido, aunque cualquiera pueda ser criticado (10).

En este trabajo se decidió utilizar proteínas totales y el análisis estadístico de éste FDC encontrados en los lavados bronquiales no mostró diferencias estadísticamente significativas entre los cuatro grupos, lo que da mayor confiabilidad en su uso ( figura 2 ); en 31 % de los casos de cáncer primario de pulmón, los niveles de proteínas totales en lavados rebasó los 20 mg/ml pero lo mismo sucedió en 30% de los pacientes del grupo IV ( testigo ).

Zeromski y cols. (13) analizaron tejido tumoral en 22 pacientes con cáncer broncogénico encontrando por una reacción de inmunofluorescencia indirecta que había una mayor cantidad de plasmocitos específicos de IgA que de otras inmunoglobulinas en las áreas cercanas a la lesión. Mandel y cols. (16) estudiaron los lavados bronquiales de diez pacientes sometidos a anestesia general sin patología pulmonar y otro grupo con trastornos respiratorios benignos; las muestras se obtuvieron por broncos-

copio rígido, se liofilizaron y se analizaron por inmunoelectroforesis cualitativa e IDR cuantitativa intentando estandarizar las concentraciones con reportes de relación inmunoglobulinas / potasio; éstos autores encontraron un aumento significativo de IgG/K e IgA/K en el pulmón afectado comparado con el no afectado en los casos neoplásicos.

Paluch y Ioachim (24) también reportaron niveles elevados de IgG/K e IgA/K en lavados bronquiales de pacientes con cáncer broncogénico escamoso y adenocarcinoma, comparándolos con controles de autopsia. Estas inmunoglobulinas se disociaron de los complejos inmunes y se analizaron por inmunofluorescencia indirecta contra especímenes de cáncer pulmonar humano. Se encontró fluorescencia (+) contra adenocarcinoma y escamoso.

De Lustig y cols (25) y Dvorak y cols (16) también reportan elevación de la IgAS en secreciones bronquiales de pacientes con neoplasias pulmonares primarias ; con toda la evidencia mencionada, la propuesta de este procedimiento como una método de ayuda en el diagnóstico de neoplasias pulmonares primarias parece ser una resultante lógica.

Mandel ( 16 ) encontró además diferencias en la respuesta producida por los diferentes tipos histológicos de CaBr, apreciándose que el tipo avicular no seguía el patrón de elevación de las demás estirpes. Dicha diferencia se atribuyó a el supuesto origen diferente de el tumor de células pequeñas comparado con las otras tres clases de CaBr (adenocarcinoma, escamoso y de células grandes).

Actualmente ya no hay duda de que las cuatro variedades de CaBr son de un mismo origen epitelial (1), además de que los tumores mixtos son frecuentes y en algunas ocasiones el tipo histológico preciso es difícil de establecer, por lo que el trastorno inmunitario puede ser similar en todas las formas del CaBr haciéndose innecesaria una estratificación que los separe; en este trabajo sólo uno de los 19 casos (5%) fué estadificado en etapa quirúrgica (Estadio II), pero no porque así se haya decidido como criterio de inclusión, sino por el hecho desafortunado de que la mayoría de los casos de carcinoma bronco-génico se presentan en etapas avanzadas cuando es poco lo que el médico puede ofrecer.

Otro dato importante en nuestro grupo de neoplasias pulmonares primarias es que más del 50% (10 de 19) fueron de estirpe adenocarcinoma y sólo 2 casos (10%) se clasificaron histológicamente como de tipo epidermoide. Reportes recientes (26,27) hablan de un incremento en la frecuencia de adenocarcinoma, que supera a las dos estirpes consideradas como las principales (células pequeñas y epidermoide).

No se pensó necesario hacer estratificaciones de acuerdo al tipo celular ya que, además de que las muestras serían aún más pequeñas, la alteración inmunológica que se buscaba debería ser la misma en las cuatro estirpes al proceder todos de el epitelio bronquial; de cualquier manera, al tener 10 casos de adenocarcinoma, pudiera existir la posibilidad de que nuestro hallazgo de no elevación de IgAS se debiera a el tipo histológico predominante. Se realizó una comparación estadística entre el grupo de

**ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA**



adenocarcinoma y el resto y no se encontraron diferencias.

El aumento de las concentraciones de inmunoglobulinas en padecimientos inflamatorios de diverso origen se ha reportado menor que en procesos malignos (28,29,30,31) y su determinación en sujetos con bronquitis crónica (BC) y tabaquismo intenso, considerados como un grupo de alto riesgo para el desarrollo de neoplasias pulmonares no ha sido explorado en forma específica.

Herril (32) no reporta diferencias significativas en los niveles de IgA y IgG en lavados bronquiales de fumadores comparados con grupos control, pero en su trabajo no utilizó un FDC para manejar el sesgo de la dilución. En un reporte posterior, el mismo autor (33) compara los niveles de queratina y componente secretor libre (CSL) en dos grupos similares a los que utilizó previamente y uno con cáncer pulmonar primario, encontrando niveles bajos de el CSL en el grupo de fumadores y en el de neoplásicos. Su reporte final en esta ocasión fué hecho como razón de CSL/proteínas totales. Podría existir analogía entre la evidencia obtenida en el estudio anterior y los hallazgos aquí reportados de inmunoglobulina A secretora no elevada en secreciones bronquiales de sujetos con neoplasias pulmonares primarias ya que el componente secretor es la pieza indispensable para que la inmunoglobulina alcance la luz bronquial. Si sus niveles se encuentran disminuidos se podría inferir que es consecuencia de una menor producción por las células epiteliales afectadas; de cualquier manera, estos hechos, como los resultados obtenidos, pueden dar lugar a múltiples y variadas inferencias.

Como se aprecia por los trabajos mencionados previamente, los datos presentados en este estudio muestran resultados diferentes a los encontrados en la literatura.

Con el diseño utilizado no fué posible establecer un incremento en los niveles de inmunoglobulina A secretora en los sujetos portadores de una neoplasia pulmonar primaria y por lo tanto tampoco fué posible establecer índices de sensibilidad y especificidad de dicha determinación en éste padecimiento. La figura 3 nos muestra la distribución de cada una de las muestras estudiadas en los 4 grupos y puede apreciarse que, si se habla de incremento de niveles de inmunoglobulina A secretora independientemente del punto en que se decida fijar el "valor crítico", la sensibilidad y especificidad serían menores de 50%.

La metodología estadística no permite concluir que lo encontrado fué una disminución de dichos niveles en el grupo problema comparativamente con el testigo, ya que la hipótesis fué planteada en forma unidireccional hacia incremento, pero también la apreciación de los datos en la grafica 3 induce a pensar en esta "disminución". Los hechos favorecen la aceptación de la hipótesis de nulidad (de "no diferencias") y la conclusión de que los niveles de inmunoglobulina A secretora que se encontraron NO estaban incrementados.

Los hallazgos del presente estudio sugieren que la lesión tisular neoplásica induce una disminución en la producción y/o transporte de la inmunoglobulina A secretora a nivel local, en donde asienta la alteración de la mucosa, aunque cabe la posi-

bilidad de que el limitado número de pacientes que constituyeron nuestros grupos o la metodología utilizada no hayan sido los necesarios para encontrar consistencia con reportes previos. El hecho de que se pudiera estar incurriendo en un error de tipo beta al no haber realizado un cálculo previo para establecer el adecuado tamaño de la muestra es factible; nuestros resultados podrán ser re-valorados en estudios posteriores. En cuanto a la metodología de laboratorio, si no se decidió seguir en forma estricta lo que alguno de los autores referidos ha hecho, fue porque tampoco en los estudios revisados se utilizó el mismo método inmunológico para la determinación de las inmunoglobulinas.

La posibilidad de que la metodología que se utilizó no haya sido la adecuada para detectar el incremento referido en las publicaciones que sirvieron de base para la realización del estudio permanece sujeta a discusión. Sin embargo, al ser ésta una primera experiencia en este campo, la continuación del trabajo podría proporcionar conclusiones más firmes.

De cualquier manera, es un hecho que en la mayoría de los casos de cáncer broncogénico avanzado existe cierto grado de inmunodepresión (34) que puede manifestarse con títulos bajos de anticuerpos a nivel sérico y, aunque dentro de nuestros criterios de inclusión no se muestreó ningún caso con menos de 5 gr/dl de proteínas sericas totales y a nivel sistémico no detectamos alteraciones, éste factor podría estar influyendo en los resultados a nivel local.

En los grupos de neoplasias metastásicas a pulmón y de sujetos portadores de BC también se encontraron niveles de inmunoglobulina A secretora menores que los del grupo testigo, pero sin que fueran estadísticamente significativos al compararlos con el grupo de neoplasias pulmonares primarias, lo que parece indicar que la alteración no es específica de las neoplasias primarias y por lo tanto carecería de valor en el protocolo de diagnóstico diferencial.

Con lo obtenido puede afirmarse que las alteraciones inmunológicas que conducen a variaciones en los niveles de inmunoglobulinas en secreciones bronquiales son independientes de las variaciones sistémicas, ya que la alteración detectada en secreciones no se presenta a nivel sérico, en donde los niveles de inmunoglobulinas son normales en los diferentes grupos estudiados.

Por todo lo anterior, se puede concluir que no se encontró evidencia que sugiera la presencia de una estimulación inmunológica local en las neoplasias pulmonares primarias que pudiera servir de ayuda para diferenciar estos casos de otros tipos de neoplasias como las metastásicas. En procesos inflamatorios como la bronquitis crónica los niveles de IgAS en secreciones bronquiales no muestran diferencias estadísticamente significativas con las de pacientes con CaBr. Por el contrario, los niveles de IgAS en lavados bronquiales de sujetos normales se encuentran muy por encima de lo observado en los casos problema.

La alteración inmunológica probablemente está en relación

exclusivamente con la IgAS ya que los niveles de IgG e IgM fueron los esperados.

La continuación del trabajo en el area podrá dar una idea de la dimensión exacta de los resultados del presente estudio. Hemos presentado hechos y, las diferentes interpretaciones a los mismos, dependen del enfoque con que estas sean hechas.

Wesselius y cols (14) en un artículo reciente reportan haber encontrado niveles bajos de inmunoglobulina A secretora en las vías aéreas de los pacientes con neoplasias broncogénicas primarias en el pulmón contralateral; no refieren los hallazgos en el lado afectado pero sus datos son consistentes con los del presente trabajo.

## BIBLIOGRAFIA

- 1) Frank, A.  
THE EPIDEMIOLOGY AND ETIOLOGY OF LUNG CANCER.  
Clinics in Chest Medicine 3(2) may (1982).
- 2) Ramirez, E., Navarro, F., Cicero, R.  
EPIDEMIOLOGIA DEL CANCER BRONCOGENICO EN MEXICO.  
Archivo del Hospital General de México, S.Sa., (1987).
- 3) Reynolds, H.  
BRONCHOALVEOLAR LAVAGE.  
Am Rev Res Dis 135: 250-273 (1987).
- 4) Daniele, R.  
BRONCHOALVEOLAR LAVAGE.ROLE IN PATHOGENESIS, DIAGNOSIS AND  
MANEGMENT OF INTERSTITIAL LUNG DISEASE  
Ann Int Med 102: 93-108 (1985).
- 5) Crystal, P.G.  
BRONCHOLAVEOLAR LAVAGE.  
Chest 90: 122-131 (1986).
- 6) Olsen, G.  
BRONCHOALVEOLAR LAVAGE AND THE IMMUNOLOGY OF PRIMARY LUNG  
CANCER.  
Chest 85: 677-683 (1985).
- 7) Tomasi, T.  
SECRETORY IMMUNOGLOBULINS.  
N Eng J Med 287: 500-506 (1972).
- 8) Hestecky, J.  
THE COMMON MUCOSAL IMMUNE SYSTEM AND CURRENT STRATEGIES FOR  
INDUCTION OF IMMUNE RESPONSE IN EXTERNAL SECRETIONS.  
J Clin Immunology 7(4):265-276 (1987).
- 9) Reynolds, H., Newball, H.  
ANALISIS OF PROTEINS AND RESPIRATORY CELLS OBTAINED FROM  
HUMAN LUNG BY BRONCHIAL LAVAGE.  
J Lab Clin Med 84: 559-573 (1974).
- 10) Baughman, R., Bosken, C., Loudon, R.  
QUANTITATION OF BRONCHOALVEOLAR LAVAGE WITH METHYLENE BLUE.  
Am Rev Respir Dis 128: 266-270 (1983)
- 11) Merrill, W., O'Hearn, E., Rankin, J., et al.  
KINETIC ANALYSIS OF RESPIRATORY TRACT PROTEINS RECOVERED  
DURING A SEQUENTIAL LAVAGE PROTOCOL.  
Am Rev Respir Dis 126: 617-620 (1982)

- 12) Fudenberg, G.  
**INMUNOLOGIA CLINICA:**  
 Ed. Manual Moderno, México, pp:575-590 (1981)
- 13) Zeromsky, J., Gorny, M., Wuruk, M., et al.  
**BEHAVIOUR OF LOCAL AND SYSTEMIC IMMUNOGLOBULINS IN PATIENTS WITH LUNG CANCER.**  
 Int Arch appl Imm 49: 548-563 (1975).
- 14) Wwsselius, L., Dark, D., Hanson, F.  
**AIRWAY SECRETORY IMMUNOGLOBULIN A CONCENTRATIONS IN PATIENTS WITH LUNG CANCER.**  
 Chest 95: 1265-1266 (1969).
- 15) Mandel, M., Dvorak, K., Rankin, J.  
**SALIVARY IMMUNOGLOBULINS IN PATIENTS WITH OROPHARYNGEAL AND BRONCHOPULMONARY CARCINOMA.**  
 Cancer 31: 1408-1413 (1973).
- 16) Mandel, M., Dvorak, K., Worman, L., et al.  
**IMMUNOGLOBULINS CONTENT IN THE BRONCHIAL WASHING OF PATIENTS WITH MALIGNANT AND BENIGN LESIONS.**  
 N Eng J Med 295: 694-698 (1976).
- 17) Iglehart, J.D., Warzynski, M., Montelaro, R., et al.  
**FUNCTIONS OF SECRETORY IMMUNE SYSTEM IN BRONCHOGENIC CARCINOMA.**  
 J Thorac Cardiovas Surg 82: 63-69 (1981).
- 18) Dvorak, K., Katz, R.  
**SALIVARY AND BRONCHIAL IMMUNOGLOBULINS IN PATIENTS WITH RESPIRATORY TRACT CARCINOMA.**  
 Laryngoscope 92: 35-37 (1982).
- 19) **TNM CLASIFICACIONES OF MALIGNANT TUMORS : Joint Publications of International Union against cancer and America Joint Comitee on cancer staging. Geneve 1972.**
- 20) Editorial.  
**DEFINITIONS OF EMPHYSEMA, CHRONICAL BRONCHITIS AND ASTHMA.**  
 Ciba Simposium. Thorax 39: 61-85 (1984).
- 21) Torres, N., Acosta, G., Garcia, E.  
**CONCENTRACIONES DE IMMUNOGLOBULINA A SECRETORA EN SALIVA DE NIÑOS SANOS EN LA CIUDAD DE MEXICO.**  
 Rev Cin Invest Med Mex 36: 239-243 (1986).
- 22) Bell, D., Haseman, J., Spock, A. y cols.  
**PLASMA PROTEINS OF THE BRONCHOALVEOLAR SURFACE.**  
 Am Rev Respir Dis 124: 72-73 (1981).
- 23) Burgl, W.  
**UV-PHOTOMETRIC DETERMINATIONS OF TOTAL CEREBRAL SPINAL FLUID PROTEINS WITH A MODIFIED BIURET REAGENT.**  
 Clin Chim Acta 15: 181-184 (1967).

- 24) Paluch, E., Joachim, H.  
REACTIVE ANTIBODIES IN THE BRONCHIAL WASHING OF LUNG CANCER.  
J Cancer 23: 42-46 (1979).
- 25) De Lustig, E.S., Matos, E., Spector, C. SECRETORY IGA IN HUMAN  
NORMAL AND TUMORAL BRONCHIAL MUCOSA IN VITRO.  
Oncology 37:16-19 (1980).
- 26) Novoa, A., Green, L., Beltran, A.  
CANCER BRONCOGENICO EXPERIENCIA DE 12 AÑOS EN EL INC.  
Cancerologia 34: 667-672 (1982).
- 27) Kirsh, M., Tashian, J., Sloan, H.  
CARCINOMA OF THE LUNG IN WOMEN  
Ann Thorac Surg 34: 34-39 (1982).
- 28) Lawrence, C., Michael, R., Russell, R., et al.  
IMMUNOGLOBULIN SECRETING CELLS IN NORMAL HUMAN BRONCHIAL  
LAVAGE FLUIDS.  
J Clin Invest. 68: 632-635 (1976).
- 29) Nijhuis-Heddes, J., Lindeman, J., Otto, A., et al.  
DISTRIBUTION OF IMMUNOGLOBULIN CONTAINING CELLS IN THE  
BRONCHIAL MUCOSA OF PATIENTS WITH CHRONIC RESPIRATORY  
DISEASE.  
Eur J Respir Dis 63: 249-255 (1982).
- 30) Merrill, W., Barwick, K., Madri, J., et al.  
BRONCHIAL LAVAGE PROTEINS AS CORRELATES OF HISTOPATHOLOGIC  
AIRWAY CHANGES IN HEALTHY SMOKERS AND PATIENTS WITH  
PULMONARY CARCINOMA.  
Am Rev Respir Dis 130: 905-909 (1984)
- 31) Warr, G., Russell, M., Sharp, P., et al.  
NORMAL HUMAN BRONCHIAL IMMUNOGLOBULINS AND PROTEINS.  
Am Rev Res Dis 116: 2350 (1977).
- 32) Merrill, W., Naegel, G., Olchowski, J., et al.  
IMMUNOGLOBULIN G SUBCLASS PROTEINS IN HUMAN LUNG LAVAGE OF  
NORMAL SUBJECTS.  
Am Rev Respir Dis 131: 584-587 (1985).
- 33) Merrill, W., Goodenberger, D., Strober, W., et al.  
FREE SECRETORY COMPONENT AND OTHER PROTEINS IN HUMAN LUNG  
LAVAGE.  
Am Rev Res Dis 122: 156-161 (1977).
- 34) Burton, R.  
SMOKING, IMMUNITY AND CANCER.  
Med J Aust 411-412 (1983).