

11231



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO**

FACULTAD DE MEDICINA  
DEPARTAMENTO DE POSTGRADO  
INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS

LA LINFOCITOSIS EN EL LAVADO BRONQUIOALVEOLAR  
COMO PREDICTOR DE LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO  
EN PACIENTES CON NEUMONITIS POR HIPERSENSIBILIDAD.

**T E S I S**  
PARA OBTENER EL TITULO DE:  
**N E U M O L O G I A**  
P R E S E N T A ;  
**DR. VICENTE EDUARDO GAMA HERNANDEZ**

ASESOR: DR. JOSE GUILLERMO CARRILLO RODRIGUEZ

CO-ASESORES: DRA. ANDREA ESTRADA GARRIDO  
DRA. MAYRA EDITH MEJIA AVILA



MEXICO, D. F.

2004



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).

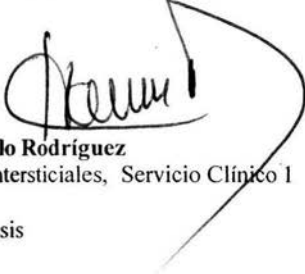
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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

**Dr. Fernando Cano Valle**  
Director General del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias.  
Profesor titular del curso de Neumología

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

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

**Dra. Renata Báez Saldaña**  
Jefe del Departamento de Formación de Recursos en Salud

  
**Dr. Guillermo Carrillo Rodríguez**  
Jefe de Servicio Clínico de Patologías Intersticiales, Servicio Clínico 1  
INER  
Tutor de Tesis

**Dra. Andrea Estrada Garrido**  
Médico Adscrito a Clínica de Patologías Intersticiales Servicio Clínico 1 INER  
Co-Tutor de Tesis

**Dra. Mayra Edith Mejía Ávila**  
Médico Adscrito a Clínica de Patologías Intersticiales Servicio Clínico 1 INER  
Co-Tutor de Tesis

**INER**



INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES  
RESPIRATORIAS  
DIRECCION DE ENSEÑANZA

## **AGRADECIMIENTOS**

**A DIOS, POR PERMITIRME EXISTIR Y LLEGAR A DONDE ESTOY.**

**A MIS PADRES Y HERMANOS, POR SU AMOR, APOYO Y COMPENSIÓN.**

**A GUADALUPE Y LALITO, MIS DOS AMORES, POR TODO.**

**A TODOS LOS QUE HAN CREÍDO EN MI Y ME HAN APOYADO, GRACIAS.**

**A MIS MAESTROS POR LOS CONOCIMIENTOS QUE ME HAN TRANSMITIDO, ESPECIALMENTE AL DR. GUILLERMO CARRILLO, A LA DRA. ANDREA ESTRADA Y A LA DRA. MAYRA MEJIA.**

**A MIS COMPAÑEROS DEL INER QUE ME HAN IMPULSADO Y QUE HAN HECHO LA RESIDENCIA MAS LLEVADERA, SOBRE TODO A JOAQUÍN ERAÑA Y CHRISTIAN SÁNCHEZ**

## RESUMEN (CÓDIGO DE PROYECTO: C26-04)

### LA LINFOCITOSIS EN EL LAVADO BRONQUIOLOALVEOLAR COMO PREDICTOR DE LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO EN PACIENTES CON NEUMONITIS POR HIPERSENSIBILIDAD

La Neumonitis por Hipersensibilidad es una enfermedad intersticial, poco frecuente, de tipo inflamatoria granulomatosa de causa conocida, con una prevalencia entre el 5 y 15% en expuestos a grandes niveles de antígenos. Se ha visto que es influenciada por factores ambientales, condiciones geográficas, costumbres locales y características laborales. En nuestro medio la causa más común es la exposición a palomas o Alveolitis Alérgica Extrínseca (AAE).

El lavado bronquioloalveolar (LBA) se ha considerado de apoyo diagnóstico ya que los pacientes con NH muestran un incremento en la celularidad total, con linfocitosis estimada por arriba del 40% y como pronóstico ya que los pacientes con linfocitosis en el LBA presentan mejor evolución. Sin embargo no se ha precisado si existe un nivel de corte en el porcentaje de linfocitos que pudiera predecir la respuesta terapéutica.

OBJETIVO.- Determinar si el porcentaje de linfocitos, obtenido en el lavado bronquioloalveolar (LBA), puede predecir la evolución post-tratamiento de los pacientes con Neumonitis por Hipersensibilidad (NH).

MÉTODOS.- Se estudiaron dos grupos de pacientes con NH, el primero de 13 pacientes que mejoraron con tratamiento específico y el segundo de 13 pacientes que empeoraron a pesar del tratamiento. Se les realizó LBA a su ingreso y se determinó la celularidad del mismo. Los pacientes fueron seguidos por dos años al cabo de los cuales se clasificaron como: a) mejorados, cuando se observó un incremento igual o mayor al 10 % en la CVF y un aumento mayor al 4 % en la saturación de O<sub>2</sub> o PaO<sub>2</sub> y b) empeorados, cuando presentaron una disminución mayor al 10 % en la CVF y una caída de la saturación de O<sub>2</sub> o la PaO<sub>2</sub> mayor al 4 %.

RESULTADOS.- En su evaluación inicial pre-tratamiento, los grupos no mostraron diferencias significativas en la CVF (56±18 vs 45±13 %), saturación del O<sub>2</sub> (85±8 vs 88±3%), o tiempo de síntomas antes de la primera consulta (8±9 vs 14±10 meses). Todos los pacientes presentaron linfocitosis en el LBA, pero el grupo que mejoró mostró un mayor porcentaje de linfocitos que el grupo que empeoró (79±16 vs 53±15

%;  $p < 0.001$ ). Con un límite de corte en el % de linfocitos, mayor a 68 encontramos que 11 de los 13 pacientes que mejoraron, estuvieron por arriba de este límite. En contraste, en el grupo que empeoró solamente 3 de ellos (3/13) estuvieron por arriba de este límite. En este contexto, un porcentaje de linfocitos mayor al 68 % en el LBA predice que estos pacientes mejorarán con el tratamiento (RR de 0.204 con IC 95 % de 0.05 – 0.72), con una sensibilidad del 84% y especificidad del 76 % (valor predictivo positivo del 84 % y negativo del 76 %).

CONCLUSIONES.- 1.- A dos años de seguimiento, los pacientes que mejoran presentan una linfocitosis significativamente mayor al grupo de pacientes que empeora. 2.- Una linfocitosis mayor del 68 % podría predecir una buena respuesta al tratamiento en los pacientes con NH.

#### PALABRAS CLAVE

Neumonitis por Hipersensibilidad  
Alveolitis Alérgica Extrínseca  
Lavado Bronquioalveolar  
Enfermedad Pulmonar de Criador de Pichón  
Capacidad Vital Forzada  
Linfocitosis

#### ABREVIATURAS

Neumonitis por Hipersensibilidad (NH)  
Alveolitis Alérgica Extrínseca (AAE)  
Lavado Bronquioalveolar (LBA)  
Enfermedad Pulmonar de Criador de Pichón (EPCP)  
Tomografía Computada (TC)  
Tomografía Computada de Alta Resolución (TCAR)  
Capacidad Vital Forzada (CVF)  
Presión Arterial de Oxígeno ( $PaO_2$ )  
Presión Arterial de Bióxido de Carbono ( $PCO_2$ )  
Saturación de Oxígeno en Reposo (Sat  $O_2R$ )  
Saturación de Oxígeno en Ejercicio (Sat  $O_2E$ )

## **CONTENIDO**

### **1.- MARCO TEORICO**

- A. Introducción.
- B. Antecedentes.
- C. Justificación.

### **2.- HIPÓTESIS.**

### **3.- OBJETIVOS.**

- A. Objetivo general.
- B. Objetivo particular.

### **4.- MATERIAL Y METODOS.**

- A. Universo de estudio.
- B. Estructura del estudio.
- C. Criterios de inclusión
- D. Criterios de exclusión.
- E. Métodos
- F. Variables.
- G. Escalas de medición y análisis estadístico.
- H. Lavado bronquioalveolar. Control de calidad del procedimiento

### **5.- CONSIDERACIONES ETICAS.**

### **6.- CALENDARIO Y ACTIVIDADES DEL ALUMNO.**

### **7.- RESULTADOS.**

8.- DISCUSIÓN

9.- CONCLUSIONES.

10.- REFERENCIAS.

11.- HOJA DE CAPTURA DE DATOS.

12.- TABLAS.

13.- FIGURAS



# LA LINFOCITOSIS EN EL LAVADO BRONQUIOALVEOLAR COMO PREDICTOR DE LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO EN PACIENTES CON NEUMONITIS POR HIPERSENSIBILIDAD

## 1.- MARCO TEÓRICO

### A. INTRODUCCIÓN.

Las neumopatías intersticiales difusas comprenden a un grupo heterogéneo de entidades, donde se afecta el espacio intersticial, el espacio alveolar y los bronquiolos<sup>1</sup>. En el huésped inmunocompetente, este grupo heterogéneo de neumopatías intersticiales difusas, tiene un comportamiento clínico, radiológico y funcional similar y todas ellas presentan morfológicamente, grados variables de fibrosis e inflamación<sup>2</sup>.

Las neumopatías intersticiales difusas se clasifican de acuerdo a su evolución clínica<sup>1,3</sup> o a su característica morfológica, esta última, divide al proceso inflamatorio en dos grupos, el primero, como una inflamación no granulomatosa donde se engloban diferentes neumonías intersticiales idiopáticas, como patrones histológicos característicos y modificándose su clasificación en años recientes por Katzenstein<sup>4</sup>, donde el patrón morfológico que presentan y el grado de inflamación y/o fibrosis influyen en el pronóstico y sobrevida del paciente. El segundo tipo, es la inflamación granulomatosa, la cual puede ser de causa conocida o no.

La Neumonitis por Hipersensibilidad (NH) es una enfermedad intersticial, poco frecuente, de tipo inflamatoria granulomatosa de causa conocida, con una prevalencia entre el 5 y 15% en pacientes expuestos<sup>5,6</sup>.

La NH clínicamente se manifiesta de varias formas<sup>7</sup>. La forma aguda, esta representada por el pulmón del granjero y se considera benigna ya que prácticamente no deja limitación funcional. Las formas subagudas y crónicas, tienen una evolución y pronóstico no siempre alentadores, ya que se pueden presentar al momento del diagnóstico con un pulmón terminal, con mortalidad del 29% a 5 años, a pesar de haberse suspendido el contacto con el antígeno causal e instalado tratamiento<sup>8</sup>. La presentación clínica de la entidad estará en relación a la cantidad y tiempo de exposición al antígeno, así como, a la naturaleza del polvo inhalado y respuesta del huésped.

El diagnóstico se basa en la historia exposicional, los hallazgos clínicos, radiológicos y funcionales de enfermedad intersticial, así como, la respuesta clínica al retirar el agente

etiológico. La biopsia pulmonar y el Lavado Bronquioalveolar (LBA), son de utilidad para descartar otras entidades y apoyar el diagnóstico<sup>9</sup>.

En la NH, la celularidad del LBA muestra un incremento en el conteo celular total, los pacientes presentan una linfocitosis con frecuencia por arriba del 50%, la mayoría de estas células corresponden a linfocitos T. En contactos asintomáticos expuestos al antígeno y que no desarrollan enfermedad, la linfocitosis parece ser un fenómeno persistente, por lo que no se sabe si este hallazgo representa a una respuesta inflamatoria apropiada o bien este expresando una NH, subclínica de baja intensidad en individuos "normales" expuestos al antígeno<sup>4,9</sup>. También se describió que los pacientes con linfocitosis presentaban mejor evolución, por lo que la linfocitosis se ha relacionado con buena respuesta al tratamiento<sup>10,11</sup>.

En México, la causa más frecuente de NH es inducida por palomas, tiene una forma de presentación particular, ya que se ha visto que la exposición es de baja intensidad, afecta principalmente a mujeres y tiene una evolución y pronóstico malo. Sansores y Col. describieron en 1990<sup>12</sup> en un grupo de pacientes mexicanos con NH los hallazgos en el LBA, principalmente un porcentaje de linfocitos más bajo que lo descrito internacionalmente, además un mayor aumento de neutrófilos.

## **B. ANTECEDENTES.**

La neumonitis por hipersensibilidad (NH), también conocida como Alveolitis Alérgica Extrínseca, es un síndrome que resulta de la inhalación repetida de Antígenos finamente dispersos en el aire.

Estos antígenos incluyen a una amplia variedad de partículas orgánicas tales como proteínas de mamíferos, aves otros como hongos, bacterias termofílicas, moléculas de agentes químicos volátiles y no volátiles.

Esta enfermedad se caracteriza por infiltración difusa de células predominantemente mononucleares de la vía aérea pequeña y del parénquima pulmonar<sup>13</sup>.

La NH puede ocurrir en distintas formas clínicas y progresar a un daño pulmonar irreversible que depende de múltiples factores incluyendo la duración y la cantidad de exposición a l antígeno, la naturaleza del polvo inhalado y la respuesta del paciente. Existe una amplia gama de posibles antígenos agresores, este desorden puede potencialmente desarrollarse en cualquier trabajo o en ambiente domestico, donde el

crecimiento de bacterias y hongos o donde se tengan mascotas y animales que puedan producir estos.

## PATOGÉNESIS

Los hallazgos durante la fase aguda de AAE claramente sugieren una participación humoral en los mecanismos de daño. Los elementos del Complemento activado y la neutrofilia en LBA son encontrados en pacientes con formas agudas y estos estudios utilizaron pruebas de reto con la inhalación de antígenos<sup>14,15</sup>. Es posible la participación humoral como celular en el desarrollo de la lesión pulmonar, pero en diferentes fases de las formas clínicas.

En las fases iniciales de la AAE (horas después de la inhalación del antígeno) o en las formas agudas intermitentes toma lugar el daño celular mediado por complejos inmunes. En fases más avanzadas de la enfermedad (Aguda progresiva) y en las formas crónicas la respuesta inflamatoria inmune está mediada por células T.

La inflamación ocurre en la presencia de un *factor inductor* (antígeno inhalado) y un *factor promotor* es necesario. Se cree que la AAE se presentará cuando ambos factores *Inductores* y *promotores* converjan<sup>13,16</sup>.

La inflamación se auto-perpetúa y evoluciona a fibrosis cuando existe la presencia de un *factor de progresión*. Acorde con esta teoría se necesita un antígeno causante pero no es suficiente para iniciar el proceso de la enfermedad en la ausencia de un *factor promotor*<sup>17-19</sup>.

Las infecciones virales sobre agregadas son otro factor promotor ambiental. En algunas series se ha documentado el inicio de la forma clínica de AAE en el periodo post parto.

La AAE en sus formas agudas progresivas y crónicas es provocada principalmente por la expansión de diferentes tipos de células citotóxicas representadas principalmente por linfocitos con citotoxicidad reducida, natural Killer y linfocitos Killer activados.

El estudio del metabolismo de la colágena en pacientes con AAE ha mostrado que la progresión hacia fibrosis está acompañada por un incremento en la síntesis de colágena y más importantemente por un decremento significativo en la actividad colagenolítica, que parece estar muy asociado con una producción excesiva de inhibidores de la colágena, todos estos, la secreción anormal de factor de crecimiento de los fibroblastos y el incremento de la síntesis de colágena con la disminución en la degradación de la colágena podrían ser considerados como factores de progresión. La convergencia de

factores inductores con uno o mas factores promotores provoca la propagación de una inflamación pulmonar mediada por células T no controlada, por lo que el balance entre la acción de los factores de progresión o factores de regresión permite el desarrollo de fibrosis o reparación<sup>20-22</sup>.

## ANTIGENOS

Para que se produzca la AAE en un huésped susceptible es esencial la inhalación de partículas lo suficientemente pequeñas y de un diámetro aerodinámico que pueda alcanzar los acinos pulmonares. Partículas menores de 5 micras pueden penetrar hasta el tracto respiratorio distal y depositarse por sedimentación gravitacional. Los antígenos capaces de provocar AAE pueden ser hongos, bacterias, protozoarios, proteínas animales y de insectos además de compuestos químicos de bajo peso molecular. Se acepta que las mayorías de las formas de AAE son provocadas por proteínas aviarias, actinomicetos termofilicos y hongos.

## ACTINOMICETOS TERMOFILICOS

Los actinomicetos termofilicos son bacterias que tienen morfología de hongo y son menores de 1 micra en su tamaño y que son comúnmente encontrados en granos, agua dulce, en el suelo, sistemas de calefacción de aire forzado, humidificadores y sistemas de aire acondicionado. Algunas bacterias son no termofilicas y pueden producir la enfermedad. Por ejemplo el *Bacillus subtilis* que ha sido identificado como un antígeno causante de algunas formas de AAE. Recientemente la enfermedad ha sido detectada en trabajadores de que manufacturan partes auto inmobiliarias, expuestos a fluidos aerolizados metalúrgicos.

En general estos estudios sostienen que la neumonitis por hipersensibilidad en el medio ambiente metalúrgico puede ser comúnmente reconocida, sobre todo si se trabaja con aerosoles a base de agua<sup>23,24</sup>.

## ANTIGENOS AVIARIOS

La forma mas común de AAE relacionada a aves se desarrolla entre los criadores de pichones, pero síntomas muy similares pueden ocurrir posteriores a la exposición a

pericos australianos, cotorros, gallinas, patos, guajolotes y otras formas de aves de tipo doméstico que son criadas en jaulas, tales como canarios y cardenales. Los antígenos aviarios representan una compleja mezcla de proteínas de alto y bajo peso molecular. Los pacientes se sensibilizan a una amplia gamma de estos antígenos. Estos pacientes tienen precipitinas séricas que reaccionan al suero creado de pluma, al huevo blanco y a excretas. Las precipitinas presentan reacción cruzada a distintos antígenos de varias especies de aves.

En un principio se pensaba que la albúmina y la gammaglobulina de las aves era la responsable de los antígenos aviarios. Más recientemente la atención se ha enfocado a la inmunoglobulina A y a sus subfracciones en el componente antigénico de los materiales secretados por pichones. Esto se sugiere por un polvo comúnmente encontrado en el material que recubre las plumas y que está compuesto por partículas de un mm de queratina y recubierto de IgA, que es un potente antígeno. Las aves que vuelan, particularmente los pichones, especialmente las de criaderos, producen este material en grandes cantidades. Esto podría explicar porqué los pichones y los cotorros parecen ser más potentes sensibilizadores que las gallinas y los guajolotes. Además una mucina intestinal encontrada en los pichones está formada por una glucoproteína compleja de alto peso molecular que ha sido descrita como el antígeno principal en el desarrollo de la EPCP. Esta mucina y la IgA son encontradas en las secreciones gastrointestinales de las aves y en el epitelio respiratorio. Si esta mucina antigénica es encontrada en las heces podría también estar presente en las plumas como un resultado de contaminación. Actualmente la mucina intestinal de pichón está presente en una amplia gamma de materiales encontrados en los residuos de pichón, incluyendo plumas, excretas y polvos, en una forma que es capaz de reaccionar en los anticuerpos antimucina en el suero de los individuos expuestos<sup>25-27</sup>.

#### HONGOS Y OTROS ANTIGENOS

La AAE de verano es la forma más prevalente de neumonitis por hipersensibilidad en Japón. Esta enfermedad es causada por el *Trichosporum cutaneum* y estos antígenos causantes están presentes en una fracción del polisacárido de alto peso molecular del *T. Cutanen*<sup>28</sup>.

Los hongos están involucrados en brotes epidémicos como aquellos que se describieron en un brote epidémico de enfermedades alérgicas inflamatorias incluyendo la AAE que ocurrió en viviendas donde existía una amplia afección de hongos en las paredes (especialmente *aspergillus versicolor*).

Esta enfermedad también es asociada a la exposición de aires acondicionados, sistemas caseros de humidificación, así como vaporizadores fríos, así como filtros de albercas que ofrecen un medio ideal para la colonización de hongos, bacterias y amibas<sup>29</sup>.

La enfermedad ha sido identificada en pacientes expuestos a silicato de zirconio<sup>30</sup>.

## PREVALENCIA

La prevalencia de la AAE varía de país a país, incluso dentro de un mismo país, varía según el clima, estación, condiciones geográficas y costumbres locales, incluso con la presencia de industrias. En un estudio se estimó la prevalencia del pulmón del granjero, aproximadamente en un 9% en las zonas húmedas y un 2.3% en las zonas áridas. La enfermedad del pulmón del granjero muestra un comportamiento en su incidencia que depende tanto de los cambios estacionales como geográficos. La enfermedad es más común al final del invierno cuando se utiliza pastura guardada para alimentar al ganado y es particularmente común posterior a un año lluvioso, a final de la primavera o a principio de verano cuando la pastura se enmohece<sup>5,6</sup>.

La prevalencia clínica de la enfermedad de los criadores de pichones es del 10 y 20% entre los pacientes regularmente expuestos a materiales con altos niveles de antígenos pero puede ser tan baja como 1.4 por cada 1,000 o 1 por cada 5,000. La prevalencia del pulmón de criadores de pichón entre la gente con pocas aves en su domicilio es desconocida y al parecer entre los individuos expuestos a gallinas y guajolotes la enfermedad rara vez se presenta. La NH es poco frecuente en las edades pediátricas, pero de todas las formas clínicas la EPCP es la más común<sup>31-33</sup>.

## TABAQUISMO Y NEUMONITIS POR HIPERSENSIBILIDAD

Es ampliamente conocido a través del tiempo que el pulmón del granjero y la EPCP ocurre más frecuentemente en no fumadores que en fumadores expuestos al mismo riesgo. Los criadores de pichones y granjeros que fuman tienen niveles más bajos de anticuerpos específicos de IgG que aquellos que no fuman. En general estos hallazgos

sugieren que el tabaquismo tiene un poder para suprimir los efectos que interfieren con el proceso inmunopatológico que finalmente llevará al paciente a AAE. El tabaquismo interfiere disminuyendo el poder de fagocitosis de los macrófagos alveolares, así como la expresión de antígenos la de superficie de los macrófagos. Además el tabaquismo disminuye la capacidad de producir IL-1 y TNF- $\alpha$  por los macrófagos alveolares. El tabaquismo suprime la actividad de los linfocitos y macrófagos por lo que previene la reacción exagerada de estas células, necesarias para desarrollar AAE. El pronóstico es significativamente peor en fumadores que en no fumadores que desarrollan AAE. En granjeros que fuman y desarrollan NH la sobre vida a 10 años es más baja que en los granjeros con NH que no fuman<sup>33-38</sup>.

### MANIFESTACIONES CLINICAS

Las manifestaciones clínicas en esta enfermedad son las mismas sin importar la naturaleza del polvo inhalado. Existen 3 presentaciones clínicas: aguda, subaguda y crónica<sup>13,39-41</sup>.

Forma aguda. Los episodios de la forma aguda resultan de la exposición intensa e intermitente de un antígeno conocido en el medio doméstico, ocupacional y en el medio ambiente. Los síntomas de la enfermedad aguda ocurren entre 4 y 8 horas después de la exposición al antígeno, consisten en la aparición abrupta de un síndrome gripal, caracterizado por fiebre, calofríos, ataque al estado general, cefalea frontal, artralgias y mialgias. Los síntomas pulmonares incluyen disnea severa, sensación de pecho oprimido, tos seca o moderadamente productiva. Los signos y síntomas gradualmente desaparecen en las siguientes 24-48 horas, pero recurren después de la siguiente inhalación del antígeno causal<sup>42,43</sup>.

Formas subaguda y crónica. Estas formas resultan de la exposición continua a niveles bajos de antígenos inhalados, usualmente en el medio doméstico. Un ejemplo clásico de esta enfermedad es la provocada por la exposición a aves que se mantiene en jaulas dentro del domicilio. En estos casos la inhalación prolongada de antígenos aviarios derivados de los residuos de las excretas y plumas resultará en la enfermedad pulmonar de criador de pichones (EPCP).

El inicio de la enfermedad es insidioso, con ninguno o mínimos síntomas. Estos pacientes se retardan en buscar ayuda médica hasta después de semanas o meses y el

síntoma principal es disnea lentamente progresiva o al ejercicio, acompañada de fatiga, tos con expectoración mucoide, anorexia, malestar general y pérdida de peso. Ocasionalmente la presentación de la forma subaguda puede coincidir con fiebre al inicio del padecimiento. Un número de pacientes con enfermedad crónica desarrollará un daño pulmonar irreversible, dando fibrosis intersticial que progresará a falla cardíaca derecha. La taquipnea y los estertores bibasales secos son manifestaciones clínicas encontradas en todas las formas de NH. Las sibilancias provocadas por obstrucción de la vía aérea pequeña no son características de la exploración física de estos pacientes. En caso de existir sibilancias retardará aún más el diagnóstico. El hipocratismo en encontrado hasta en un 50% de los pacientes con las formas clínicas crónicas en los pacientes con pulmón de criador de pichones. 35% de los pacientes con hipocratismo digital clínicamente se deterioran más rápido que aquellos sin hipocratismo en AAE en forma crónicas<sup>42,43</sup>.

#### RADIOGRAFIA DE TORAX

Las manifestaciones radiológicas y la distribución de las opacidades varían en los distintos estadios de la enfermedad. Un gran número de pacientes con las formas agudas y subagudas se presentarán con radiografías normales. La NH es probablemente la forma más común de las patologías intersticiales difusas que muestran una placa de rayos X normal. Los hallazgos radiológicos de la forma aguda consisten en vidrio despulido difuso o consolidación del espacio aéreo. En las formas subagudas se revela un patrón fino nodular retículo-nodular, mezclado con distintos grados de vidrio despulido. La forma crónica es predominantemente un patrón reticular que en las formas progresivas evolucionará a un patrón en panal de abeja con áreas quísticas y un engrosamiento del intersticio evidente. El vidrio despulido y las opacidades micronodulares son generalmente observados en las formas agudas y subagudas, mientras que las áreas de un patrón más reticular y engrosamiento intersticial son mostradas en las formas crónicas<sup>44-46</sup>.

#### TOMOGRAFIA COMPUTADA DE ALTA RESOLUCIÓN

La tomografía computada (TC) y la tomografía computada de alta resolución (TCAR) muestran imágenes similares como las descritas para la radiografía de tórax



convencional, aunque la TCAR provee una evaluación del patrón más precisa y fina, la extensión y la distribución de la enfermedad se correlaciona mejor con los parámetros clínicos y funcionales. Las opacidades en vidrio despulido son definidas como opacidades grisáceas con un incremento que no logra oscurecer los vasos. Si se logran oscurecer los vasos en el área afectada se utiliza el termino **Consolidación**. La opacidad en vidrio despulido resulta de anormalidades morfológicas por debajo de la resolución del TCAR y reflejan un mínimo engrosamiento del intersticio pulmonar o de las paredes alveolares, la presencia de células o fluido dentro del espacio aéreo, o un incremento en el volumen sanguíneo de los capilares. También se observan opacidades en el parénquima con rangos de vidrio despulido hasta la consolidación<sup>47-49</sup>.

En la forma subaguda de NH pequeñas opacidades redondas (nódulos) son usualmente vistos más los cambios previamente descritos para la forma aguda. La enfermedad crónica tiene un patrón nodular con opacidades reticulares finas y gruesas que pueden evolucionar a panal de abeja. El patrón micronodular descrito es bilateral y consiste en micronódulos pobremente definidos que usualmente son menores a 5 mm de diámetro y que afectan las porciones centrales y periféricas del pulmón. Los nódulos y el vidrio despulido son también frecuentes en las formas crónicas, tanto la progresiva como la no progresiva y sugieren cambios agudos superpuestos en enfermedad crónica<sup>50-52</sup>.

En la mayoría de los pacientes con formas crónicas de NH ya con fibrosis, las opacidades lineares y regulares involucran tanto las zonas medias o la distribución será a través de las 3 zonas del pulmón (ápices, medias y bases). Este patrón podrá ayudar al diagnóstico diferencial ya que es distinto a la fibrosis subpleural basal comúnmente encontrada en la fibrosis pulmonar idiopática y de las afecciones medias y apicales de afección peribroncovascular por fibrosis encontradas en la sarcoidosis<sup>53</sup>.

## ESTUDIOS DE CENTELLOGRAFIA

El Galio-67 en los estudios pulmonares se utiliza para medir el grado de extensión y la intensidad de los cambios inflamatorios en las enfermedades pulmonares intersticiales. En los pacientes con AAE la acumulación anormal del Galio-67 se correlaciona con el curso clínico de la enfermedad. Especialmente en pacientes en los que han mejorado o permanecen estables, muestran los niveles más bajos del índice de Galio-67, mientras que los pacientes que evolucionan al deterioro muestran una captación elevada de

Galio-67. El radio-trazador Tc<sup>99</sup> DTPA ha mostrado su uso en múltiples patologías intersticiales, incluyendo NH y se ha postulado que un incremento en el porcentaje de aclaración de este radionúclido aerolizado a través del epitelio alveolar podrá reflejar de una manera muy sensible la extensión del daño alveolar.<sup>54</sup>

#### PRUEBAS DE FUNCION PULMONAR

Las alteraciones en las pruebas de funcionamiento pulmonar no son específicas ni diagnósticas en NH por sus cambios encontrados en otras patologías intersticiales. En general los estudios de la dinámica respiratoria muestran un patrón restrictivo con pérdida de los volúmenes pulmonares, esta reducción no es uniforme a lo largo de todo el volumen pulmonar y la disminución es usualmente más significativa en la capacidad vital más que en la capacidad pulmonar total, mientras que el volumen residual permanece conservado.

Los pacientes muestran por hipoxemia que normalmente empeora con el ejercicio. El CO<sub>2</sub> arterial permanece normal o ligeramente disminuido, con un gradiente alveolo-arterial elevado. Una alteración de la función en etapas tempranas y altamente sensibles es la disminución en la difusión de monóxido de carbono (DLCO) que parece ser un buen predictor de la desaturación del oxígeno arterial durante el ejercicio. La correlación entre las anomalías funcionales pulmonares y la severidad o el pronóstico en NH es baja ya que pacientes con una disminución severa en el volumen pulmonar y DLCO se podrán recuperar completamente y otros podrán mostrar muy pocas anomalías en las pruebas funcionales en los inicios de la enfermedad<sup>55,56</sup>.

#### CIRCULACIÓN PULMONAR

Estudios de las características hemodinámicas de la circulación pulmonar en estos pacientes en NH son muy limitados. Algunas investigaciones han demostrado un incremento en la presión arterial pulmonar media, que se asocia con altos niveles de resistencia arteriolar pulmonar. En estos estudios la hipertensión pulmonar se asocia con los niveles de hipoxemia. Como en otras enfermedades crónicas pulmonares los pacientes con NH crónica progresiva desarrollan evidencia clínica de hipertensión pulmonar, con hipertrofia ventricular derecha y falla cardíaca derecha<sup>57</sup>.

## PRUEBAS DE LABORATORIO DE RUTINA.

No hay pruebas clínicas de laboratorio diagnósticas o marcadores serológicos para monitorizar la actividad o progresión de la enfermedad. Recientemente se ha sugerido que la medición de deshidrogenasa láctica (DHL) puede utilizarse para la evaluación de la actividad de la enfermedad. La actividad de la DHL fue mayor en pacientes con NH, y esta disminuye significativamente al mejorar la función pulmonar<sup>13,58</sup>.

## DETECCIÓN DE ANTICUERPOS ESPECIFICOS.

Usualmente se detectan las precipitinas séricas de anticuerpos IgG contra los antígenos ofensores. La presencia de estos anticuerpos representa la exposición al antígeno y aproximadamente del 10 al 50% de los sujetos expuestos pero asintomáticos tienen anticuerpos detectables en su suero. Sin embargo la presencia de estos anticuerpos es uno de los criterios diagnósticos para la enfermedad y favorece al diagnóstico de NH.

## TRATAMIENTO

El diagnóstico temprano y el evitar la exposición a antígenos, así como mantener el régimen de tratamiento son puntos clave. En la EPCP el continuar con la inhalación de antígenos es una de las causas identificadas de pronóstico adverso.

Muchos granjeros dispuestos a cambiar su ocupación o de localidad no progresan a fibrosis pulmonar inhabilitante, esto sugiere que con los cuidados apropiados, la mayoría de los pacientes con pulmón del granjero pueden seguir cultivando.

El esteroide sistémico se recomienda en enfermedad aguda, severa y progresiva. En pulmón del granjero agudo, la función pulmonar mejora después de 8 semanas de tratamiento con prednisona. Dosis iniciales de corticoesteroides seguidas de reducción gradual han mostrado mejoría clínica.

El esquema empírico es similar al recomendado para otras enfermedades crónicas no infecciosas o neoplásicas, es de 1 mg/kg/día de prednisona por un mes, seguido de una reducción gradual hasta mantener una dosis de 10 a 15 mg/día. La prednisona se suspende si se considera que el paciente se cura o cuando no existe respuesta clínica o funcional. Si las anomalías pulmonares recurren o hay deterioro durante el manejo con prednisona, debe mantenerse el régimen en forma indefinida. El esteroide inhalado

(beclometasona) a altas dosis en pacientes con NH subaguda y crónica tiene efectos benéficos similares a la prednisona oral sin sus efectos sistémicos adversos<sup>59</sup>.

#### LAVADO BRONQUIOALVEOLAR.

El LBA puede ayudar a realizar el diagnóstico de neumonitis por hipersensibilidad. Es la herramienta más sensible para detectar alveolitis en pacientes sospechosos de tener neumonitis por hipersensibilidad<sup>59</sup>. Un número extenso de alteraciones en las células y moléculas están presentes en el fluido recuperado del LBA de pacientes con NH.

La evolución de la alveolitis en la NH debe ser bien definida, pero los resultados del LBA dependen de la etapa de la enfermedad y la intensidad de exposición a los antígenos estimulantes. La linfocitosis en el LBA no es específica, pero debe considerarse para el diagnóstico diferencial

Generalmente se encuentra un incremento significativo en el conteo celular total y un marcado aumento en el porcentaje de linfocitos, frecuentemente mayor del 50%<sup>59</sup>. La mayoría de los linfocitos del LBA son células T<sup>60</sup>.

El análisis del fenotipo de la superficie de las células T reveló un fuerte predominio de los linfocitos T CD8+, con un desbalance del índice CD4 a CD8 (generalmente menor de 1)<sup>15, 59, 60</sup>. El índice CD4/CD8 varía significativamente con el tipo de la enfermedad. Las células natural killer y los linfocitos citotóxicos se incrementan detectándose las linfocinas de las células natural killer activadas en el líquido del LBA de pacientes con NH. Se ha encontrado aumento de los linfocitos del LBA y células T CD8+ en algunos criadores de pichones asintomáticos y en ganaderos. La linfocitosis bronquioalveolar parece ser un fenómeno persistente en un gran número de ganaderos asintomáticos que no desarrollan la enfermedad.

Los pacientes con células del plasma en el líquido del LBA muestran signos de mayor inflamación, demostrando un incremento en el número de linfocitos, eosinófilos y mastocitos<sup>61</sup>.

El porcentaje de macrófagos en el LBA es muy bajo, pero tienen un alto estado de activación. Se ha encontrado incremento en la producción de proteína A surfactante (SP-A) por los macrófagos alveolares en pacientes con NH<sup>5</sup>.

Con respecto a leucocitos polimorfonucleares se ha encontrado un moderado pero significativo incremento del porcentaje de neutrófilos después de prueba de reto de inhalación en pacientes con NH (alveolitis neutrofílica aguda transitoria) y en la mitad

de los pacientes con pulmón de criador de pichones. Coincidentemente, los niveles de histamina del LBA también están elevados<sup>62-64</sup>.

Los mastocitos se incrementan también en el tejido pulmonar, apareciendo degranulados y se ha reportado una correlación significativamente con el LBA<sup>5,63</sup>.

Se observó un incremento de las células CD8+ con reversión del índice de CD4/CD8 en pacientes con exposición regular a antígenos específicos<sup>65</sup>, mientras que se normalizaron las subpoblaciones de linfocitos T en pacientes que evitaron cualquier exposición.

El LBA se ha considerado de apoyo diagnóstico ya que los pacientes con NH muestran un incremento en la celularidad total, con linfocitosis estimada por arriba del 50% y como pronóstico ya que los pacientes con linfocitosis en el LBA presentan mejor evolución. Sin embargo no se ha precisado si existe un nivel de corte en el porcentaje de linfocitos que pudiera predecir la respuesta terapéutica a grandes niveles de antígenos<sup>5</sup>.

### C. JUSTIFICACIÓN.

En 1990, Sansores y col., reportaron la celularidad del LBA en un grupo de pacientes con NH en la ciudad de México, donde encontraron un porcentaje menor de linfocitos (38%) y mayor de neutrófilos, con respecto a lo descrito internacionalmente (>50%), por lo que se consideró que nuestros pacientes tenían una forma diferente de expresión de la celularidad<sup>12</sup>. En otro estudio se encontró valores de linfocitos en el LBA de 67±23 %, sustancialmente mayores a los reportados por Sansores y Col. Se observó además que los pacientes con cuadros agudos o crónicos presentaron el mismo comportamiento celular, lo cual nos dice que el presentar linfocitosis en el LBA, es un parámetro únicamente diagnóstico en los pacientes con NH por palomas.

La NH al igual que otras neumopatías intersticiales, se comportan como una neumonitis linfocítica e incluso, se ha considerado que la linfocitosis es de utilidad para determinar la progresión o resolución de la misma<sup>66</sup>.

Cierto porcentaje de pacientes con NH no responden al tratamiento y se desconoce la causa y el comportamiento de esta enfermedad, así que decidimos estudiar un grupo de pacientes con diagnóstico confirmado de NH, con biopsia pulmonar, para ver el

comportamiento del LBA, además saber si la linfocitosis tiene correlación con la respuesta al tratamiento, determinando un límite de corte del % de linfocitos en el LBA de estos pacientes.

## **2.-HIPÓTESIS**

El porcentaje de linfocitos obtenido en el lavado bronquioalveolar de los pacientes con neumonitis por hipersensibilidad puede predecir la respuesta al tratamiento.

### **HIPOTESIS NULA:**

El porcentaje de linfocitos obtenido en el LBA de los pacientes con NH no predice la respuesta al tratamiento.

## **3.- OBJETIVOS**

### **A. Objetivo general.**

Determinar si existe un límite corte predictor a la respuesta al tratamiento en el porcentaje de linfocitos, obtenido en el LBA de los pacientes con NH.

### **B. Objetivo particular.**

Determinar si existen diferencias significativas en el porcentaje de linfocitos obtenido del LBA entre pacientes que mejoraron a los 2 años de tratamiento y seguimiento y los que empeoraron.

#### 4.- MATERIAL Y MÉTODOS

A. *Universo de estudio*: Pacientes de la clínica de enfermedades intersticiales del pulmón con diagnóstico de NH confirmado por biopsia.

B. Estructura del estudio.

Diseño del estudio: investigación clínica, cohorte retrospectiva.

Se considera que este es un estudio de casos controles, siendo los casos los pacientes que mejoraron y los controles los que empeoraron.

Tipo de estudio. Según los ejes de Feinstein podemos clasificarlo de la siguiente manera:

Observacional.

Retrospectivo.

Longitudinal.

C. Criterios de inclusión:

- Pacientes con diagnóstico De NH que tengan cuando menos 12 meses de seguimiento con tratamiento posterior al diagnóstico.
- Que cuenten con diferencial del LBA.
- Que tengan expediente clínico completo incluyendo pruebas funcionales respiratorias de ingreso y de control cada 6 meses.
- Con Antígeno aviario positivo

D. Criterios de exclusión:

- Pacientes que hayan tenido tratamiento previo al diagnóstico con esteroides inhalados o sistémicos.
- Pacientes con datos de infección aguda que pueda modificar los resultados del diferencial en el LBA

E. Métodos:

Se hizo una revisión de los expedientes clínicos de los pacientes con diagnóstico de NH que cumplieron con los criterios de inclusión.



Se tomaron en cuenta las pruebas de función pulmonar y gasometría arterial de inicio del protocolo de estudio así como las de 24 meses posterior al inicio de tratamiento.

Los pacientes se dividieron en dos grupos, el primero: pacientes que mejoraron con tratamiento específico (cuando se observó un incremento igual o mayor al 10 % en la Capacidad Vital Forzada -CVF- y un aumento mayor al 4 % en la saturación de Oxígeno -Sat O<sub>2</sub>- o Presión Arterial de Oxígeno -PaO<sub>2</sub>-) y el segundo: pacientes que empeoraron a pesar del tratamiento (cuando presentaron una disminución mayor al 10 % en la CVF y una caída de la Sat de O<sub>2</sub> o la PaO<sub>2</sub> mayor al 4 %).

La prevalencia de AAE en la población abierta es muy baja, al igual que en el INER, siendo la exposición a aves (palomas) la causas más común de ésta. De acuerdo a lo anterior, los pacientes que se incluirán para el presente estudio serán aquellos que tengan el diagnóstico de AAE secundaria a exposición a aves (antígeno aviario positivo), y que cumplan con los criterios de inclusión previamente descritos.

F. Las variables que se determinaron en el presente estudio son:

Edad: variable numérica.

Genero: variable dicotómica.

Evolución: Variable numérica. Determinando como evolución el tiempo en meses en que los pacientes iniciaron con sintomatología previos a su primera cita.

Predicho % FVC: variable numérica. Determinada mediante espirometría

PaO<sub>2</sub>: variable numérica.

PaCO<sub>2</sub> en reposo: variable numérica.

Sat O<sub>2</sub> en reposo: variable numérica.

Sat O<sub>2</sub> en ejercicio: variable numérica.

PaO<sub>2</sub>, PaCO<sub>2</sub> y Sat O<sub>2</sub> determinados mediante gasometría arterial

G. Escalas de medición y análisis estadístico.

La muestra se calculó en base a una fórmula de diferencia de medias asumiendo un error alfa ( $\alpha$ ) de 0.05, con poder del 100% ( $\beta=0$ ), con lo cual se determinó en 13 pacientes por grupo.

El análisis estadístico se efectuó en el paquete de cómputo estadístico SPSS 10 para Windows, la estadística descriptiva se realizó en base al tipo y distribución de la

variable, se calculará promedio, desviación estándar, valor mínimo y máximo. Para la estadística inferencial se utilizó la T de Student para variables similares y se aceptó significancia estadística con una  $p < 0.05$ .

Para determinar el punto de corte del porcentaje de linfocitosis en relación al pronóstico favorable de respuesta al tratamiento se utilizó una curva de ROC para determinar la mejor sensibilidad y especificidad posibles.

#### H. Lavado bronquioalveolar. Control de calidad del procedimiento.

A todos los pacientes se les hizo LBA al inicio del estudio en el servicio de broncoscopia del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, con un fibrobroncoscopio olympus IT20D Japan, bajo anestesia local con xilocaina al 2% y premedicación con atropina, en todos los casos el lavado se realizo en lóbulo medio o lingula, encañándose la punta del broncoscopio en dichos segmentos, para posteriormente instilar solución fisiológica al 0.9% a temperatura ambiente en una cantidad de 300 ml en alícuotas de 20 ml, realizando aspiración gentil (de menos de 50 cm H<sub>2</sub>O) con jeringas de plástico de 60 ml, cuantificándose el volumen recuperado que en promedio fue de 260 a 290 ml, esto representa del 86-96 % de líquido administrado. El conteo celular se realizó en el departamento de morfología de la unidad de investigación donde se centrifugó a 1500 rpm durante 15 minutos a 4°C, el sobrenadante se congeló a menos 80°C y el botón celular se resuspendió en 5 ml de solución de Hank; de este material se tomaron alícuotas de 200 µl que se extendieron sobre una laminilla que se fijo con alcohol al 70% y se dejó secar al aire ambiente. Se procesaron un total de 3 laminillas para cada caso y posteriormente se tiñeron con azul de toluidina, hematoxilina/eosina y pearl, para posteriormente ser evaluadas siempre por el mismo patólogo el que realizo el conteo de 100 células totales.

## 5.- CONSIDERACIONES ETICAS

Este estudio es retrospectivo por lo que consideramos que no es necesario que los pacientes firmen una carta de consentimiento informado.

El LBA es un procedimiento que forma parte del protocolo de estudio de los pacientes de la clínica de enfermedades intersticiales del pulmón y a cada uno de ellos se les explica y se les da a firmar una carta de aceptación del procedimiento (formato para realización de fibrobroncoscopia).

La privacidad de los datos de los pacientes será respetada.

Aprobado por el Comité de Ciencia y Bioética, con número de proyecto: C26-04

## 6.- CALENDARIO Y ACTIVIDADES DEL ALUMNO

Mayo de 2004: Preparación y planeación del protocolo.

Junio a Julio de 2004: Recabar datos y reclutamiento de expedientes

Agosto de 2004: Captura de datos y análisis estadístico

Mayo a Septiembre de 2004: Preparación del escrito de tesis y revisión

## 7.- RESULTADOS

Se incluyó en este estudio a 26 pacientes, que fueron seguidos por 2 años. Se dividieron en 2 grupos de acuerdo a su evolución, el grupo de pacientes mejorados (grupo 1) y el grupo de pacientes empeorados (grupo 2).

Se les consideró que mejoraban, cuando se observó un incremento igual o mayor al 10% en la CVF y un aumento mayor al 4% en la saturación de O<sub>2</sub> o PaO<sub>2</sub>.

Se les consideró en el grupo de empeorados, cuando presentaron una disminución mayor al 10 % en la CVF y una caída de la saturación de O<sub>2</sub> o la PaO<sub>2</sub> mayor al 4 %.

Al final del estudio se obtuvieron los siguientes resultados:

### CARACTERISTICAS BASALES DE LOS PACIENTES. (TABLA 1)

La edad promedio en los pacientes con mejoría fue de  $43 \pm 12$  años, por el lado de los que empeoraron fue de  $42 \pm 13$  años. (Tabla 1)

La relación en cuanto al género fue de 23 mujeres por 3 hombres en total; 12 mujeres y 1 hombre entre los pacientes con mejoría por 11 mujeres y dos hombres entre los que empeoraron. (Tabla 1)

Los pacientes con mejoría iniciaron con sintomatología  $8 \pm 9$  meses previos a su primera cita. Los que empeoraron tuvieron síntomas  $14 \pm 10$  meses previos. De acuerdo a lo anterior no hubo diferencia significativa ( $P = 0.09$ ). (Tabla 1)

En relación al % de la CVF (FVC), en los pacientes con mejoría fue de  $56 \pm 18$ , en los pacientes que empeoraron fue de  $45 \pm 13$ . (Tabla 1)

La PaO<sub>2</sub> de los pacientes que mejoraron fue de  $51 \pm 7$ , en los que empeoraron de  $48 \pm 7$ .

La PaCO<sub>2</sub> en pacientes con mejoría fue de  $33 \pm 4$ . En los que presentaron empeoramiento fue de  $32 \pm 5$ . (Tabla 1)

La saturación de oxígeno en reposo en los pacientes que mejoraron fue de  $85\% \pm 8$  y en los que los que empeoraron fue de  $88 \pm 3$  mm Hg. (Tabla 1)

Al ejercicio, la saturación de oxígeno en los pacientes que mejoraron fue de  $70 \pm 9$ , en los que empeoraron fue de  $73 \pm 7$  mm Hg. (Tabla 1)

## PRUEBAS DE FUNCION RESPIRATORIA ANTES Y DESPUES DEL TRATAMIENTO (TABLA 2).

La CVF **basal** en los pacientes que mejoraron fue de  $56\pm 18$  y a los 2 años de  $85\pm 23$ , habiendo **diferencia significativa** ( $P=0.001$ ). En los que empeoraron el valor basal de la CVF fue de  $45\pm 13$ , por  $39\pm 5$ . ( $P=0.13$ ). (Tabla 2)

La PaO<sub>2</sub> **basal** de los pacientes que mejoraron fue de  $51\pm 7$ , a los 2 años fue de  $60\pm 8$  ( $P=0.005$ ) En los pacientes que empeoraron la basal fue de  $48\pm 7$ , a los 2 años de  $46\pm 12$ . (Tabla 2)

La PaCO<sub>2</sub> **basal** de los pacientes con mejoría fue de  $33\pm 4$ , y a los 2 años fue de  $32\pm 4$ . Para los **pacientes que empeoraron**, la medición basal fue de  $32\pm 5$ , a los 2 años de tratamiento los valores no cambiaron. (Tabla 2)

En cuanto a la saturación de oxígeno en reposo, la medición basal en los pacientes con mejoría fue de  $85\pm 8$ , la medición a los 2 años fue de  $94\pm 3$ . ( $P=0.001$ ). Los pacientes que empeoraron tuvieron una saturación basal de  $88\pm 3$ , a los 2 años de tratamiento fue de  $85\pm 4$ . ( $P=0.04$ ). (Tabla 2)

En la saturación de oxígeno en ejercicio, las mediciones basales tuvieron un promedio de  $70\pm 9$ , con tratamiento fueron de  $84\pm 10$ , con una ( $P=0.001$ ). Para los pacientes que empeoraron, la medición basal fue de  $73\pm 7$  y a los 2 años de  $61\pm 7$ , ( $P=0.002$ ). (Tabla 2)

Todos los **pacientes** presentaron linfocitosis en el LBA, pero el grupo que mejoró mostró un mayor porcentaje de linfocitos que el grupo que empeoró ( $79\pm 16$  vs  $53\pm 15\%$ ), lo que fue estadísticamente significativo ( $P<0.001$ ). (Tabla 3, figura 1)

Con un límite de corte de linfocitos mayor a 68% encontramos que 11 de los 13 pacientes **que mejoraron**, estuvieron por arriba de este límite. En **contraste**, en el grupo que empeoró solamente 3 de ellos (3/13) estuvieron por arriba de este límite. (Figura 2)

En este **contexto**, un porcentaje de linfocitos mayor al 68 % en el LBA predice que estos pacientes **mejorarán** con el tratamiento (RR de 0.204 con IC 95 % de 0.05 – 0.72), con una sensibilidad del 84% y especificidad del 76 % (valor predictivo positivo del 84 % y negativo del 76 %). (Tabla 4).

Analizamos si era posible diferenciar con los valores de linfocitos obtenidos, las formas agudas o crónicas, considerando en forma arbitraria a los agudos y subagudos con menos de 8 meses y los crónicos con más de 24 meses. Si encontramos diferencias en la linfocitosis ( $69 \pm 17$  VS  $57 \pm 19$ ) en relación con el tiempo de evolución, con una tendencia a ser mayor en las formas agudas y subagudas que las crónicas con diferencia estadísticamente significativas ( $P < 0.05$ ).

## 8.- DISCUSIÓN

La presencia de linfocitos en el LBA siempre ha sido considerado de importancia, principalmente como parte del diagnóstico de la NH, reportándose internacionalmente que estos se encuentran por arriba del 50% de la diferencial del conteo celular. Sin embargo, en un trabajo previo realizado en el Instituto, se reportó un porcentaje promedio de  $38 \pm 26$ , lo que sugirió que probablemente nuestros pacientes tuvieran diferente expresión de la celularidad a nivel bronquioalveolar, ya que tenían una NH secundaria a la exposición a palomas y que el comportamiento fuera atípico como fue reportado por Pérez Padilla y Col. quienes demostraron que los pacientes con NH en México presentaban diferencias en mortalidad, género y características en la evolución con respecto a lo reportado internacionalmente<sup>7</sup>. Nuestros resultados mostraron que el promedio del porcentaje de linfocitos fue de  $67 \pm 23$ , que es relativamente mayor a lo encontrado en la literatura internacional, pero tiende a tener el mismo comportamiento<sup>18,19</sup>; pero no así con lo reportado por Sansores y Col. Una posible explicación a esta diferencia podría ser en la manera que fue tomada la muestra y/o el proceso para el conteo celular del lavado bronquioalveolar. Con nuestro trabajo queda claro que las características en la celularidad no difieren a lo reportado internacionalmente, a pesar de que nuestros pacientes tienen una forma de alveolitis secundaria a la inhalación de antígenos de aves, principalmente palomas.

Por otro lado, cuando analizamos si era posible diferenciar con los valores de linfocitos obtenidos a los pacientes con formas agudas o crónicas, consideramos en forma arbitraria a los pacientes con presentación aguda y subaguda con menos de 8 meses y a los crónicos con más de 24 meses; si encontramos diferencias en la linfocitosis ( $69 \pm 17$  VS  $57 \pm 19$ ) en relación con el tiempo de evolución, con una tendencia a ser mayor en las formas agudas y subagudas que las crónicas con diferencia estadísticamente significativas ( $p < 0,05$ ). Con estos resultados, se inferiría, que el presentar linfocitosis es únicamente un parámetro que ayuda a establecer el diagnóstico de los pacientes con NH.

Otro punto importante en este trabajo, es que si consideramos que en el inicio de la enfermedad se presenta una respuesta inflamatoria a una agresión externa y posterior a ella una cicatrización representada por fibrosis y remodelación del parénquima pulmonar, entonces el presentar un porcentaje mayor de inflamación sugeriría una mayor concentración de linfocitos en el LBA y se pudiera estimar que tuvieran mejor

pronóstico, sin embargo esto no se ha podido concluir como esta reportado por Cormier y col<sup>38</sup>. quienes no observaron que la linfocitosis se relacionara con buen pronóstico.

Cuando separamos a los pacientes que mejoraron de los que no mejoraron si encontramos diferencias estadísticamente significativas en el porcentaje de linfocitos ( $79 \pm 16$  vs  $53 \pm 15\%$ ), por lo que decidimos ser mas precisos y tratar de encontrar un límite de corte que sirviera como factor pronostico de mejoría, este lo establecimos en 68% de linfocitos, observando que 11 de los 13 pacientes que mejoraron, estuvieron por arriba de este límite; en contraste, en el grupo que empeoró solamente 3 de ellos (3/13) estuvieron por arriba de este límite. En este contexto, un porcentaje de linfocitos mayor al 68 % en el LBA predice que pacientes mejorarán con el tratamiento (RR de 0.204 con IC 95 % de 0.05 – 0.72), con una sensibilidad del 84% y especificidad del 76 % (valor predictivo positivo del 84 % y negativo del 76 %).



## 9.- CONCLUSIONES

1.- A dos años de seguimiento, los pacientes que mejoran presentan una linfocitosis **significativamente mayor** al grupo de pacientes que empeora.

2.- Una linfocitosis mayor del 68 % podría predecir una buena respuesta al tratamiento **en los pacientes con NH.**

ESTA TESIS NO SALI  
DE LA BIBLIOTECA

## 10. REFERENCIAS

1. BTS recommendations. The diagnosis, assessment and treatment of diffuse parenchymal lung disease in adults. *Thorax* 1999; 54; (supplement 1): s1-s25.
2. Raghu G. Interstitial lung disease: A diagnostic approach. Are CT scan and lung biopsy indicated in every patient? *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 151: 909-914
3. Raghu G. Interstitial lung disease: Clinical overview and general approach. In Fishman, pulmonary diseases and disorders vol. 1, chapter 68. third edition, McGraw-Hill 1998:1037-1053.
4. Katzenstein AL and Myers JL. Idiopathic pulmonary fibrosis, clinical relevance of pathologic classification. *Am J Resp Crit Care Med* 1998; 157:1301-1315.
5. Schwarz MI, King TE. Interstitial lung disease, third edition ed. BC Decker Inc. 1998.
6. King TE jr. Classification and clinical manifestations of hypersensitivity pneumonitis (extrinsic allergic alveolitis). In Up to date 2001: 1-4
7. Perez Padilla R, Salas J, Chapela R, Sanchez M, Carrillo G, Perez R, Sansores R, Gaxiola M and Selman M. Mortality in Mexican patients with chronic pigeon breeder's lung compared with those usual interstitial pneumonia . *Am Rev Respir Dis* 1993; 148: 49-53.
8. Olivieri D, du Bois RM. Interstitial lung diseases. *European Respiratory monograph* 2000; 5: 1-267
9. ATS international consensus statement. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment . *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 646-664
10. Drent M, Nierop van MAMF, Gerritsen FA, Wouters EFM, Mulder PGH. Computer program using BALF analysis results as diagnostic tool in interstitial lung diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 736-741
11. Haslam PL, Dewar A, Butchers P, Primett ZS, Newman-Taylor P, Turner Warwick M, Mast cell atypical lymphocytes and neutrophils in bronchoalveolar lavage in Extrinsic allergic alveolitis. Comparison with other interstitial lung diseases. *Am Rev Respir Dis* 1987;135: 35-47
12. Sansores R, Barquín N, Chan F, Chápela R, Rubio H, Gaxiola M, Selman M. Análisis de la celularidad del lavado bronquioalveolar en pacientes con

- neumonitis por hipersensibilidad y fibrosis pulmonar idiopática. Rev Inst Nal Enf Resp Mex 1990; 3: 154-159
13. Selman m, Chapela R, Salas J, et al. Hypersensitivity pneumonitis: clinical approach and integral concept about its pathogenesis. A Mexican point of view. In Selman M Barrios R, editors. Interstitial pulmonary diseases: selected topics. Boca Ratón (FL): CRC Press; 1991. p. 171-98.
  14. Savaggio JE, Millhollon BW. Allergic Alveolitis: new insights into old mysteries. Respir Med 1993;87:495-501
  15. Costabel U, Bross KJ, Marxen J, Matiz H. T lymphocytosis in bronchoalveolar lavage fluid of hypersensitivity pneumonitis. Chest 1984; 85:514-8
  16. Grech V, Vella C, Lenicker H. Pigeon breeder's lung in childhood: varied clinical picture al presentation. Pediatr Pulmonol 2000;30:145-8.
  17. Camarena A, Juárez A, Mejía M et al. Mayor histocompatibly complex and tumour necrosis factor alpha polymorphisms in pigeon breeder's disease. Am J Respir Crit Care Med 2001;163:1528-33
  18. Schaaf BM, Seitzer u, Pravica V, et al. Tumour necrosis factor alpha-308 promoter gene polymorphism and increased tumour necrosis factor serum bioactivity in farmer's lung patients. Am Respir Crit Care Med 2001;163:379-82
  19. Keller RH Swartz S, Schlueter DP, et al Immunoregulations in hypersentivity pneumonitis. Phenotypic and functional studies of bronchoalveolar lavage lymphocytes. Am Rev Respir Dis 1984;130:766-76
  20. Pardo A, Barrios R, Gaxiola M, et al. Increase of lung neutrophils in hypersensitivity pneumonitis is associated with lung fibrosis. Am J Respir Crit Care Med 2000;161:1698-704
  21. Selman M, Ramos C et al. Luna collagen metabolism and the clinical course of hypersensitivity pneumonitis. Chest 1998;94:347-53
  22. Montaña M, Ramos C, González G, et al. Lung collagenase inhibitors and spontaneous and latent collagenase activity in idiopathic pulmonary fibrosis and hypersensitivity pneumonitis. Chest 1989;96:1115-9
  23. Hinojosa M, Fraj J, De la Hoz B, et al. Hypersensitivity pneumonitis in workers exposed to esparto grass (*Stipa tenacissima*) fibbers. J Allergy Clin immunol 1996;98:985-91.

24. Bernstein DI, Lummus ZL, Santilli G et al. Machine operator's lung . A hypersensitivity disorders associated with exposure to metalworking fluid aerosols. *Chest* 1995;108:636-41
25. Kokkarinen J, Tukiainen H, Seppa A, Terho EO. Hypersensitivity pneumonitis due to native birds in a bird ringer. *Chest* 1994;106:1269-71
26. Kim K, Dalton JW, Klaaustermeyer WB. Subacute hypersensitivity pneumonitis presenting with weight loss and dyspnea. *Ann Allergy*;1993;71:19-23
27. Burdon JGW, Stone C. Bird fancier's lung after an unusual exposure to avian protein. *Am Rev. Respir Dis* 1986;134:1319-20
28. Shimazu K, Ando M, Sakata T, et al. Hypersensitivity pneumonitis induced by *Trichosporum cutaneum* *Am Rev Respir Dis* 1984;130:407-11
29. Metzger WJ, Patterson R, Fink J, et al. Sauna-Takers disease: hypersensitivity pneumonitis due to contaminated water in a home sauna. *JAMA* 1976;236:2209-11
30. Liippo KK, Anttila SL, Taikina-Aho O, et al. Hypersensitivity pneumonitis and exposure to zirconium silicate in a young ceramic tile worker. *Am Rev Respir Dis* 1993;148:1089-92
31. Grant IWB, Blyth W, Wardrop VE, et al. Prevalence farmer's lung in Scotland; a pilot survey: *BMJ* 1972;1:530-4
32. Christensen LT, Schmidt CD, Robbins L. Pigeons breeder's disease. A prevalence Study and revision. *Clin Allergy*. 1975;5:417-22
33. Carrillo T, Rodríguez De castro F, Cuevas M, et al. Effect of cigarette smoking on the humoral immune response in pigeon fanciers. *Allergy* 1991;46:241-6
34. Warren CPW. Extrinsic allergic alveolitis: a disease common in non-smokers. *Thorax* 1977;32:567-9
35. Hocking WG, Golde DW. The pulmonary alveolar macrophage, *N Engl J Med* 1979;301:580-7
36. Yamaguchi E, Ithon A, Furuya K et al. Release of tumour necrosis factor-alpha from human alveolar macrophages is decreased in smokers. *Chest* 1993;103:479-83.
37. Costabel EA, Bross KJ, Reuter C, et al. Alterations in immunoregulatory T-cell subsets in cigarette smokers: a phenotypic analysis of bronchoalveolar and blood lymphocytes. *Chest* 1986;90:39-44

38. Cormier Y, Gagnon L, Berube-Genest F, Fournier M. Sequential bronchoalveolar lavage in experimental extrinsic allergic alveolitis. *Am Rev Resir Dis* 1988;137:1104-9
39. Selman M, Chapela R, Raghu G, Hypersensitivity pneumonitis: clinical manifestations, pathogenesis, diagnosis, therapeutic strategies. *Semin Respir Med*: 1993;14:353-64.
40. Sharma OP, Fujimura N. Hypersensitivity pneumonitis: a noninfectious granulomatosis. *Semin Respir Infect* 1995;10:96-106.
41. Fink JN Hypersensitivity pneumonitis. *Clin Chest Med* 1992;13:303-9
42. Sansores R, Salas J, Chapela R, et al. Clubbing in hypersensitivity pneumonitis. Its prevalence and possible prognostic role. *Arch Intern Med* 1990;150:1849-51.
43. Selman M, Pérez Padilla R. airflow obstruction and airway lesions in hypersensitivity pneumonitis. *Clin Chest Med* 1993;14:699-714
44. Remy-Jardin M, Remy J, Wallaert B, Muller NL. Subacute and chronic bird breeder hypersensitivity pneumonitis: Sequential evaluation with CT and correlation with lung function tests and bronchoalveolar lavage. *Radiology*. 1993;189:111-8.
45. Cook PG, Wells IP, McGavin CR. The distribution of pulmonary shadowing in farmer's lung. *Clin Radiol* 1988;39:21-7
46. McLoud TC, Carrington CB, Gaensler EA. Diffuse infiltrative lung disease: a new scheme for description. *Radiology* 1983;149:353-63.
47. Buschman DL, Gamsu G, Waldron JA, et al. Chronic hypersensitivity pneumonitis: use of CT in diagnosis. *Am J Roentgenol* 1992;159:957-60
48. Lynch DA, Rose Way D, King TE. Hypersensitivity pneumonitis: sensitivity of high-resolution CT in a population-based study. *AJR Am J Roentgenol* 1992; 159:469-72
49. Pérez-Padilla R, Gaxiola MN, Salas J, et al. Bronchiolitis in chronic pigeon breeder's disease. Morphologic evidence of a spectrum of small airway lesions in hypersensitivity pneumonitis induced by avian antigens. *Chest* 1996;110:371-7.
50. Chung MH, Edinburgh KJ, Webb EM et al. Mixed infiltrative and obstructive disease on high-resolution CT: differential diagnosis and functional correlates in a consecutive series. *J Thorac Imaging* 2001;16:69-75

51. Cormier Y, Brown M, Worthy S, et al. High-resolution computed tomographic characteristics in acute farmer's lung and in its follow-up. *Eur Respir J* 2000;16:56-60
52. Pérez Padilla R, Salas J, Chapela R, et al. Mortality in Mexican patients with chronic pigeon breeder's lung compared to those with usual interstitial pneumonia. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148:49-53
53. Yves Lacasse, Moises Selman, Ulrich Costabel, et al. Clinical Diagnosis of Hypersensitivity Pneumonitis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:952-8
54. Uh S, Lee SM, Kim HT, et al. The clearance rate of alveolar epithelium using <sup>99m</sup>Tc-DTPA in patients with diffuse infiltrative lung diseases. *Chest* 1994;106:161-5
55. Sansores R, Pérez-Padilla R, Pare P, Selman M. Exponential analysis of the lung pressure-volume curve in patients with chronic pigeon breeder's lung. *Chest* 1992;101:1352-6.
56. Sansores R, Ramírez A, Pérez-Padilla R, et al. Correlation between pulmonary fibrosis and the lung pressure-volume curve. *Lung* 1996;174:315-23
57. Lupi E, Sandoval J, Bialostozky D, et al. Extrinsic allergic alveolitis caused by pigeon breeding at high altitude (2,240 meters). Hemodynamic behaviour of pulmonary circulation. *Am Rev Respir Dis* 1981;124:602-7
58. Matusiewicz SP, Williamson IJ, Sime PJ, et al. Plasma lactate dehydrogenase. A marker of disease activity in cryptogenic fibrosing alveolitis and allergic alveolitis. *Eur Respir J* 1993;6:1282-6.
59. Carrillo G, Estrada A, Mejía M, et al. Inhaled beclometasone versus prednisone in patients with subacute/chronic Hypersensitivity Pneumonitis. Two years of follow-up. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167
60. Semenzato G. Immunology of interstitial lung diseases: cellular events taking place in the lung sarcoidosis, hypersensitivity pneumonitis and HIV infection. *Eur Respir J* 1991;4:94-102
61. Haslam PL, Dewar A, Butchers P, et al. Mast cell, atypical lymphocytes, neutrophils in bronchoalveolar lavage in extrinsic allergic Alveolitis: comparison with other interstitial lung diseases. *Am Rev Respir Dis* 1987;135:35-47.

62. drent M, van Velzen –Blad H, Diamant M, et al. Bronchoalveolar lavage in extrinsic allergic alveolitis: effect of time elapsed since antigen exposure. *Eur Respir J* 1993;6:1276-81.
63. Soler P, Nioche S, Valeyre D, et al. Role of mast cells in the pathogenesis of hypersensitivity pneumonitis. *Thorax* 1987;42:565-72
64. Miadonna A, Pesci A, Tedeschi A, et al. Mast cell and histamine involvement in farmer's lung disease. *Chest* 1994;105:1184-9
65. Trencin L, Marcer G, Chilosi M, et al. Longitudinal study of alveolitis in Hypersensitivity pneumonitis patients: an immunological evaluation. *J Allergy Clin Immunol* 1988;82:577-85.
66. Mejía M, Sánchez Saúl, et al. Valor pronóstico de la linfocitosis en el lavado bronquioalveolar en la neumonitis por hipersensibilidad por palomas, seguimiento a un año. Tesis de postgrado. INER 2002.

# 11.- HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

## ALVEOLITIS ALERGICA EXTRÍNSECA

Nombre: \_\_\_\_\_ Lugar de residencia: \_\_\_\_\_

Expediente: \_\_\_\_\_ Genero. 0.masculino  
1. femenino

Edad: \_\_\_\_\_ Ocupación: \_\_\_\_\_

Fecha de diagnostico: (dd/mm/aa) \_\_\_\_\_

Fecha de ultima cita: (dd/mm/aa) \_\_\_\_\_

Fecha de defunción:(dd/mm/aa) \_\_\_\_\_

Tabaquismo: 0.negativo

1.posivo \_\_\_\_\_

No. De cigarrillos \_\_\_\_\_ tiempo de tabaquismo (años) \_\_\_\_\_

Exfumador: 0.tabaquismo mas de un año

Fumador actual: 1.tabaquismo menos de un año

Exposición a aves. 0.Ninguna exposición

1.Exposición positiva

Si la respuesta es afirmativa contestar:

Tiempo de exposición (MESES): \_\_\_\_\_

Tipo de aves: 1. palomas

2. canarios

3. pericos australianos

4. aves de corral

5. exposición mixta

Tipo de exposición: 0.Indirecta

1. Directa

En el momento de la enfermedad el paciente estaba expuesto a aves?

No: 0

Si: 1

Numero de aves: \_\_\_\_\_ Otra exposición: \_\_\_\_\_

Hubo causa desencadenante a criterio del investigador? 0. No

1.Si

Si es si Cual (puerperio, nueva ave, infección viral etc)? \_\_\_\_\_

Hipertensión arterial sistémica? 0.no

1. Presente

Si es Si:.....Tiempo de hipertensión?(años) \_\_\_\_\_

Medicamento utilizado? \_\_\_\_\_

Diabetes Mellitus? 0. No

1.presente

Si es si:.....Tiempo de DM.(años) \_\_\_\_\_

Medicamento utilizado: \_\_\_\_\_

Otras Drogas: \_\_\_\_\_

Padecimiento actual: ( meses) \_\_\_\_\_ Fiebre 0. NO

1.presente

Hipocratismo digital: 0. No

1.presente

BASAL:

FVC: \_\_\_\_\_ % VEF1 \_\_\_\_\_ % Rel: \_\_\_\_\_ % TLC \_\_\_\_\_ % FEF 25-75 \_\_\_\_\_ %

DLCO \_\_\_\_\_ % Respuesta al broncodilatador(vef1/FeF25-75): 0.NO

1.positiva

PaO2 \_\_\_\_\_ Pa Co2 \_\_\_\_\_ Sat rep \_\_\_\_\_ % Sat ejer \_\_\_\_\_ % Dif a-A: \_\_\_\_\_

1er.AÑO:

FVC: \_\_\_\_\_ % VEF1 \_\_\_\_\_ % Rel: \_\_\_\_\_ % TLC \_\_\_\_\_ % FEF 25-75 \_\_\_\_\_ %

DLCO \_\_\_\_\_ % Respuesta al broncodilatador(vef1/FeF25-75): 0.NO

1.positiva

PaO2 \_\_\_\_\_ Pa Co2 \_\_\_\_\_ Sat rep \_\_\_\_\_ % Sat ejer \_\_\_\_\_ % Dif a-A: \_\_\_\_\_

ULTIMAS PRUEBAS: tiempo seguimiento meses: \_\_\_\_\_

FVC: \_\_\_\_\_ % VEF1 \_\_\_\_\_ % Rel: \_\_\_\_\_ % TLC \_\_\_\_\_ % FEF 25-75: \_\_\_\_\_ %

DLCO \_\_\_\_\_ % Respuesta al broncodilatador(vef1/FeF25-75): 0.NO

1.positiva



PaO2 \_\_\_\_ Pa Co2 \_\_\_\_ Sat rep \_\_\_\_ % Sat ejer \_\_\_\_ % Dif a-A: \_\_\_\_

BIOPSIA. 0. NO

1. biopsiado

No de estudio:

BAL: 0. NO

1. realizado

No. De estudio:

BAL . MACRO: \_\_\_\_ LINF: \_\_\_\_ NEUTROS: \_\_\_\_ EOS: \_\_\_\_

Ag. Aviario: 0. Negativo

1. Positivo

DO

BH: Hb \_\_\_\_ Htc \_\_\_\_ Leucocitos: \_\_\_\_ Linfocitos: \_\_\_\_ Neutrofilos: \_\_\_\_ Eosinofilos: \_\_\_\_ Factor Reumatoide: \_\_\_\_

PCR \_\_\_\_ VSG \_\_\_\_ DHL \_\_\_\_

Evolución 1er año: 1. curado

2. mejor

3. estable

4. peor

5. defunción

6. fracaso terapéutico

7. se ignora

-2-

Evolución actual:

1. curado

2. mejor

3. estable

4. peor

5. defunción

6. fracaso terapéutico

7. se ignora

No. TAC: \_\_\_\_

Durante su evolución clínica el paciente ha presentado recaídas o complicaciones como las siguientes?(anotar la más grave):

1. Infección

2. tromboembolia

3. reactivación de la enfermedad

4. Cáncer pulmonar

5. Neumotorax

6. Combinada

Si es combinada cual?: \_\_\_\_

Se resolvió? 0. no

1. si

Tratamiento: 0. Ninguno

1. beclometasona+colchicina

2. prednisona+colchicina

3. prednisona+colchicina+azatioprina

4. beclo+colchi+captopril

5. beclo+colchi+pentoxi

6. prednisona

7. pirfenidona

8. combinada

Recibió bolos de metilprednisolona? 0. No

1. Si

EFFECTOS SECUNDARIOS DEL TRATAMIENTO: (aumento de peso, candidiasis oral etc) \_\_\_\_\_

Si el paciente cuenta con ECO inicial que PSAP tiene: \_\_\_\_ mmHg

Nombre del responsable: \_\_\_\_\_

12.- TABLAS

TABLA No.1

CARACTERÍSTICAS BASALES DE LOS PACIENTES

	Mejorados	Empeorados	p
n	13	13	ns
Edad (años)	43±12	42±13	ns
Género (F/M)	12/1	11/2	ns
Evolución	8±9	14±10	.09
FVC % pred	56±18	45±13	ns
PaO <sub>2</sub>	51±7	48±7	ns
PaCO <sub>2</sub>	33±4	32±5	ns
SatO <sub>2</sub> R*	85±8	88±3	ns
SatO <sub>2</sub> E**	70±9	73±7	ns

El estudio se realizó en la Ciudad de México a 2240 m sobre el nivel del mar con presión barométrica de 583 mmHg.

\* Reposo \*\* Ejercicio

TABLA No. 2

<b>PRUEBAS DE FUNCIÓN RESPIRATORIAS ANTES Y DESPUÉS DEL TRATAMIENTO</b>				
		Basal	2 años	P
CVF % pred	Mejorados	56±18	85±23	0.001
	Empeorados	45±13	39±5	0.13
PaO <sub>2</sub>	Mejorados	51±7	60±8	0.005
	Empeorados	48±7	46±12	ns
PaCO <sub>2</sub>	Mejorados	33±4	32±4	ns
	Empeorados	32±5	32±5	ns
SatO <sub>2</sub> R	Mejorados	85±8	94±3	0001
	Empeorados	88±3	85±4	0.04
SatO <sub>2</sub> E	Mejorados	70±9	84±10	0001
	Empeorados	73±7	61±7	0002

TABLA No. 3, FIGURA No.1

### PORCENTAJE DE LINFOCITOS MEJORADOS/EMPEORADOS

% de Linfocitos		
Mejorados n=13	Empeorados n=13	p
79±16	53±15	0001

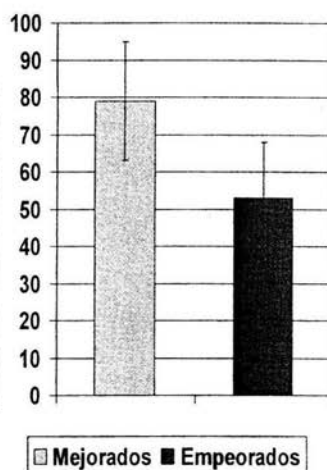


TABLA No. 4

**RIESGO RELATIVO DE EMPEORAMIENTO CON  
UNA LINFOCITOSIS EN EL LBA MAYOR DEL 68%**

		Mas del 68 % de linfocitos en el LBA		
		Si	No	Total
Mejorados	Si	11	2	13
	No	3	10	13
Total		14	12	26

RR de 0.204 (IC 95 % de 0.05 - 0.72). Sensibilidad del 84% y especificidad del 76 % (valor predictivo positivo del 84 % y negativo del 76 %).

FIGURA No. 2

