

11231



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA DEPARTAMENTO DE POSTGRADO

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS

SUBDIVISION DE ESPECIALIZACION DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO FACULTAD DE MEDICINA U.N.A.M.

“UTILIDAD DEL CAMBIO EN LA CAPACIDAD VITAL FORZADA (CVF) Y PRESION ARTERIAL DE OXIGENO (PaO2) PARA EVALUAR LA EVOLUCION DE LOS PACIENTES CON ALVEOLITIS ALERGICA EXTRINSECA.”

T E S I S PARA OBTENER EL TITULO DE: SUBESPECIALISTA EN NEUMOLOGIA PRESENTA DR. MIGUEL ANGEL SANCHEZ MECATL

ASESOR: DR. JOSE GUILLERMO CARRILLO RODRIGEZ. CO-ASESORES: DRA. ANDREA ESTRADA GARRIDO. DRA. MAYRA EDITH MEJIA AVILA.



INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS SET 26 2005 SUBDIRECCION DE ENSEÑANZA

MEXICO, D. F. 2005

0350912



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. José de Jesús Villalpando Casas.

Director de Enseñanza. INER

Dr. Jorge Salas Hernández

Subdirector de Enseñanza. INER

Dra. Renata Báez Saldaña

Jefa de la Oficina de Postgrado. INER.

Dra. Maria Sonia Meza Vargas

Profesora Titular del curso de especialización en Neumología. INER

Dra. Andrea Estrada Garrido

Co-Asesor de Tesis.

Medico adscrito ala Clínica de Enfermedades Intersticiales. INER

Dr. José Guillermo Carrillo Rodríguez

Asesor de Tesis.

Jefe de la Clínica de Enfermedades Intersticiales. INER

AGRADECIMIENTOS.

El hombre se cree siempre ser más de lo que es, y se estima menos de lo que vale.

Johann Wolfgang Von Goethe

Como siempre sucede cuando algo acaba, al final de ésta aventura llamada residencia, llegan abruptamente los caudales de recuerdos de todo lo vivido.

Los encuentros y desencuentros, y también los reencuentros.

Agradezco en primer lugar a la vida, por dejarme vivirla y darme, por razón necesaria, las dosis de humildad merecida.

A todos mis profesores que desde que tengo uso de memoria, han influido en mí para llegar hasta donde estoy.

A quienes día a día luchan por sus convicciones y pese a las vicisitudes logran lo que se proponen.

A los que alguna vez me inspiraron a seguir y ahora tristemente veo que la vida no les ha sonreído.

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato digital e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.
NOMBRE: MIGUEL ANGEL SANCHEZ
REGATE
FECHA: 27 SEPT-05
FIRMA: [Firma]

DEDICATORIA.

Un hombre no es sólo lo que está comprendido entre pies y cabeza.

Walt Whitman

Quiero dedicar este trabajo como testimonio de los años robados a nuestros seres queridos, por todos aquellos que nos embarcamos en este viaje.

A mi familia de origen, dispersos en materia ahora, pero unidos en espíritu como siempre.

A mi hijo Ángel Cipactli, mi primera luz, mi todo, por tus lindas sonrisas y abrazos que me consuelan, y por aquellas que me he perdido sin querer.

A mi esposa Ana Yuri, fiel compañera en los momentos difíciles, e invaluable mujer en todo momento, y que inmerecidamente tengo la dicha que sigas junto a mí.

A todas aquellas personas que he tenido la oportunidad de conocer, y que sería difícil de enumerar aquí, pero que nunca dejaron de creer en mí y todos los días me recuerdan que esto vale la pena.

INDICE .

P a g i n a

Resumen.....	5
Abreviaturas y palabras clave.....	6
Introducción.....	7
Justificación.....	17
Objetivos.....	18
Hipótesis.....	18
Material y métodos.....	19
Consideraciones éticas.....	21
Resultados.....	22
Discusión.....	32
Conclusiones.....	36
Bibliografía.....	37

RESUMEN.

Objetivo. Evaluar si los criterios funcionales como son la Capacidad Vital Forzada (CVF) y la Presión Parcial arterial de Oxígeno (PaO₂) utilizados en la evolución de los pacientes con FPI, son aplicables en el seguimiento a un año de los pacientes con Alveolitis Alérgica Extrínseca (AAE) del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias.

Material y Métodos. Se estudiaron 132 pacientes, tomando en cuenta su datos demográficos, de las pruebas de función respiratoria la CVF y de la gasometría arterial la PaO₂. Se analizo la concordancia entre estas dos mediciones para determinar su comportamiento.

Resultados. En el seguimiento solo concordó la CVF y la PaO₂ en el 56.8 % de la muestra, para categorizar a los pacientes en mejoría, deterioro o estabilidad. En el 43.2 % restante, cada parámetro tuvo un comportamiento en forma discrepante lo que origino la formación de 9 subgrupos de acuerdo a las combinaciones encontradas. Se conformaron 2 grupos en los cuales encontramos que los pacientes que no mejoraron su CVF a los 12 meses tenían mayor edad, mayor tiempo de evolución de su enfermedad, y en mayor proporción presencia de hipocratismo digital al momento de ser diagnosticados con diferencia estadísticamente significativa. La mortalidad general fue del 10 %, pero de acuerdo a los subgrupos formados se observo una tendencia a tener mayor sobrevivencia en aquellos pacientes que presentaron mejoría de su CVF evaluada a los 12 meses de seguimiento en comparación a su basal ($p \leq 0.019$, OR 5.77, IC 1.33 – 24.97).

Nuestros resultados no se adecuan a lo reportado en la literatura tanto por el hallazgo de una discrepancia entre las variables utilizadas para evaluar la evolución de los pacientes con AAE en cerca de la mitad de los casos, y una amplia gama de combinaciones en el comportamiento de las mismas. Esto sugiere que habrá que revisar si este mismo hallazgo sucede en la FPI, y por lo tanto los criterios sugeridos por el consenso no agrupan realmente a todos los pacientes.

ABREVIATURAS Y PALABRAS CLAVE.

AAE.	Alveolitis alérgica extrínseca.
ATS.	American Thoracic Society.
BPCA.	Biopsia pulmonar a cielo abierto.
CFV.	Capacidad vital forzada.
DLCO.	Difusión de monóxido de carbono.
D (A-a)O ₂ .	Diferencia alveolo-arterial de oxígeno.
FBC.	Fibrobroncoscopía.
FPI.	Fibrosis Pulmonar Idiomática.
CRF.	Capacidad residual funcional.
LBA.	Lavado bronquioalveolar.
PaO ₂ .	Presión arterial de oxígeno.
PFR.	Pruebas de función respiratoria
SaO ₂ .	Saturación arterial de oxígeno.
SpO ₂ .	Saturación por pulso de oxígeno.
TACAR.	Tomografía axial computada de alta resolución.
TGF.	Factor de crecimiento tisular (siglas en inglés).
CPT.	Capacidad pulmonar total.
VEF1.	Volumen espiratorio forzado del primer segundo.
VEF1/CVF.	Relación volumen espirado forzado del primer segundo/capacidad vital forzada.
VR.	Volumen residual.
Vt.	Volumen corriente (siglas en inglés).

Palabras clave: Neumonitis por hipersensibilidad, pronóstico, pruebas de función respiratoria, mortalidad.

UTILIDAD DEL CAMBIO EN LA CAPACIDAD VITAL FORZADA (CVF) Y PRESION ARTERIAL DE OXIGENO (PaO₂) PARA EVALUAR LA EVOLUCION DE LOS PACIENTES CON ALVEOLITIS ALERGICA EXTRINSECA

Introducción.

La alveolitis alérgica extrínseca (AAE), conocida también como neumonitis por hipersensibilidad, es un síndrome que se manifiesta como una enfermedad crónica con exacerbaciones frecuentes. Asociado a la exposición repetitiva a un agente antigénico inhalado, de tipo orgánico, que puede ser proteínas de mamíferos o aves, hongos, bacterias termófilas, y ciertos compuestos químicos de peso molecular pequeño; se produce una respuesta inflamatoria linfocítica en las vías aéreas periféricas y en el tejido intersticial circundante¹.

A pesar de haber una extensa historia de descripciones de esta patología, es hasta los últimos 30 años que se han identificado infinidad de agentes y antígenos capaces de desarrollar la enfermedad. Esto mismo ha hecho que exista en la literatura una infinidad de nombres asociado al agente causal que describen el mismo síndrome.

Epidemiología.

La incidencia de la AAE es baja, lo que sugiere que deben existir factores de susceptibilidad en el huésped junto con las condiciones del ambiente para que se desarrolle la enfermedad. De las personas expuestas a un agente etiológico potencial, solo algunos desarrollarán la enfermedad. En comunidades de granjeros se ha visto que sólo 1 a 6 % desarrollará la enfermedad del granjero².

Se cree que aproximadamente 5 a 15% de las personas expuestas a altos niveles de los agentes asociados, desarrollarán la enfermedad³.

Patogenia.

Existen mecanismos tanto humorales como celulares en la patogénesis de este síndrome, que actúan en diferentes fases y formas clínicas de la enfermedad.

Inicialmente se pensaba que la enfermedad se desarrollaba por complejos inmunes, dado la presencia de anticuerpos específicos y de complejos inmunes obtenidos de LBA; así como el cuadro clínico agudo de la enfermedad. Sin embargo, estudios recientes han demostrado la presencia de anticuerpos en pacientes expuestos que no desarrollan la enfermedad, y además que el hallazgo de los complejos inmunes es infrecuente en el LBA de todos los pacientes con la enfermedad.

La teoría que en los últimos 20 años se ha sostenido, es la lesión por hipersensibilidad retardada mediada por linfocitos T. Ésta se basa en hallazgos histopatológicos, el gran número de linfocitos encontrados en el LBA, la producción de linfocinas por linfocitos T activados y la reproducción de la enfermedad en ratones no sensibilizados cuando se transfieren linfocitos T específicamente sensibilizados.

Con el análisis microscópico del tejido pulmonar se pueden considerar 3 estadios de la enfermedad: infiltración aguda linfocítica, formación de granulomas subagudos y fibrosis crónica.

La fisiopatología de éste síndrome comienza después de la inhalación de los antígenos que se unen a los anticuerpos IgG e inician la fase aguda de la enfermedad; estos complejos inmunes desencadenan la cascada del complemento y en consecuencia activa a los macrófagos alveolares, quienes liberan una serie de citocinas para atraer inicialmente a los neutrófilos y horas después a linfocitos tanto circulantes como a monocitos y células plasmáticas. Después del reclutamiento dentro del pulmón de los monocitos-macrófagos, éstos se desarrollan en células epiteloides y células gigantes multinucleadas dando lugar a la fase de formación de granulomas. Finalmente, al igual que en otras enfermedades granulomatosas, los miofibroblastos secretan colágena tempranamente y el granuloma es sustituido por proteínas de la matriz extracelular; además los macrófagos alveolares expresan cantidades enormes de TGF-beta, un potente estimulador de la fibrosis y la angiogénesis⁴.

Cuadro clínico.

Los signos y síntomas son inespecíficos, dependen directamente del tipo y duración de la interacción entre el agente incitante ambiental, el huésped susceptible, y la respuesta humana resultante dentro del microambiente de las vías aéreas y/o compartimiento

intersticial pulmonar. Al parecer existen tres fases -con episodios de exacerbación entre ellas- aguda, subaguda y crónica. Cada fase tiene características clínicas, diagnósticas e inmunopatológicas más o menos diferenciables entre ellas, y estos datos clínicos junto con los hallazgos por imagen, correlacionan cercanamente con los hallazgos histopatológicos.

Sin embargo, el cuadro clínico por sí mismo no es específico, y debido a que es una entidad poco frecuente, frecuentemente es subdiagnosticada y confundida con padecimientos banales de las vías respiratorias.

En la fase aguda los síntomas sistémicos de fiebre, escalofríos, y mialgias ocurren junto con síntomas respiratorios de tos y disnea. Típicamente dentro de las 4 a 12 hrs después de la exposición a grandes cantidades del antígeno agresor, los hallazgos clínicos incluyen fiebre y estertores, con leucocitosis en las pruebas de laboratorio.

En el caso de síntomas recurrentes con una historia de exposición de alto riesgo deben de llevar a considerar el diagnóstico de alveolitis alérgica.

Las formas subaguda y crónica se presentan con un inicio insidioso de síntomas respiratorios, frecuentemente con síntomas generales no específicos como fatiga, malestar general y pérdida de peso. Cianosis y falla cardíaca derecha pueden ocurrir en la fase final de la enfermedad⁵.

Imagenología.

Muchos pacientes muestran importante deterioro de la difusión pulmonar, aunque las placas de tórax son normales. Esto confirma los hallazgos de que el cuadro radiológico es menos evidente que el cuadro clínico y las anomalías funcionales.

Los cambios agudos varían y es posible encontrar hasta en el 20% de los casos radiografías del tórax normales⁶. Los cambios agudos pueden ser divididos dentro de tres grupos: a) apariencia de vidrio despulido, b) cambios nodulares, o c) opacidades en parches. Estos tres grupos a su vez pueden ser clasificados dentro de otros subgrupos 1) mínimos, 2) definidos, o 3) marcados. La imagen en vidrio despulido puede ser solamente clasificada como cambios mínimos o marcados; los cambios mínimos son frecuentemente y fácilmente sobrevalorados, sobre todo si no se conoce la historia de la enfermedad y aún en el periodo de seguimiento. Los cambios definidos son discretos, por otro lado los cambios marcados consisten de opacidades tenues adicionales.

Característicamente en el pulmón del granjero en fase aguda han sido descritos las alteraciones radiológicas como sombras micronodulares, difusas generalizadas o predominantemente en regiones basales.

Los cambios crónicos (la forma fibrótica), incluyen diferentes grados de densidades lineales y reticulares, formación de quistes y retracciones⁷.

Las imágenes encontradas en la TACAR son típicos en la AAE pero no específicos⁸. Una variedad de patrones han sido descritos: 1) opacidades en vidrio deslustrado, 2) nódulos centrolobulillares, 3) fibrosis, 4) patrón de atrapamiento aéreo en mosaico, 5) enfisema. Muchos de estos patrones han sido correlacionados con los hallazgos histopatológicos y algunos con anomalías funcionales pulmonares⁴.

La atenuación en vidrio despulido, la cuál predomina en los lóbulos inferiores, es el hallazgo más frecuente en la fase aguda⁹. En la fase subaguda, los hallazgos incluyen nódulos pequeños mal definidos, opacidades en vidrio despulido en parches y atrapamiento aéreo. Es por ello que el hallazgo de la combinación de nódulos centrilobulares con atenuación en vidrio despulido en parches y zonas de atrapamiento aéreo indican particularmente la sospecha de AAE¹⁰. Los pacientes en la fase crónica también pueden presentar nódulos centrolobulares y opacidades en vidrio despulido, pero la constante es mostrar un infiltrado reticular que puede evolucionar a panal de abejas.

Pruebas de Función Respiratoria (PFR).

Las pruebas de función respiratoria (PFR) iniciales deben incluir una espirometría (con y sin broncodilatador), volúmenes pulmonares por pletismografía y DLCO corregida para la hemoglobina. Las PFR no pueden distinguir entre la inflamación pulmonar activa versus fibrosis, pero son de suma importancia en la evaluación objetiva de los síntomas, para graduar la severidad de la enfermedad y monitorizar la respuesta a la terapéutica o la progresión de la enfermedad.

Las anomalías de las PFR reflejan los efectos de una alta retracción elástica pulmonar y de la disfunción alveolo-capilar. Típicamente se observan defecto restrictivo simétrico con disminución de los volúmenes pulmonares en reposo (capacidad pulmonar total CPT, capacidad residual funcional CRF) a < 80% del predicho. Los volúmenes forzados (volumen forzado del 1 segundo VEF1, capacidad vital forzada CVF) disminuyen en

paralelo con una relación VEF1/CVF normal o elevada^{11, 12, 13}. La CVF correlaciona con el volumen corriente y con el resto de los volúmenes en reposo¹⁴. En la AAE es característico encontrar también un volumen residual (VR) incrementado, con una relación VR/CPT también incrementada.

Junto con la restricción pulmonar, la otra alteración importante es la alteración en el intercambio de gases. La capacidad de difusión (DLCO) en forma característica se encuentra disminuida cuando se ajusta a la hemoglobina¹⁵.

La presencia de hipoxemia inducida por el ejercicio en el cuál característicamente presentan una caída de 4-5% de la saturación arterial de oxígeno (SpO₂) es un hallazgo que se encuentra desde estadios tempranos de la enfermedad, aún cuando la pruebas de función pulmonar sean normales. Además de incrementar la diferencia entre la presión parcial de oxígeno alveolar y la arterial (DA-aO₂)^{16, 17}.

Pruebas de laboratorio.

El laboratorio clínico básico es inespecífico para ésta enfermedad e incluso podría ser innecesario para el diagnóstico. Más bien es una herramienta útil para el hallazgo de morbilidad agregada o complicaciones resultantes del tratamiento.

El hallazgo de anticuerpos precipitantes específicos en suero de los pacientes con sospecha de AAE de aguda diagnóstica pero no es ni sensible ni específica. Se han encontrado precipitinas en 3 a 30 % de los granjeros asintomáticos¹⁸ y en 50% de los cuidadores de pichones¹⁹.

Fibrobroncoscopia.

La fibrobroncoscopia (FBC) es uno de los métodos invasivos utilizados para el diagnóstico diferencial de la enfermedad pulmonar infiltrativa difusa. En algunos casos es de ayuda para el diagnóstico (como en la sarcoidosis) en ausencia de BPCA y en otros casos es un requisito el LBA y/o biopsia transbronquial para excluir otros diagnósticos (como en la FPI)²⁰.

Un conteo de linfocitos normal en el LBA puede prácticamente descartar la presencia de la AAE, pero un LBA con linfocitosis no es específico para ésta²¹. Existen muchas enfermedades con un patrón diferencial celular linfocítico; por ello es importante tener en

mente que el conteo diferencial celular del LBA no puede ser utilizado como un hallazgo aislado para hacer un diagnóstico, sino siempre ser interpretado en el contexto de la historia de la enfermedad, los hallazgos clínicos de laboratorio y radiológicos²².

Diagnóstico.

En casos típicos, la historia de una exposición conocida a un agente sospechoso, la presencia de enfermedad pulmonar intersticial caracterizada por alteraciones funcionales y evidencia radiológica o por TACAR y con la confirmación serológica de anticuerpos IgG en contra del antígeno agresor, es suficiente para el diagnóstico. Sin embargo en otros casos, sobre todo en las fases subaguda-crónica de la AAE es necesario el lavado bronquioloalveolar y la biopsia pulmonar para realizar el diagnóstico diferencial.

En 1989 la Academia Americana de Alergia, Asma e Inmunología propuso criterios diagnósticos para la neumonitis por hipersensibilidad; los cuales fueron actualizados por Schuyler y Corner en 1997, dividiéndolos en criterios mayores y criterios menores. Por este método el diagnóstico se considera confirmado si reúne 4 criterios mayores y al menos 2 criterios menores, habiendo ya descartado cualquier otra enfermedad que presente signos y síntomas similares.

Sin embargo, en éstos criterios diagnósticos no se toma en cuenta la TACAR, que es una herramienta muy útil actualmente.

Recientemente se realizó un estudio por parte del Grupo Internacional de estudio de la Neumonitis por Hipersensibilidad en el cual con base a los hallazgos clínicos y básicos de laboratorio para poder predecir la presencia de AAE, estos factores predictores son: 1) exposición a un antígeno conocido, 2) episodios recurrentes de síntomas, 3) aparición de los síntomas 4 a 8 hrs después de la exposición, 4) pérdida de peso, 5) presencia de estertores en velcro en el examen físico, 6) presencia de anticuerpos en contra del antígeno identificado. Teniendo con la combinación de estos hallazgos una sensibilidad y especificidad del 86%²³.

Tratamiento.

El único tratamiento realmente efectivo es el reconocimiento y control de la exposición.

En la etapa aguda el manejo de soporte y dosis bajas de corticoesteroides (prednisona 0.5 mg/Kg/día, 2 a 4 semanas) ha demostrada ser efectiva, observando mejoría en 1 a 6 meses revirtiendo la afectación en la capacidad de difusión y le mecánica estática. En los casos subagudos han requerido dosis altas de esteroides durante algunos meses, y en las fases crónicas aún falta por determinar su efecto benéfico de éstos. Ya que la bronquiolitis acompañante y la formación de granulomas pueden requerir de largo tiempo para resolver, aún con altas dosis de esteroides

Pronóstico y sobrevida.

La neumonitis por hipersensibilidad es una enfermedad con un curso impredecible. Actualmente, hay solamente algunos parámetros funcionales y marcadores bioquímicos que podrían servir como guías que pudieran predecir la evolución y el pronóstico de estos pacientes²⁴. Sin embargo, hasta el momento son sólo hallazgos aislados, y en algunas ocasiones no reproducibles. En general depende de algunos factores:

- a) Tipo y duración de la exposición al antígeno.
- b) Composición química del antígeno.
- c) La respuesta del pulmón del huésped al daño inmunopatológico.

Los reportes sobre incidencia o tasas de mortalidad asociadas ala alveolitis alérgica son limitados. Siendo reportadas tasas de 1%²⁵.

Las formas agudas de la enfermedad cuando son tratadas a tiempo tienen un pronóstico favorable, existiendo estudios con seguimiento a 10 años que reportan ningún caso de mortalidad²⁶. Sin embargo, en los casos crónicos ésta sobrevida es mala, la experiencia del grupo mexicano del INER en el caso de alveolitis crónica muestra una mortalidad del 25% a 5 años²⁷.

Específicamente la enfermedad de los cuidadores de pichones tiende más a evolucionar hacia la fibrosis comparada con el pulmón del granjero que tiende a desarrollar enfisema.

En los pacientes con enfermedad crónica se ha demostrado que el grado de fibrosis vista en las biopsias de pulmón tomadas a cielo abierto, la presencia de panalización en la

radiografía del tórax y la presencia de hipocratismo son los mejores predictores de mortalidad^{3,28}.

Otros factores asociados al desarrollo de fibrosis, encontrados en los LBA, no han podido asociarse como predictores de la evolución. Tan sólo algunos reportes de actividad de anticuerpos de subclases IgG e IgA así como el grado de linfocitosis en el LBA pueden ser útiles para determinar la progresión de la enfermedad en la AAE²⁹. El porcentaje de linfocitos encontrados en el LBA en cuanto a factor para predecir el buen o mal pronóstico de la neumonitis ha sido controvertido. Así como tampoco se ha logrado correlacionar la intensidad de la linfocitosis y el grado de alteración funcional o la intensidad de los infiltrados radiológicos en las fases aguda o subaguda³⁰.

Dentro de los pacientes en tratamiento, además de la adherencia al mismo, se ha demostrado que el no interrumpir la inhalación del agente causal es un factor de mal pronóstico.

La recuperación de la función pulmonar puede ocurrir aún muchos años después del diagnóstico y tratamiento³¹, incluso algunos pacientes permanecen con afectación en la función pulmonar, hipoxemia o disminución en la difusión^{32,33}. Después de un episodio de neumonitis por hipersensibilidad aguda la capacidad de difusión pulmonar disminuye 10% y después de 2 o más eventos disminuye en un 20 %.

Por otro lado se ha encontrado la incidencia simultánea de otras patologías pulmonares que afectan principalmente la vía aérea y que pueden alterar el curso de la enfermedad. En un estudio³⁴ se encontró en pacientes con pulmón del granjero 16% cursaban con asma y 23 % con bronquitis crónica. Aunque aún en pacientes sin asma puede encontrarse en las pruebas de función respiratoria un patrón obstructivo, debido a la bronquiolitis con que cursan y a los cambios de tipo enfisematoso como secuela a largo plazo.

En otros casos se ha intentado correlacionar el cuadro clínico y las anomalías funcionales con los hallazgos radiológicos. Sin embargo, los cambios radiológicos agudos (opacidades nodulares, en vidrio despulido, parches difusos) no correlacionan con los valores de función pulmonar. Además de que la recuperación de la función pulmonar es independiente del tipo o severidad de los cambios radiológicos vistos en las fases agudas. Cuando las anomalías radiológicas persisten por 6 meses o más, indican que hay falla

en la resolución del cuadro, a pesar del tratamiento instituido con esteroides sistémicos(1), e indica el inicio del estado crónico de la enfermedad³⁵, y hasta el momento las pruebas fisiológicas y los marcadores bioquímicos que pudieran predecir quien desarrollaría éstos cambios fibroticos crónicos son difíciles de realizar en forma rutinaria^{36, 37, 38}.

No solo parámetros fisiológicos o radiológicos se han buscado como predictores del curso de la enfermedad o que correlacione con las características histopatológicas, sino también parámetros clínicos. Sin embargo, hasta el momento éstas últimas solo logran diferenciar los extremos del curso de la enfermedad y en estos extremos correlacionan con los hallazgos histológicos³⁹. En otros casos los parámetros asociados a una declinación longitudinal de la función respiratoria son la edad, altitud y la presencia de bronquitis crónica y disnea al momento de la presentación; siendo éstos últimos, la bronquitis y la disnea, los factores asociados con una declinación acelerada en la función respiratoria⁴⁰.

En la experiencia mexicana se encontraron algunos factores asociados a mal pronóstico entre ellos destacan mayor edad, sexo masculino, hipocratismos digital, eritrocitosis, mayor desaturación de oxígeno, patrón radiológico en panal de abeja, y obviamente el predominio de fibrosis en el estudio morfológico⁴¹.

Dentro de la historia natural de la enfermedad un punto de corte importante es el momento en que la patología toma alguna de las rutas para su recuperación o empeoramiento y posteriores complicaciones. En otras patologías existen datos clínicos y/o de laboratorio que predicen con cierto grado de error el curso que tomará la enfermedad. Además estos datos clínicos y paraclínicos, habitualmente tiene un comportamiento acorde con la evolución del paciente; es decir se espera que si hay deterioro o mejoría clínico del paciente, esto se demuestre en los estudios paraclínicos.

En el caso de la patología pulmonar intersticial, hay criterios más o menos bien definidos para valorar la respuesta al tratamiento en la fibrosis pulmonar idiopática (los que han sido publicados en el consenso del año 2000) con los que se determina mejoría, empeoramiento o estabilidad. Estos criterios incluyen parámetros de la función respiratoria y del intercambio de gases⁴².

Los mismos criterios han sido utilizados en el resto de las enfermedades infiltrativas difusas para evaluar su evolución y respuesta a la terapéutica empleada, incluyendo la neumonitis por hipersensibilidad, para ésta última no hay criterios propios.

Además, en la práctica diaria realizada en la clínica de enfermedades intersticiales del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias se tiene la impresión que para los pacientes con alveolitis alérgica extrínseca, no son aplicables los criterios utilizados.

JUSTIFICACION.

El presente trabajo se basa en la premisa de que en la literatura no se han definido parámetros específicos para evaluar y clasificar objetivamente la evolución funcional y de intercambio de gases en alveolitis alérgica extrínseca. Al utilizar criterios estudiados para otra enfermedad, ¿Es esto adecuado? Y ¿Qué papel juegan la variación en el tiempo de la CVF y la PaO₂ para determinar la evolución de la enfermedad?.

OBJETIVO GENERAL.

Evaluar si los criterios funcionales como son la Capacidad Vital Forzada (CVF) y la Presión Parcial arterial de Oxígeno (PaO₂) utilizados en la evolución de los pacientes con FPI, son aplicables en los pacientes con Alveolitis Alérgica Extrínseca (AAE) del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias.

HIPÓTESIS.

HIPOTESIS DE TRABAJO.

Los criterios de variación en la CVF y la PaO₂ utilizados para evaluar la evolución de la FPI, no son adecuados para evaluar la evolución de los pacientes con alveolitis alérgica extrínseca.

HIPOTESIS ALTERNA.

Los criterios de variación en la CVF y la PaO₂ utilizados para evaluar la evolución de la FPI, son adecuados para evaluar la evolución de los pacientes con alveolitis alérgica extrínseca.

METRIAL Y METODOS.

CRITERIOS DE INCLUSION.

- Pacientes mayores de 18 años de edad que ingresaron a la clínica de enfermedades intersticiales entre enero del año 2000 y diciembre del año 2004.
- Pacientes con diagnóstico confirmado por biopsia pulmonar o cumplan criterios diagnósticos de alveolitis alérgica extrínseca.
- Cuenten con pruebas de funcionamiento respiratorio al momento de su diagnóstico y con gasometría, realizados en el laboratorio de fisiología pulmonar del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias.
- Pacientes que cumplan un año de seguimiento con pruebas de función pulmonar y gasometría, realizados en el laboratorio de fisiología pulmonar del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias.

CRITERIOS DE NO INCLUSION.

- Pacientes no incluidos en la base de datos perteneciente a los pacientes atendidos en la clínica de enfermedades intersticiales.
- Pacientes con diagnóstico distinto a alveolitis alérgica extrínseca.
- Pacientes sin seguimiento funcional a los 12 meses.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.

- No aplica.

Para evaluar que la aplicación de los criterios que califican la evolución en la alveolitis alérgica extrínseca son adecuados, se llevo a cabo el presente estudio observacional, retrospectivo, longitudinal. Para tal efecto se realizo una revisión de los expedientes de los pacientes mayores de 18 años con diagnóstico confirmado de alveolitis alérgica extrínseca

(clínico o por BPCA) que ingresaron a la Clínica de Enfermedades Intersticiales del INER durante el periodo comprendido de enero de 1990 a diciembre del año 2000.

De todos ellos se recolectaron los datos demográficos (sexo, edad, ocupación), sus antecedentes exposicionales (tabaquismo, exposición a aves, tipo de aves), tiempo de exposición, co-morbilidad (principalmente enfermedades crónico degenerativas-DM y HAS-), registro de función respiratoria e intercambio de gases al momento del diagnóstico y a los 12 meses de tratamiento especialmente la CVF y la PaO₂. De acuerdo a éstos últimos datos (CVF y PaO₂) se agruparon a los pacientes de acuerdo a los criterios internacionales de mejoría cuando la CVF incrementa en 10 % o 200 ml y la PaO₂ incrementa 4 mmHg; deterioro cuando la CVF disminuye 10 % o más de 200 cc y la PaO₂ disminuye 4 mmHg; y estable cuando no presento ninguno de los anteriores. Posteriormente se hizo la comparación entre cada grupo en cuanto a las características basales y los valores de cada parámetro.

Todas las variables nominales son presentadas en porcentaje, las variables continuas presentadas con promedio y desviación estándar. Las diferencias serán analizadas para las variables categóricas con la prueba de chi cuadrada y para las numéricas con la prueba T de dos colas.

De acuerdo al análisis de evolución y mortalidad se realizo la prueba de Cox y curva de Kaplan Meyer para la mortalidad y sobrevida.

El análisis estadístico y el procesamiento de las graficas se realizo con el paquete estadístico SPSS versión 10.0.

CONSIDERACIONES ETICAS.

Este estudio se ajusta a las normas éticas institucionales, a la Ley General de Salud en materia de experimentación en seres humanos, y así como a la declaración de Helsinki, con modificación en el congreso de Tokio, Japón en 1983.

Debido a que se trata de un estudio observacional y retrospectivo los datos fueron obtenidos directamente del expediente clínico, la información se manejo de acuerdo a lo que marca el secreto profesional y no se realizo ninguna acción que conllevara un riesgo para el paciente no se elaboro carta de consentimiento informado

RESULTADOS.

De un total de 384 pacientes, captados en la base de datos de la clínica de enfermedades intersticiales, se analizaron 132 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión.

De estos 132 pacientes, 121 fueron mujeres (91.7%) y 11 hombres (8.3 %); la edad promedio fue de 46.55 ± 13.56 años. El tabaquismo estuvo presente en el 20.5% de la muestra en total, fumando en promedio 6 cigarrillos al día con un rango 1 a 20 cigarrillos al día. La exposición a aves presente en el 92.4% (122 pacientes) con un mediana de exposición de 122 días (rango 1 a 972 días). Al momento de ser diagnosticados en el instituto, el promedio de tiempo transcurrido desde el inicio de sus síntomas y el momento del diagnóstico era de 28 meses con un rango de 1 a 144 meses. Hubo 28 pacientes con antecedente de hipertensión arterial sistémica (21.4%) y 11 pacientes con Diabetes mellitus (8.3 %).

Las pruebas de función respiratoria y de gasometría tomadas a la muestra al inicio y a los 12 meses de seguimiento se muestran en la Tabla 1.

TABLA 1. Pruebas de función respiratoria y gasometría de la muestra total, basales y a los 12 meses de seguimiento.

N = 132	Basal	12 meses	p
CVF (% pred)	55.19 ± 19.07	62.61 ± 24.50	< 0.001
CPT (% pred)	63.64 ± 17.96	69.26 ± 21.82	< 0.001
PaO ₂ (mmHg)	51.21 ± 10.01	53.36 ± 12.22	NS
SaO ₂ Reposo %	84.76 ± 7.41	84.95 ± 11.03	NS
SaO ₂ Ejercicio %	73.11 ± 11.40	74.87 ± 14.33	NS

% pred: valor expresado com porcentaje del predicho para su edad, sexo y talla.

Se tomaron las 2 variables principales a estudiar (CVF y PaO₂) y de acuerdo a su variación en la evolución se agruparon a los pacientes de acuerdo a los criterios de la ATS como mejoría, estable (o sin cambio) y deterioro. Tabla 2.

En ésta tabla podemos observar que 33 pacientes presentaron mejoría de su FVC y PaO₂, 32 pacientes no presentaron cambio ni en la FVC ni en la PaO₂, y 10 pacientes presentaron deterioro de la FVC y la PaO₂.

Con ello encontramos que la variación en el tiempo de la CVF y la PaO₂ coincidió en el mismo sentido en sólo 75 pacientes de la muestra (56.8 %).

Tabla 2. Tabla 2 x 2, coincidencia del cambio de CVF y PaO₂ al evaluar la evolución (12 meses) de los pacientes con AAE.

CAMBIO EN LA CVF					
		Incremento más de 200ml o >10%	Permanecio sin cambio	Disminuyo más de 200ml o más 10%	Total
CAMBIO EN LA PO ₂	Incremento más de 4mmHg	33 *	12	7	52
	Permanecio sin cambio	13	32 *	6	51
	Disminuyo más de 4mmHg	8	11	10 *	29
Total		54	55	23	132

* Coincidencia en la variación entre CVF y PaO₂.

Los restantes 57 pacientes de la muestra (43.2%) presentaron discrepancia en la variación de la CVF y la PaO₂ al evaluar su evolución.

Con estos datos se formaron los 2 grupos principales de estudio:

Grupo I (Coincide) en donde la variación de la CVF y la PaO₂ fue en el mismo sentido, contando con 75 pacientes.

Grupo II (Discrepa) en donde la variación de la CVF y la PaO₂ es diferente para cada parámetro, integrado por 57 pacientes.

Las características generales, co-morbilidad y factores exposicionales de cada grupo se muestran en la Tabla 3.

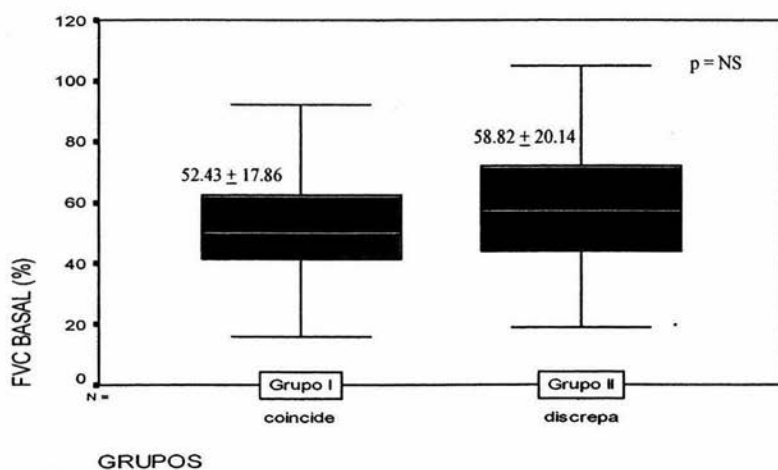
TABLA 3. Características generales de acuerdo a Grupo I (coinciden) y Grupo II (Discrepa).

	Coinciden (n=75)	Discrepan (n= 57)	p
Edad	45.04 ± 15.19	48.53 ± 10.88	NS
Femenino	67(%)	54(%)	NS
Masculino	8 (%)	3(%)	NS
Tabaquismo positivo.	13	14	NS
No cigarrillos/día (mediana, rango).	6 (1-20)	6 (1-20)	NS
No. aves expuesto.	17 (1-200)	9 (1-100)	NS
Tiempo de exposición.	113 (3-972)	136 (1-588)	NS
HAS	16	12	NS
DM	6	5	NS
Tiempo de padecimiento actual	26 (1-144)	32 (1-120)	NS
Hipocratismo digital presente.	31 *	33 *	0.069

Al analizar de las pruebas de función respiratoria y gasometría las variables escogidas para el presente estudio encontramos:

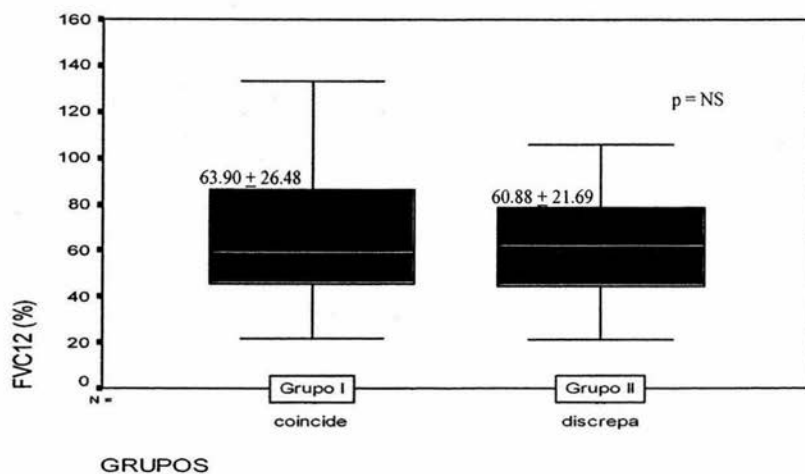
Para el Grupo I la CVF basal fue de 52.43 ± 17.86 ; para el Grupo II la CVF basal fue de 58.82 ± 20.14 sin ser significativa la diferencia ($p = 0.60$) entre los grupos. Grafica 1.

GRAFICA 1. Comparación de la CVF basal entre el Grupos I (Coincide) y Grupo II (discrepa).



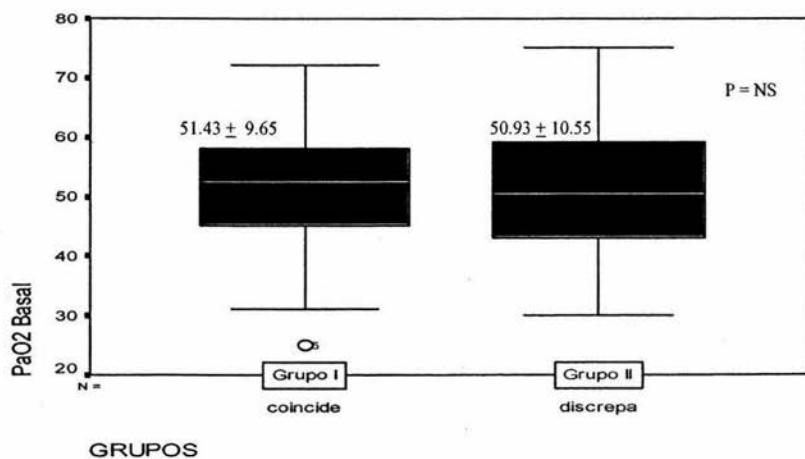
La CVF a los 12 meses fue de 63.90 ± 26.48 , 60.88 ± 21.69 para los Grupos I y II respectivamente sin tener diferencia significativa entre ellos. Grafica 2.

GRAFICA 2. Comparación de la CVF, registrada a los 12 meses de seguimiento, entre el Grupo I (Coincide) y el Grupo II (Discrepa).



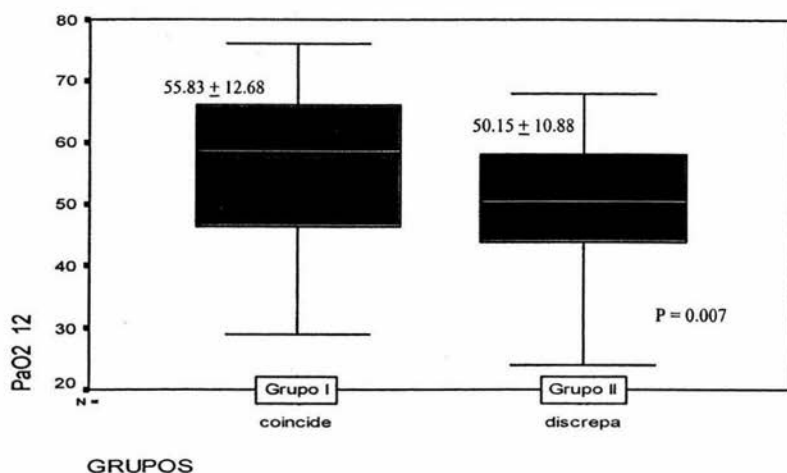
La PaO₂ basal para el Grupo I fue de 51.43 ± 9.65 ; para el Grupo II 50.93 ± 10.55 sin diferencia estadística. Grafica 3.

GRAFICA 3. Comparación de la PaO₂ basal, entre el Grupo I (Coincide) y el Grupo II (Discrepa).



La PaO₂ a los 12 meses fue de 55.83 ± 12.68 y 50.15 ± 10.88 para los grupos I y II respectivamente, siendo significativa ($p = 0.007$) la diferencia entre los grupos. Graficas 4.

GRAFICA 4. Comparación de la PaO₂ a los 12 meses de evolución, entre los Grupos I (Coincide) y Grupo II (Discrepa).



De acuerdo a esta variación en sentidos diferentes de la CVF y la PaO₂ se buscaron las combinaciones posibles. Se encontraron 9 combinaciones de las variaciones de la CVF (mejoría, igual, peor) y la PaO₂ (mejor, igual, peor). Con la distribución de pacientes como se muestra en la Tabla 4.

TABLA 4. Grupos formados con las combinaciones encontradas entre la variación de la CVF y la PaO₂.

CVF - PaO ₂	Frecuencia	%
Mejor - mejor	33	25.0
Mejor - igual	13	9.8
Mejor - peor	8	6.1
Igual - mejor	12	9.1
Igual - igual	32	24.2
Igual - peor	11	8.3
Peor - mejor	7	5.3
Peor - igual	6	4.5
Peor - peor	10	7.6
Total	132	100 %

La mortalidad de la muestra en total fue de 14 pacientes (10.6%). De acuerdo a los grupos principales de estudio, en el Grupo I (coincidentes) la mortalidad fue del 6.1 % (8 pacientes) y en el Grupo II (discrepantes) fue del 4.5% (6 pacientes), sin haber diferencia estadísticamente significativa entre ellos.

Para buscar como se pudo distribuir la mortalidad en cada subgrupo de combinaciones encontradas, se realizó la tabla de frecuencia correspondiente. Tabla 5.

TABLA 5. Mortalidad de acuerdo a los subgrupos por combinación de variaciones en CVF y PaO₂.

CVF - O ₂	VIVO	MUERTO	TOTAL
*Mejor – Mejor	32	1	33
*Mejor – Igual	13	0	13
*Mejor – Peor	8	0	8
Igual – Mejor	11	1	12
Igual – Igual	28	4	32
Igual – Peor	10	1	11
Peor – Mejor	5	2	7
Peor – Igual	4	2	6
Peor – Peor	7	3	10
Total.	118	14	132

Debido a la tendencia observada en la mortalidad y a que no se mostró diferencia relevante en cuanto a características basales y funcionales entre ambos grupos originales; se reordeno la muestra en 2 nuevos grupos de acuerdo al comportamiento de la CVF:

Grupo A cuando la CVF mejoró (incremento de 200 cc o incremento en más del 10 %) 54 pacientes (40.9%); y

Grupo B cuando la CVF se mantiene igual o empeora (deterioro de 200 cc o > 10%) con 78 pacientes (59.1%).

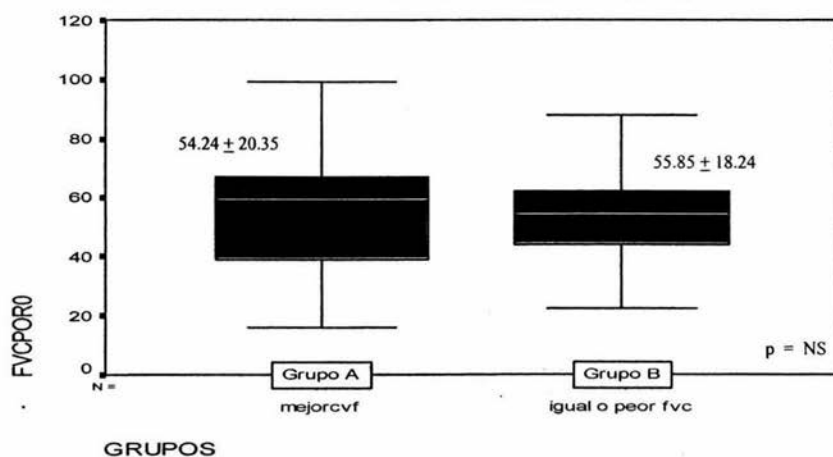
Las características generales de los grupos A y B se muestran en la Tabla 6.

Tabla 6. Características generales de acuerdo al comportamiento de la CVF.

	Mejoría de CVF (n=54)	Igual o peor CVF (n=78)	p
Edad	42.20 ± 13.71*	49.55 ± 12.69*	0.002
Femenino	49	72	NS
Masculino	5	6	NS
Tabaquismo positivo.	10	17	NS
No cigarrillos/día (mediana, rango).	6 (1 – 20)	5 (1 – 20)	NS
No. aves expuesto.	17	13	NS
Tiempo de exposición.			
HAS	13	15	NS
DM	4	7	NS
Tiempo de padecimiento actual	19 *	35 *	0.001
Hipocratismo digital presente.	19 *	45 *	0.014

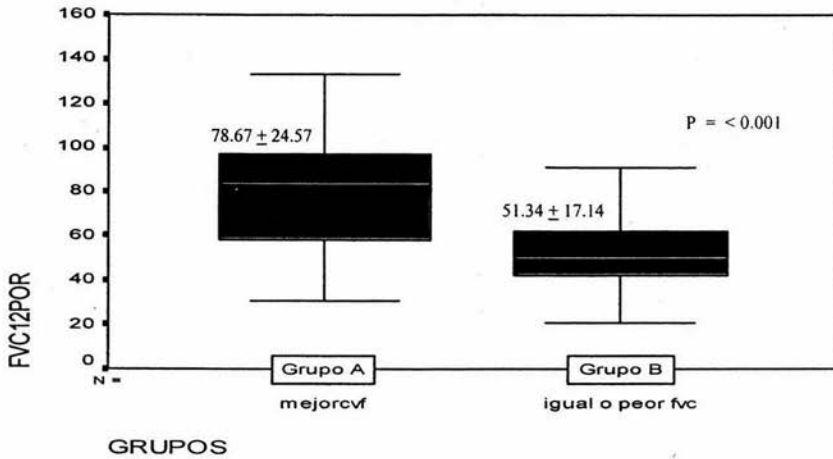
Los valores para la CVF basal en el Grupo A y Grupo B fueron 54.24 ± 20.35 y 55.85 ± 18.24 sin ser estadísticamente significativos. Grafica 5.

GRAFICO 5. Comparación de la CVF basal entre los Grupos A (mejor CVF) y Grupo B (igual o pero CVF)



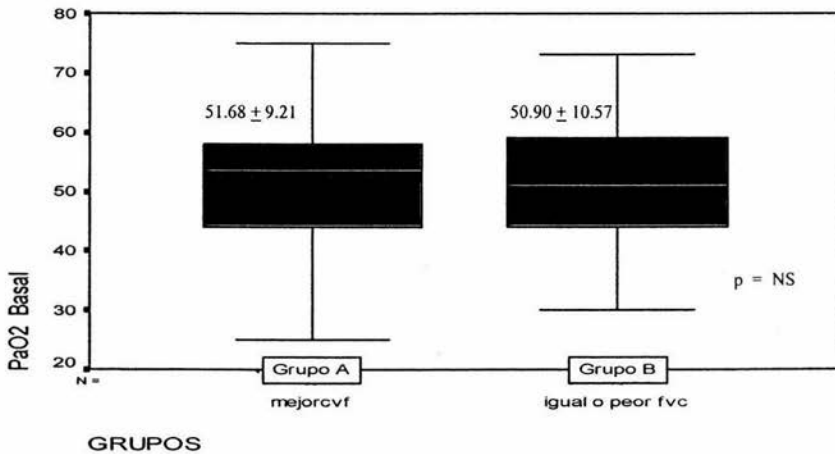
Los valores de la CVF a los 12 meses para los Grupos A y B fueron 78.67 ± 24.57 y 51.34 ± 17.14 , respectivamente con diferencia significativa ($p < 0.001$). Gráfica 6.

GRAFICA 6. Comparación de la CVF a los 12 meses de evolución entre el Grupo A (mejor CVF) y el Grupo B (igual o pero CVF).



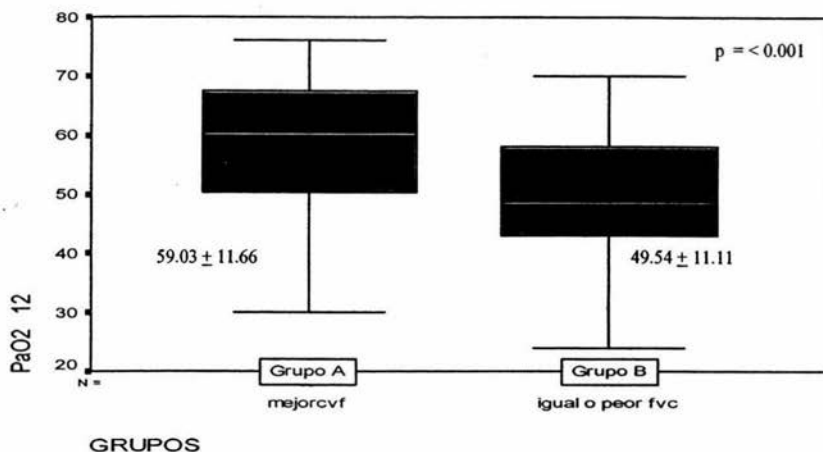
Se encontró a los valores de PaO₂ basales entre los Grupos A y B (51.68 ± 9.21 y 50.90 ± 10.57 respectivamente) sin diferencia significativa. Grafica 7.

GRAFICA 7. Comparación de la Presión arterial de Oxígeno basal entre el grupo A (mejor CVF) y el Grupo B (igual o peor CVF)



Pero el valor de PaO₂ de 12 meses (59.03 ± 11.66 y 49.54 ± 11.11 respectivamente) con diferencia significativa (p < 0.001), como se muestra en las figuras 8.

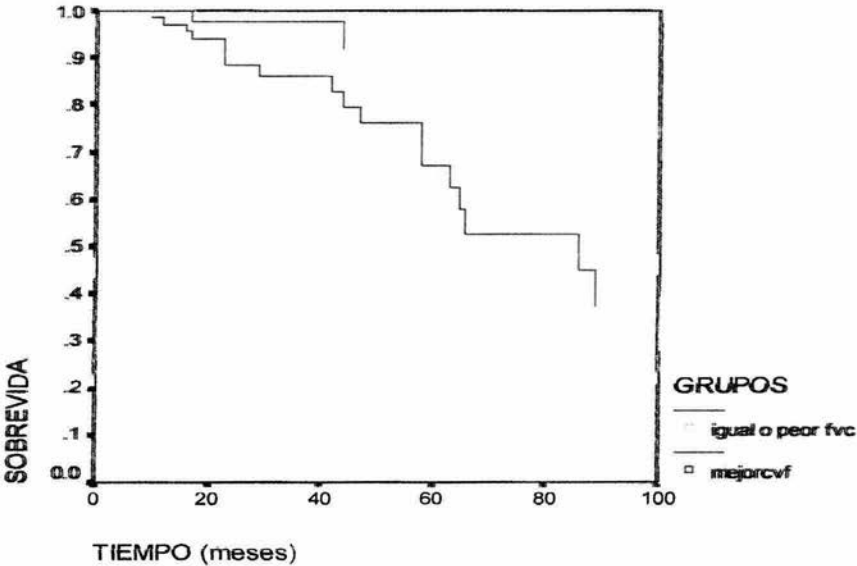
GRAFICA 8. Comparación de la Presión arterial de Oxígeno a los 12 meses de seguimiento, entre el Grupo A (mejor CVF) y el Grupo B (igual o peor CVF).



La mortalidad en el Grupo A (mejor CVF) fue de 1.9 % (1 paciente) y para el Grupo B (igual o peor CVF) 16.7 % (13 pacientes) (p 0.004).

El análisis de regresión Cox reveló en este caso diferencia estadísticamente significativa con $p \leq 0.019$, OR 5.77 y Coeficiente de confianza 1.33 – 24.97. Gráfica 9.

GRAFICA 9. Curva de mortalidad comparando el Grupo A (mejor CVF) con el Grupo B (igual o peor CVF)



DISCUSION.

La neumonitis por hipersensibilidad no es una enfermedad única y uniforme, por el contrario es un “síndrome” caracterizado por la respuesta de intensidad variable a diferentes antígenos y con una presentación clínica e historia natural también variable⁴³.

Existe en la literatura internacional escasa información sobre el comportamiento de la función pulmonar en pacientes con formas crónicas de neumonitis por hipersensibilidad, y este sería el primer estudio que evalúa algunos de los parámetros que rutinariamente se utilizan para evaluar la evolución de los pacientes con alveolitis alérgica extrínseca crónica.

El primer hallazgo encontrado es que los criterios utilizados para definir mejoría, estabilidad o deterioro de la enfermedad, en una alta proporción no tiene concordancia entre ellos; como es de esperarse al ser tomados de otra enfermedad muy diferente (la Fibrosis Pulmonar Idiopática). Cerca de la mitad de nuestros pacientes (43.2%) la CVF vario en forma opuesta a como se comporto la PaO₂. Este resultado podría argumentarse que es consecuencia de comparar una enfermedad netamente fibrosante (FPI) con una patología inflamatoria. Sin embargo, en ambos casos se evalúan formas crónicas de enfermedad intersticial ya que nuestra población, como se ha documentados en estudios previos, se presentan con un grado avanzado de fibrosis⁴⁴.

Con ello también se demostró que no es posible predecir el comportamiento de una de éstas dos variables, derivado del resultado de la otra.

Es más, se evidencio la amplia gama de posibilidades en cuanto a combinaciones entre la CVF y la PaO₂, que resulto en 9 subgrupos. Esto plantea la posibilidad que en FPI pudiera suceder un evento muy similar y tener también grupos intermedios y una variación amplia en el comportamiento de los parámetros de evaluación.

Cuando se compararon los valores de CVF y PaO₂ entre los grupos I y II, sólo fue significativo la diferencia de la PaO₂ medida a los 12 meses. Esto pudiera indicar que este parámetro es útil para determinar la evolución real de los pacientes. Pero en el análisis discriminativo no encontramos alguna característica clínica basal que pudiera estar a favor de este deterioro en el intercambio de gases.

La mortalidad total de la muestra fue del 10 %, cercana a la reportada en estudios internacionales, pero alejada a la reportada por el mismo Grupo de estudio del INER cercana al 25 %⁴⁵. Esto podría ser explicado por la depuración de casos en nuestro estudio, que contarán con los resultados de fisiología pulmonar necesarios para llevar a cabo el presente estudio y que redujo la muestra a menos de la mitad de la población. Sin embargo al construir la tabla de mortalidad de acuerdo a cada subgrupo, es visible como aún en casos de mejorar la PaO₂, se presentó mortalidad significativa. Del análisis visual de ésta tabla (Tabla 3) se desprende que los subgrupos que presentan mejoría en la CVF, tienen mejor sobrevida.

Separando así nuevamente a los pacientes en 2 grupos de acuerdo a si mejoraban o no la CVF, encontramos que esta división hace significativa las diferencias.

Aunque funcionalmente su CVF de ambos grupos es muy similar, al valorarse 12 meses más tarde la diferencia es muy importante, y esto se correlaciona con la curva de sobrevida.

En la literatura internacional pocos artículos muestran detalladamente la evolución de los pacientes con neumonitis por hipersensibilidad, con seguimiento de PFR y gasometría.

Uno de estos estudios es el del Dr. Kokkarinen⁴⁶ en el cual a 36 pacientes con pulmón del granjero los asigno al azar a recibir tratamiento con prednisona oral o placebo, con seguimientos cada 6 meses hasta 5 años de estudio. En dicho estudio encontró diferencia significativa en los parámetros fisiológicos sólo en el primer mes después de ser asignados

a cada grupo de tratamiento, pero desde los 12 meses después hasta los 5 años no hubo diferencia funcional entre ambos grupos, tratados o no.

Sin embargo hay que considerar que en el estudio del Dr. Kokkarinen evaluó a pacientes posterior a episodios agudos de la enfermedad, un contexto muy distinto a la constante de pacientes crónicos que son vistos en el INER.

Los factores que determinan el pronóstico en las diversas formas de neumonitis por hipersensibilidad son pobremente entendidos. La edad al momento del diagnóstico, la duración de la exposición al antígeno después del inicio de los síntomas, y el total de años expuesto antes del diagnóstico, se han encontrado que tiene un valor predictivo en la recuperación pulmonar del pulmón del granjero y del pulmón del cuidador de pichones.

En el grupo que no mejora la CVF tiene mayor edad, el tiempo transcurrido del inicio de su cuadro y la fecha en que asisten por vez primera al instituto es mayor, así como presentaban hipocratismo digital con mayor frecuencia. Coincidiendo con las observaciones hechas por el grupo de investigación en enfermedades fibrosantes del INER en donde factores como mayor edad, sexo masculino, hipocratismo digital, eritrocitosis, mayor desaturación de oxígeno, patrón radiológico en panal de avena y predominio de fibrosis en el estudio morfológico se asocio a una mayor mortalidad⁴⁷.

Por los resultados de nuestro estudio nos atreveríamos a decir que el observar empeoramiento o estabilidad en la CVF después de tratamiento y estar asociado a mayor mortalidad ($p \leq .019$, OR 5.77, IC 1.33 – 24.97) podría considerarse como factor pronóstico en la evaluación de estos pacientes.

En los casos de neumonitis por hipersensibilidad aguda y subaguda (hasta 6 semanas) el pronóstico se reporta muy satisfactorio a la mejoría. No es así el caso en el estado crónico,

en donde se ha asociado a progresión lenta a la fibrosis de forma irreversible, llevando a la muerte en forma inevitable⁴⁸. En la cohorte estudiada el 40.9 % de los pacientes presentó una mejoría notable de su CVF y sólo 1 muerte en dicho grupo debido, al parecer, a que este caso no recibió ningún tipo de tratamiento.

CONCLUSIONES.

Nuestros resultados no se adecuan a lo reportado en la literatura tanto por el hallazgo de una discrepancia entre las variables utilizadas en cerca de la mitad de los casos, y una amplia gama de combinaciones en el comportamiento de las mismas.

No es posible adoptar parámetros de evaluación para la alveolitis alérgica extrínseca que no han sido diseñados específicamente para ésta enfermedad, tal como los diseñados para la Fibrosis Pulmonar Idiopática, aunque comparten cierta similitud morfológica, sobre todo en la fase crónica.

A pesar de la gama de variabilidad encontrada al analizar sólo 2 parámetros de estos criterios de evaluación, el cambio en la CVF demostró estar asociado con mayor sobrevida.

Surge la interrogante si esta misma probabilidad de combinaciones se presentan en los pacientes con FPI e igualmente existen grupos que no pueden clasificarse dogmáticamente en 3 grupos, por ende no se pueden aplicar rígidamente los criterios sugeridos por el consenso ya que hay grupos intermedios que pueden tener una evolución distinta.

BIBLIOGRAFIA.

- ¹ Selman M. Hypersensitivity pneumonitis. En Schwarz MI, King TE. Interstitial lung disease 2003. Bekcer. 452-485pp
- ² Marx JJ, Guernsey J, Emanuel DA, Merchant JA, Morgan DP, Kryda M. Cohort studies of immunologic lung disease among Wisconsin dairy farmers. *Am J Ind Med* 1990; 18: 263-68.
- ³ Grant IW, Blyth W, Wardrop VE, Gorodn RM, Pearson JC, Mair A. Prevalence of farmer's lung in Scotland: a pilot survey. *BMJ* 1972; 1: 530-34.
- ⁴ Patel AM, Ryu JH, Reed CH. Hypersensitivity pneumonitis: Current concepts and future questions. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: 661-70.
- ⁵ Glazer CS, Rose CS, Lynch DA. Clinical and radiologic manifestations of hypersensitivity pneumonitis. *J Thoracic Imag* 2002; 17: 261-72.
- ⁶ Hodgson MJ, Parkinson DK, KarpfM. Chest X-ray in hypersensitivity pneumonitis: a meta-analysis of secular trends. *Am J Int Med* 1989; 16: 45-53.
- ⁷ Mönkäre S, Ikonen M, Haahtela T. Radiologic findings in Farmer's Lung. Prognosis and correlation to lung function. *CHEST* 1985; 87(4): 460 – 66.
- ⁸ Matar LD, McAdams PH, Sport TA. Hypersensitivity pneumonitis. *Am J Roentgenol* 2000; 174: 1061-66.
- ⁹ Cornier Y, Brown M, Worthy S, Racine G, Müller NL. High resolution computed tomographic characteristics in acute farmer's lung and its follow-up. *Eur Resp J* 2000; 16: 56-60.
- ¹⁰ Glazer CS, Rose CS, Lynch DA. Clinical and radiologic manifestations of hypersensitivity pneumonitis. *J Thorac Imaging* 2002; 17: 261-72.
- ¹¹ Schlueter DP, Fink JN, Sosman AJ. Pulmonary function in pigeon breeder's disease: a hypersensitivity pneumonitis. *Ann Int Med* 1969; 70(3): 457-70.
- ¹² Glaister DH, Schroter RC, Sudlow MF, Milic-Emili J. Bulk elastic properties of the excised lungs and the effect of transpulmonary pressure gradient. *Respir Physiol* 1973; 17(3): 347-64.
- ¹³ Macklem P, Becklake M. The relationship between mechanical and diffusing properties of the lung in health and disease. *Am Rev Resp Dis* 1963; 87:47-56.
- ¹⁴ Javaheri S, Sicilian L. Lung function, breathing pattern, and gas exchange in interstitial lung disease. *Thorax* 1992; 47(2): 93-7.
- ¹⁵ Lama VN, Martinez FJ. Resting and exercise physiology in interstitial lung disease. In: Ragu G editor. Interstitial lung disease. Nonidiopathic interstitial pneumonia. *Clin Chest Med* September 2004;25(3): 435-53.
- ¹⁶ Agusti AG, Roca J, Gea J, Wagner PD, Xaubet A, Rodriguez-Roisin R. Mechanisms of gas-exchange impairment in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am Rev Resp Dis* 1991; 43(2): 219-25.
- ¹⁷ Risk C, Epler G, Gansler E. exercise alveolar-arterial oxygen pressure difference in interstitial lung disease. *Chest* 1984; 85(1): 69-74.
- ¹⁸ Roberts RC, Wenzel FJ, Emanuel DA. Precipitating antibodies in a midwest dairy farming population toward the antigens associated with farmer's lung disease. *J Allergy Clin Immunol* 1976; 57: 518-24.
- ¹⁹ McSharry C, Banham SW, Lynch PP, et al. Antibody measurement in extrinsic allergic alveolitis. *Eur J Resp Dis* 1984; 65: 259-65.
- ²⁰ ATS/ERS statement: Idiopathic pulmonary fibrosis: Diagnosis and treatment. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 646-64.
- ²¹ Semenzato G, Bjermer L, Costable U, Haslam PL, Olivieri D. Clinical guidelines and indications for bronchoalveolar lavage (BAL): report of the European society of pneumology task group on BAL: extrinsic allergic alveolitis. *Eur Respir J* 1990; 3: 945-46.
- ²² Costable U, Guzman J. Bronchoalveolar lavage in interstitial lung disease. *Curr Opin Pul Med* 2001; 7: 255-61.
- ²³ Lacasse Y, Selman M, Costabel U, Dalphin JC, Ando M, Morell F, Erkinjuntti-Pekkanen R, Müller N, et al. Clinical diagnosis of hypersensitivity pneumonitis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 952-58.
- ²⁴ Sansores R, Salas J, Chapela R, Barquin N, Selman M. Clubbing in Hypersensitivity Pneumonitis. Its possible prognostic role. *Arch Intern Med* September 1990; 150: 1849-51.

- ²⁵ Kokkarinen J, Tukiainen H, Terho EO. Mortality due to lung's farmer in Finlandia. *Chest* 1994; 106: 509-12.
- ²⁶ Bourke SJ, Banham SW, Carter R et al. Longitudinal course of extrinsic allergic alveolitis in pigeon breeders. *Thorax* 1989; 44: 415-8.
- ²⁷ Pérez-Padilla R, Salas J, Chapela R et al. Mortality in Mexican patients with chronic pigeon breeders lung compared with usual interstitial pneumonia. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148: 49-53.
- ²⁸ Sansores R, Salas J, Chapela R, et al. Clubbing in hypersensitivity pneumonitis. Its prevalence and possible prognostic role. *Arch Inter Med* 1990; 150: 1849-51
- ²⁹ Yoshizawa Y, Miyashita Y, Inoue T et al. Sequential evaluation of clinical and immunological findings in hypersensitivity pneumonitis: serial subclass distribution of antibodies. *Clin Immunol Immunopathol* 1994; 73: 330-7.
- ³⁰ Cormier Y, Belanger J, Laviolette M. Prognostic significance of bronchoalveolar lavage lymphocytosis in farmer's lung. *Am Rev Respir Dis* 1987; 135: 692-5.
- ³¹ Kokkarinen JI, Tukiainen HO, Terhpulmonary ction in farmer's lung: a five year folloup study. *Am Rev respir Dis* 1993; 147: 793-96.
- ³² Braun SH, DoPico GA, Tsiatis A, Horvarth E, Dickie Hkin J. Farmer's lung disease: long-term clinical and physiologic outcome. *Am Rev Respir Dis* 1979; 119: 185-91.
- ³³ Mkäre S, Haahtela T. Farmer's lung: a 5 year folloup of eighty six patients. *Clin Allergy* 1987; 17: 143-51.
- ³⁴ Erkinjuntti-Pekkanen R, Kokkarinen JI, Tukiainen HO, Pekkanen J, Husman K, Terho EO. Long-term outcome of pulmonary function in farmer's lung: a 14 year follow-up with matched controls. *Eur Respir J* 1997; 10: 2046-50.
- ³⁵ Hapke EJ, Seal RME, Thomas GO. Farmer's lung: a clinical, radiographic and serological correlation of acute and chronic stages. *Thorax* 1968; 23: 451-68.
- ³⁶ Perez-Neria J, Selman M, Rubio H, Ocana H, Chapela R, Mendoza A. Ship between lung nflammation or fibrosis and freqcy dependence of compliance in interstitial pulmonary disease. *Respiration* 1987; 52: 254-62.
- ³⁷ Selman M, Montano M, Ramos C, Chapela R, Gonzalez G, Vadillo F. G. Lung collagen metabolism and the clinical course of hypersensitivity pneumonitis. *Chest* 1988; 94: 347-53.
- ³⁸ Anttinen H, Terho EO, Myllyla R, Savolainen ER. Two serum markers of collagen biosintesis as possible indicators of irreversible pulmonar impairment in farmer's lung. *Am rev Respir Dis* 1986; 133: 88-93.
- ³⁹ Pérez-Padilla R, Gaxiola M, Salas J, Sansores R, Chapela R, Carrillo G, Selman M. Capibility of clinical and laboratory findings to predict the grade of fibrosis and the diagnosis in diffuse intertitial lung diseases. *Rev Invest Clin* 1995 Mar-April; 47(2): 95-101.
- ⁴⁰ Mauny F, Polio JC, Monnet E, Pernet D, Laplante JJ, Depierre A, Dalphin JC. Longitudinal study of respiratory health in dairy farmers: influence of artificial barn fodder drying. *Eur Respir J* 1997; 10: 2522-28.
- ⁴¹ Chapela-Mendoza R, Selman-Lama M. Alveolitis alérgica extrinseca. *Experiencia clínica del INER. Gac Med Mex* 1999; 135: 577-87.
- ⁴² American Thoracic Society / European Respiratory Society. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnopsis and treatment [international consensus statement]. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 646-64.
- ⁴³ Rose C. King TE. Controversies in hypersensitivity pneumonitis. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: 1-2.
- ⁴⁴ Chapela-Mendoza R. Selman-Lama M. Alveolitis alérgica extrinseca. *Experiencia cliica del INER. Gac Med Mex* 1999; 135: 579-87.
- ⁴⁵ Idem.
- ⁴⁶ Kokkarinen JI, Tukiainen HO, Terho EO. Effect of corticosteroid treatment on the recovery of pulmonary function in farmer's lung. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: 3-5.
- ⁴⁷ Perez-Padilla R, Salas S, Chapela R, Sanchez M, Carrillo G, Perez R, Sansores R, Gaxiola M, Selman M. Mortality in Mexican patients with chronic pigeon breeder's lung compared with those with usual interstitial pneumonia. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148: 49-53.
- ⁴⁸ Patel AM, Ryu JH, Reed CE. Hypersensitivity pneumonitis: current concepts and future questions. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: 661-70.