

Alveolitis alérgica extrínseca. Experiencia clínica del INER

Rocío Chapela-Mendoza,* Moisés Selman-Lama*

Recepción: 16/04/99

aceptación: 25/06/99

Resumen

La alveolitis alérgica extrínseca es una enfermedad pulmonar intersticial difusa originada por la exposición a diversos antígenos inhalados. La forma más frecuente en México es la secundaria a la inhalación de antígenos aviarios, en especial proteínas de palomas. Dependiendo del tipo y tiempo de exposición, la enfermedad puede provocar diferentes cuadros clínicos, cuyas características más importantes incluyen la presencia de disnea progresiva, imágenes radiológicas bilaterales y difusas del tipo de vidrio despulido o retículo-nodulares, modificaciones funcionales de tipo restrictivo con hipoxemia de reposo que se exacerba con el ejercicio y aumento de linfocitos T con inversión de las subpoblaciones cooperadoras/supresoras en el lavado bronquioloalveolar. En este artículo se presenta una revisión de la experiencia de 15 años sobre este problema en México, con énfasis en las diferencias observadas con poblaciones caucásicas. Nuestros pacientes por lo general presentan un cuadro crónico, con progresión hacia la fibrosis en cerca de la mitad de ellos, lo que hace que el enfoque diagnóstico, pronóstico y de tratamiento presente elementos diferentes, creando la necesidad de desarrollar investigación clínica y básica de manera permanente.

Palabras clave: *Neumonitis por hipersensibilidad, enfermedad pulmonar intersticial*

Summary

Extrinsic allergic alveolitis is an interstitial lung disease caused by exposure to a variety of inhaled antigens. In Mexico, the most frequent form is due to the inhalation of avian antigens, markedly pigeon proteins. Depending on type and time exposure, the disease presents different clinical forms usually characterized by progressive dyspnea, ground glass or reticulonodular images on chest x rays, a restrictive functional pattern, rest hypoxemia worsening with exercise, and increase of T lymphocytes in bronchoalveolar lavage with an inversion in the helper/suppressor ratio. In this paper, we discuss a 15-year experience with this pathological problem in Mexico, emphasizing the differences with this disorder in Caucasian populations. Generally, our patients display a chronic form of the disease, which evolves to fibrosis in about one-half of the patients. In this sense, the diagnostic, prognostic, and therapeutic focusing exhibit different elements, and thus the development of clinical and basic research is strongly required.

Key words: *Hypersensitivity pneumonitis, pigeon breeder's disease, interstitial lung disease*

*Grupo de Trabajo sobre Enfermedades Fibrosantes del Pulmón. Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, SSA, México.
Correspondencia y solicitud de sobretiros: Dra. Rocío Chapela Mendoza, Calzada de Tlalpan 4502, México D.F., C.P. 14080, México Teléfono: 6663187, 6664539-146

Introducción

El entorno en el que se desarrolla el ser humano está compuesto de los elementos que le dan vida, pero también de aquellos capaces de dañarlo; de la capacidad de utilizar a su favor estos elementos y de adaptarse a ellos depende su bienestar, salud y sobrevivencia. El aire ambiente que respiramos, siendo imprescindible para la vida, puede ser la fuente de múltiples enfermedades, entre ellas la Alveolitis Alérgica Extrínseca (AAE). Esta enfermedad es un ejemplo de como una alteración en el control de los mecanismos de adaptación tiene como resultado el que elementos por lo general inocuos, produzcan un daño tan importante que ponga en peligro la vida.

En el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias se creó hace más de 15 años el grupo de trabajo sobre enfermedades fibrosantes del pulmón, que abarca el área clínica y de investigación experimental. Durante estos años ha recogido una serie de experiencias que le permiten afirmar que la AAE en nuestro país no es en todos los casos una enfermedad benigna como se ha sugerido en la literatura anglosajona y que puede ocasionar la muerte, además de presentar un alto grado de dificultad diagnóstica y problemas de manejo y prevención.¹

Las primeras descripciones de la AAE aparecen junto con las de otras enfermedades ocupacionales; en el siglo XVIII Ramazzini refiere una afección bronquial y pulmonar en trabajadores de cereales, que parece corresponder a AAE. Sin embargo, es hasta el inicio de este siglo que se empieza a reconocer en Inglaterra como una entidad nosológica bien caracterizada, en trabajadores agrícolas expuestos a heno enmohecido, por lo que se le llamó "Pulmón del Granjero".² Más adelante, se agregaron nombres diferentes a enfermedades similares, todas ellas relacionadas con la exposición a agentes inhalados con capacidad antigénica y así creció la lista de enfermedades relacionadas, con nombres como: pulmón del trabajador de hongos, pulmón del aire acondicionado, del trabajador de detergentes, de los descortezadores del arce, del cuidador de roedores, del cuidador de aves, etc., hasta que se reconoció que se trataban de una misma entidad a la que actualmente se denomina genéricamente Alveolitis Alérgica Extrínseca o Neumonitis por Hipersensibilidad.³

La AAE es una enfermedad producida por una respuesta inmune exagerada del pulmón ante la presencia de antígenos inhalados provenientes de muy diversas fuentes, casi siempre laborales; las más comunes son las proteínas de aves y de mamíferos, así como hongos y bacterias. Esta respuesta exagerada, produce una inflamación difusa que afecta al intersticio, los espacios alveolares y las vías aéreas periféricas. Si la exposición al antígeno persiste, o si la inflamación no es controlada, se produce un daño pulmonar irreversible con el desarrollo de fibrosis difusa que lleva al paciente a la insuficiencia respiratoria y eventualmente a la muerte.⁴⁻⁷

La magnitud e importancia de la AAE como un posible problema de salud pública se desconoce, y el averiguarlo representa un reto difícil por múltiples razones, entre las que destacan: pocas veces es diagnosticada correctamente por el médico de primer contacto; frecuentemente se confunde con otras enfermedades que afectan al parénquima pulmonar, como son la tuberculosis, las neumonías y la fibrosis pulmonar idiopática; los casos pueden tener evoluciones disímiles que confunden aún más el diagnóstico, y no existe una prueba diagnóstica aplicable a grandes poblaciones.

En el INER, que es un centro de referencia nacional para enfermedades respiratorias, se reciben anualmente un promedio de 60 casos nuevos; la mayoría de ellos son mujeres que conviven en el hogar con aves domésticas, especialmente palomas. Ocasionalmente se observan enfermos con AAE secundaria a la inhalación de tamo de maíz, bagazo de caña de azúcar, u otros desencadenantes. Nuestra experiencia por lo tanto, se relaciona básicamente con este tipo de AAE llamada también "Enfermedad de los cuidadores de aves".

Presentación clínica

En términos generales, la forma de presentación clínica se relaciona con la cantidad de antígeno inhalado, el tiempo de exposición y el grado de predisposición genética. Se distinguen tres formas: aguda, subaguda y crónica.

La forma aguda se observa en pacientes que se exponen a grandes cantidades de antígeno en tiempos cortos, como es el caso de los granjeros

que penetran a los silos en el tiempo de invierno o el de los cosechadores de hongos. Los síntomas se inician poco después de la exposición, en general entre cuatro y ocho horas después de la inhalación del antígeno, con fiebre, escalofrío, malestar general, mialgias, tos seca y disnea. Los síntomas disminuyen gradualmente y si no existe una nueva exposición, desaparecen en pocos días.

La forma subaguda ocurre cuando la exposición es poco intensa, pero continua; por ejemplo, cuando en el hogar se crían palomas o canarios. En este caso, la enfermedad se inicia con molestias generales como febrícula, mialgias, fatiga y tos con escasa expectoración. El síntoma cardinal es la disnea de esfuerzo progresiva. Si persiste la exposición, la disnea se hace cada vez más evidente y puede agregarse pérdida de peso. Si se diagnostica tempranamente y se evita la exposición al agente agresor, el daño pulmonar puede revertir. Desgraciadamente, por lo general el diagnóstico es tardío y las lesiones pulmonares que se presentan, después de meses de exposición, suelen ser irreversibles.

La forma crónica puede deberse a la exposición repetida e intermitente a grandes cantidades de antígeno o a la exposición por periodos prolongados a bajos niveles del mismo. La disnea progresiva es la principal característica clínica, la que puede llegar a ser de reposo, aún con el uso de oxígeno suplementario; generalmente se acompaña de tos en un principio seca y más tarde productiva, anorexia, pérdida de peso, cefalea y cambios en el humor y apetito sexual. Es interesante señalar que un buen número de estos pacientes relata que inició su sintomatología después de un cuadro de inflamación aguda de la vía aérea superior que se calificó como resfriado común, y el que el agresor estaba presente varios meses antes del cuadro respiratorio sin que fuera evidente ningún síntoma. Los pacientes que presentan la forma crónica de la enfermedad, suelen desarrollar insuficiencia respiratoria progresiva con cambios pulmonares y cardiovasculares indistinguibles de los de la fibrosis pulmonar idiopática, lo que puede ocasionarles la muerte.⁸⁻⁹

En cualquiera de estas formas clínicas la exploración física demuestra aumento del trabajo de los músculos respiratorios, taquipnea y taquicardia. En la forma crónica se pueden encontrar también

otros datos de insuficiencia respiratoria como son cianosis y el uso de músculos accesorios de la respiración.

En la auscultación se aprecian estertores crepitantes y subcrepitantes finos bilaterales y de predominio basal, y un sonido de frecuencia más alta, de corta duración, llamado "squawk" que corresponde a la apertura de las vías aéreas pequeñas al final de la inspiración.¹⁰

Como se ha mencionado, la disnea es el síntoma cardinal de la enfermedad. Esta sensación subjetiva de "falta de aire" correlaciona directamente con el grado de lesión pulmonar y es la principal molestia del paciente en la fase terminal, deteriorando gravemente su calidad de vida. En nuestro grupo se han realizado diferentes esfuerzos para encontrar una manera objetiva de evaluar este síntoma, entre ellos la validación del uso de una escala análoga visual que resultó funcional y reproducible, por lo que es actualmente la forma en que la valoramos para propósitos de seguimiento.¹¹

En este mismo contexto, y con el objeto de encontrar nuevas formas de control objetivo y confiable de nuestros pacientes, pero que también sean sencillas y aplicables en cualquier lugar, investigamos si el "periodo de apnea voluntaria" podría ser una alternativa; esta prueba mide el tiempo cronometrado desde el inicio de una inspiración forzada, llegando a capacidad pulmonar total, hasta el final de la siguiente espiración y, por lo tanto, globalmente la función de los diferentes elementos de la función respiratoria. Encontramos que esta prueba correlaciona directamente con el estado clínico y la gravedad de la enfermedad y significativamente con la capacidad vital, el flujo espiratorio máximo y el volumen espiratorio forzado del primer segundo realizados mediante espirometría. Además, correlacionó inversamente con el grado de disnea medida por medio de una escala análoga. Actualmente estamos usando esta prueba como herramienta de seguimiento de nuestros pacientes con excelentes resultados.¹²

En la mayoría de las descripciones de la AAE no aparece un dato clínico que en nuestros pacientes se presenta con frecuencia y que para nosotros es uno de los principales datos de mal pronóstico, nos referimos al hipocratismo digital. En un estudio realizado en 82 pacientes, encontramos que 44 (51%) presentaban hipocratismo digital en el mo-

mento del diagnóstico; de ellos, 16 empeoraron a pesar del tratamiento, mientras que solo cinco de los 38 pacientes que no tenían hipocratismo tuvieron mala evolución.¹³ Es interesante el hecho de que en uno de ellos se tomaron mediciones de los dedos antes y después de recibir un trasplante pulmonar unilateral;¹⁴ el hipocratismo disminuyó rápidamente después del trasplante, coincidiendo con la mejoría sustancial de las pruebas funcionales respiratorias, situación similar a lo que sucede con este signo en pacientes a los que se les extirpa un tumor.¹⁵⁻¹⁶

Estudios de gabinete

1) Imagenología

La radiografía de tórax es muy útil en el estudio del paciente con AAE. Las imágenes intersticiales y de ocupación de los espacios alveolares, siempre bilaterales y difusas, acompañadas de volúmenes pulmonares disminuidos y datos de hipertensión arterial pulmonar temprana, orientan a la magnitud del daño subyacente (Figuras 1-3). No obstante, en las formas agudas, o en las fases iniciales de la enfermedad, la radiografía puede encontrarse dentro de límites normales; más tarde y de manera progresiva en el tiempo aparecen primero opacidades en "vidrio despulido", y subsecuentemente nodulares, reticulares y reticulonodulares, que de-



Figura 1. Radiografía posteroanterior de tórax de una paciente con 2 meses de evolución en la que se pueden observar imágenes en vidrio despulido y datos de compromiso cardiovascular.

notan la presencia de fibrosis. En los estadios terminales pueden apreciarse imágenes quísticas que dan a los campos pulmonares la apariencia de "panal de abeja" y que sugieren destrucción irreversible del parénquima pulmonar con el consecuente mal pronóstico.¹ De manera característica, en ninguna de las formas clínicas de la AAE se observan adenopatías o derrame pleural, por lo que su presencia obliga a pensar en un diagnóstico diferente.

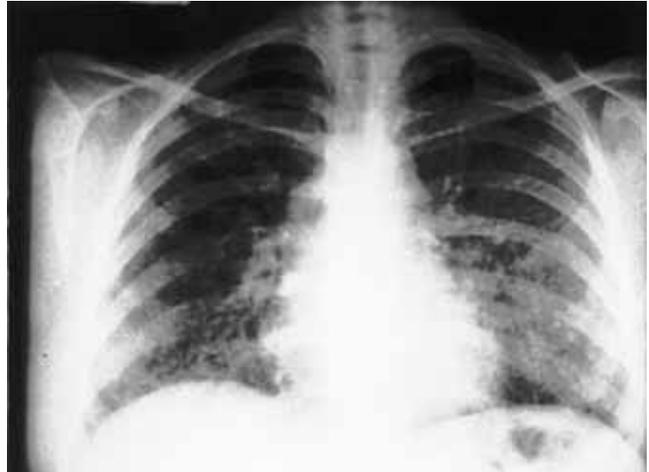


Figura 2. Radiografía posteroanterior de tórax de un paciente con AAE de 6 meses de evolución. Se observan imágenes bilaterales en vidrio despulido y reticulonodulares de predominio nodular.



Figura 3. Radiografía posteroanterior de tórax de un paciente con AAE de 14 meses de evolución, que progresó hacia la fibrosis intersticial. Se observan opacidades reticulares bilaterales, imágenes en panal, signos radiológicos de hipertensión arterial pulmonar y crecimiento de la imagen cardíaca.

Con las nuevas técnicas de imagenología, especialmente con la tomografía axial computada de alta resolución, las lesiones se aprecian en forma mucho más temprana y con mayor sensibilidad y especificidad que con la radiografía de tórax convencional (Figuras 4 y 5). Así por ejemplo, Silver y cols¹⁷ evaluaron 11 enfermos con AAE y encontraron que en las formas subagudas y crónicas la tomografía fue capaz de demostrar opacidades bilaterales que no fueron visibles en la radiografía simple del tórax. Asimismo, Muller¹⁸ ha sugerido



Figura 4. Tomografía axial computada de alta resolución en la misma paciente ejemplificada en la figura 1. Se observan imágenes en vidrio despulido y micronodulares, que son más aparentes que en la radiografía convencional.



Figura 5. Tomografía axial computada de alta resolución en una paciente de 2 años de evolución. Se aprecian múltiples imágenes quísticas (panalización) y grave repercusión cardiovascular.

que en las enfermedades intersticiales pulmonares difusas, incluyendo la AAE, el tipo de imágenes radiológicas puede correlacionar con el tipo de anomalías morfológicas, permitiendo de esta manera diferenciar la inflamación (potencialmente reversible) de la fibrosis. Reny-Jardin y cols¹⁹ evaluaron las imágenes de TAC en 21 pacientes con forma aguda o subaguda provocada por la exposición ocupacional masiva a antígenos aviarios y en 24 con la forma crónica de la enfermedad. Los pacientes con formas agudas exhibieron principalmente imágenes micronodulares difusas y de vidrio despulido y ocasionalmente zonas de atrapamiento de aire. Los pacientes con la forma crónica mostraron imágenes semejantes, pero además se observaron opacidades lineales, zonas enfisematosas y en la mitad de ellos imágenes quísticas con pulmón en panal.

Es importante destacar que estas técnicas de imagenología son útiles para sospechar el diagnóstico en un entorno clínico apropiado y para evaluar la evolución y el grado de lesión, pero no permiten hacer un diagnóstico definitivo, ni son útiles para diferenciar con seguridad el tipo de daño pulmonar.

Pruebas funcionales respiratorias

Las pruebas de función respiratoria relacionadas con el estudio de la mecánica, pueden variar desde ser prácticamente normales durante las etapas iniciales, hasta mostrar irregularidades importantes de tipo restrictivo en etapas avanzadas. De manera característica, se observa una disminución de los volúmenes y capacidades pulmonares así como de la distensibilidad, mientras que la presión de retracción elástica se incrementa. Dependiendo del grado de compromiso pulmonar, en la gasometría arterial se puede encontrar normoxemia en reposo, con aparición de hipoxemia durante el ejercicio. En casos más graves se aprecia hipoxemia de reposo, que empeora significativamente durante el ejercicio. La presión arterial de CO₂ es normal o se encuentra incluso disminuida por la hiperventilación secundaria a la hipoxemia; en fases avanzadas con fibrosis importante hay retención de CO₂, lo que es signo de mal pronóstico.

La difusión del monóxido de carbono esta disminuida en todos los casos y es la prueba más sensible y de aparición más temprana de lesión del parénquima pulmonar.²⁰

Es necesario señalar que estas anormalidades funcionales respiratorias no son privativas de la AAE y se pueden encontrar en casi todas las enfermedades que afectan al intersticio pulmonar por lo que sirven para evaluar el impacto del padecimiento sobre las estructuras pulmonares, pero no desempeñan ningún papel diagnóstico.

En algunos pacientes se observa obstrucción moderada de las vías aéreas, posiblemente secundaria a la inflamación bronquiolar producida por la sensibilización alérgica. Los bronquiolos membranosos y respiratorios son los más afectados por lo que el flujo espiratorio máximo al 25% de la capacidad vital y el volumen de isoflujo pueden encontrarse anormales. Ocasionalmente existe además obstrucción de las vías aéreas centrales con disminución de los flujos.²¹⁻²² Asimismo, 15% de nuestros pacientes presentan hiperreactividad de las vías aéreas, con respuesta al broncodilatador similar a la de los pacientes asmáticos; en estos casos, es frecuente que a pesar del tratamiento y de ausencia de exposición antigénica, persistan con síntomas relacionados a la hiperreactividad durante varios meses.

Un punto importante en el estudio de estos pacientes, es tratar de diferenciar los estadios iniciales (predominantemente inflamatorios y por lo tanto reversibles) de los más avanzados, donde ya existe fibrosis y destrucción del parénquima. En este sentido, realizamos un estudio en el que se compararon diferentes parámetros de la función respiratoria en pacientes con AAE en fase inflamatorio y con fibrosis pulmonar idiopática con predominio de fibrosis intersticial. Los resultados mostraron que la relación entre la distensibilidad pulmonar dinámica/distensibilidad pulmonar estática permitía diferenciar ambos procesos patológicos. En la mayoría de los pacientes con AAE la relación fue menor a 0.80, mientras que todos los pacientes con fibrosis presentaron una relación mayor a esta cifra. En otras palabras, la disminución de la distensibilidad dependiente de la frecuencia respiratoria es común durante la inflamación del parénquima y parece ser menos frecuente y cuantitativamente menos importante cuando la fibrosis es avanzada.²³

Dentro de este mismo marco conceptual, hemos evaluado la utilidad del análisis exponencial de la curva presión-volumen pulmonar para separar la restricción funcional causada por la inflamación de aquella ocasionada por la fibrosis.²⁴ Teóricamente, la distensibilidad pulmonar se puede encontrar disminuida por dos razones: a) por la disminución del volumen de aire que un sujeto puede introducir a sus pulmones y b) por aumento de la "rigidez" del parénquima pulmonar para su expansión. La primera de ellas se puede deber a la inflamación y la curva de distensibilidad se corrige cuando en lugar de usar la capacidad pulmonar total (CPT) teórica normal, se utiliza la CPT real del sujeto en estudio. La segunda se debe al depósito exagerado de colágena y otros componente de matriz extracelular en el intersticio (fibrosis) y en este caso se trata de una disminución "real" de la distensibilidad pulmonar, la cual no se corrige cuando se evalúa con la CPT que tiene el sujeto en estudio. Con esta hipótesis de trabajo, se estudiaron 29 pacientes con AAE crónica y se encontró en el 60% de ellos una disminución significativa de la constante exponencial K, lo que sugiere la presencia de fibrosis con cambios en las propiedades mecánicas de las unidades alveolares. Estos resultados indican que la fibrosis pulmonar intersticial es relativamente frecuente en pacientes con la forma crónica de la enfermedad, y que la constante exponencial K puede ser útil como un indicador pronóstico.

En otro estudio, analizamos la capacidad de diferentes variables funcionales, clínicas y de laboratorio para predecir los hallazgos de la biopsia pulmonar en relación con el grado de inflamación y el de fibrosis, así como con el diagnóstico de AAE y de Fibrosis Pulmonar idiopática; encontramos que ninguna de las variables podía hacerlo, exceptuando los casos extremos, lo que confirma nuestra posición de que la biopsia pulmonar sigue siendo necesaria en el estudio de estos pacientes.²⁵

3) Hemodinamia

Los estudios relacionados con la dinámica vascular en esta enfermedad son muy escasos. La hipoxia alveolar, con su efecto vasoconstrictor y las lesiones anatómicas del lecho vascular pulmonar

durante la inflamación y la fibrosis, producen alteraciones hemodinámicas que se pueden presentar tempranamente, como lo han demostrado Lupi y cols., en estudios realizados en la Ciudad de México a 2 240 m de altura sobre el nivel del mar.²⁶

En nuestro Instituto evaluamos diferentes parámetros hemodinámicos en 12 pacientes con AAE cuyas biopsias pulmonares mostraban un claro predominio de la inflamación. Todos los pacientes presentaron en la biopsia pulmonar lesiones vasculares grado I o II de acuerdo a la clasificación de Heath y Edwards, y tenían datos electrocardiográficos de sobrecarga del ventrículo derecho. En 10 de los 12 pacientes se observó un aumento significativo en la presión media de la arteria pulmonar con un promedio de 28.6 mm de Hg y aumento de la presión media del ventrículo derecho y de la aurícula derecha. Por otra parte, todos los pacientes presentaron niveles elevados en las resistencias arteriolas y vascular total. Se encontró también un aumento moderado de los cortos circuitos intrapulmonares, con una media de 17.2. Se observó una correlación significativa entre las alteraciones hemodinámicas pulmonares y la hipoxemia arterial. Por último, la presión pulmonar en cuña, las resistencias vasculares sistémicas y la presión arterial sistémica fueron normales.

Pruebas de laboratorio

Hasta el momento, no existe ninguna prueba de laboratorio que pueda asegurar el diagnóstico de la AAE. El estudio más utilizado es la medición de anticuerpos circulantes en contra del o los antígenos presuntamente responsables. Desgraciadamente, el encontrarlos no es necesariamente sinónimo de enfermedad, ya que pueden estar presentes en la población expuesta pero sana como muestra de una respuesta inmune normal.²⁷

En nuestro medio es muy frecuente la presencia doméstica de diferentes aves de ornato o de carne, que cruzan antigénicamente, lo que explica que en un estudio que realizamos en 226 sujetos asintomáticos de población abierta aparentemente no expuesta, se detectó una positividad en alrededor de 2,5%.²⁸

Es necesario destacar que no todas las técnicas inmunológicas tienen la misma sensibilidad para la

búsqueda de anticuerpos específicos; en nuestra experiencia la inmunodifusión radial que utilizábamos hace años, da como resultado un 50% de falsas negativas, las que se reducen a menos de 5% cuando se utiliza el método de ELISA.²⁹⁻³⁰

La persistencia y en especial el aumento de los anticuerpos durante el seguimiento de un paciente permiten sospechar que la exposición continúa o ha existido una reexposición. Esta determinación es crítica, pues permite saber si un empeoramiento inexplicable o una mala evolución se debe a la historia natural de la enfermedad o a una nueva inhalación de antígenos.

De manera interesante, hemos encontrado factor reumatoide de inmunoglobulina M e inmunoglobulina G en un alto porcentaje de los pacientes con AAE por palomas, lo cual no ocurre en individuos expuestos a antígenos aviarios pero sin enfermedad.³¹

Otras anomalías que se observan en los casos activos son eritrosedimentación elevada, proteína C reactiva y aumento de inmunoglobulinas con normocomplementemia, todos estos, marcadores inespecíficos de inflamación. En la biometría hemática no existe un patrón específico, aunque en algunos casos de exposición reciente se puede encontrar ligera linfocitosis; los eosinófilos no se encuentran aumentados.

Estudio del lavado bronquioloalveolar (LBA)

La alteración que se observa con mayor frecuencia en el LBA la constituye el aumento del porcentaje de linfocitos con la correspondiente disminución en los macrófagos alveolares (Figura 6,³²). La mayoría de los linfocitos obtenidos en el LBA son células T, con un significativo predominio de la subpoblación CD8⁺ (supresora/citotóxica), y el consecuente desbalance de la relación CD4⁺/CD8⁺.^{33,34} Con el marcador membranal Leu-15, que distingue entre los linfocitos CD8⁺ a las células con actividad supresora de aquellas con actividad citotóxica, se ha demostrado que ambas subpoblaciones se encuentran incrementadas en esta enfermedad.³⁵

En relación con los neutrófilos, se ha descrito que existe una elevación moderada e inconsistente de estas células inflamatorias.³⁶ pero en un estudio

realizado en nuestro Instituto en 24 LBA consecutivos obtenidos de pacientes con AAE crónica, se encontró un aumento significativo de los neutrófilos en la mitad de ellos.³⁷

En relación a la presencia de marcadores moleculares, se ha reportado que el LBA de los pacientes con AAE contiene niveles elevados de IgG e IgM, beta 2 microglobulina, leucotrieno C4 y complejos inmunes.^{31,38,39}

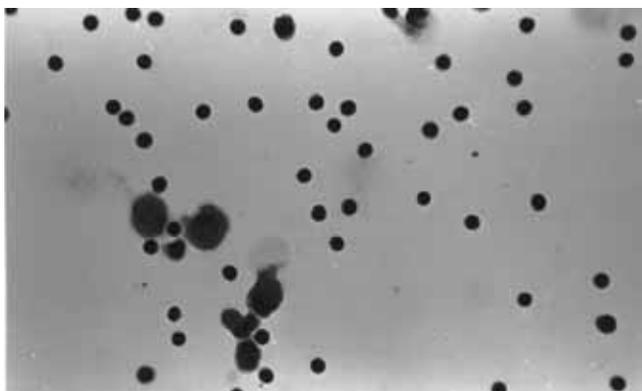


Figura 6. Población celular en lavado bronquioloalveolar de un paciente con AAE subaguda. Se observa un importante incremento de linfocitos (H&E; 160X).

Estudio histopatológico

Los principales cambios observados en la evaluación del parénquima pulmonar incluyen la inflamación intersticial e intraalveolar de predominio mononuclear compuesta principalmente de linfocitos en el intersticio y de macrófagos en los espacios alveolares. Ocasionalmente, en las formas crónicas del padecimiento se observa un aumento de los neutrófilos y de células cebadas. Otros hallazgos frecuentes lo constituyen la presencia de células gigantes multinucleadas y la formación de granulomas pequeños y pobremente diferenciados. Asimismo, la mayoría de los pulmones muestran cambios patológicos en las vías aéreas pequeñas, en especial inflamación y fibrosis peri e intrabronquiolar. En las formas crónicas, la fibrosis es un hallazgo conspicuo y generalmente de mal pronóstico, y prácticamente todos los pacientes presentan lesiones vasculares del tipo de la enfermedad vascular pulmonar hipertensiva (Figuras 7 y 8).^{40,41}

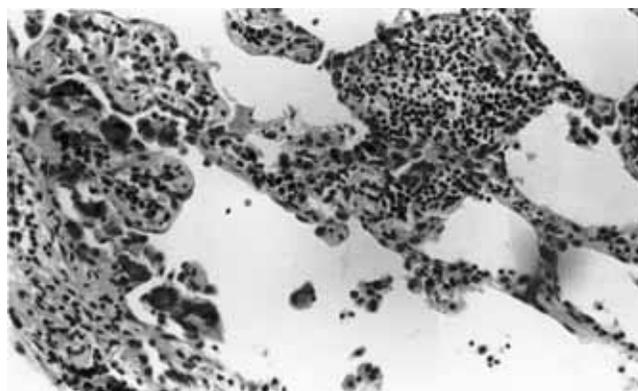


Figura 7. Fotomicrografía de pulmón de un paciente con AAE de 6 meses de evolución. Se observa inflamación intersticial de predominio mononuclear y varias células gigantes multinucleadas en la luz alveolar (H&E; 40X).

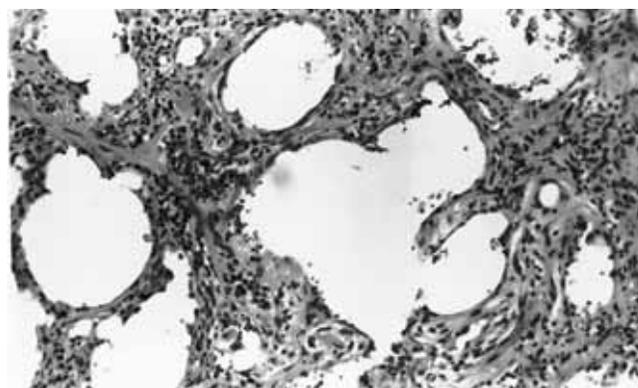


Figura 8. Estudio histológico en un paciente con 2 años de evolución. Se aprecia engrosamiento intersticial por fibrosis e inflamación. Se pueden observar espacios quísticos por destrucción del parénquima (H&E; 40X).

Diagnóstico, pronóstico y tratamiento

La principal dificultad para el diagnóstico de la AAE es no tenerlo presente. Es importante destacar que la mayoría de nuestros pacientes acuden al INER después de haber sido catalogados como asmáticos, bronquíticos, tuberculosos, etc y tratados por meses sin éxito, tiempo en el cual persiste la agresión antigénica y progresan las lesiones.

Las bases del diagnóstico son: 1) Historia de exposición a palomas u otros antígenos con una relación causa-efecto. 2) Disnea progresiva. 3) Estertores finos, bilaterales, diseminados, de predominio basal. 4) Alteraciones radiológicas bilaterales y difusas del tipo de vidrio despolido, nodulares

o reticulo-nodulares, sin adenopatía hilar o derrame pleural. 5) Presencia de anticuerpos precipitantes específicos, tanto en suero como en el lavado bronquioloalveolar. 6) Disminución de los volúmenes pulmonares y de la distensibilidad, con disminución de los flujos aéreos periféricos. 7) Disminución de la capacidad de difusión del monóxido de carbono. 8) Hipoxemia que se exacerba con el ejercicio. 9) Aumento de linfocitos T con inversión de las subpoblaciones cooperadoras/supresoras en el LBA. 10) Alteraciones morfológicas pulmonares compatibles con la enfermedad, y sin datos histopatológicos sugestivos de otro padecimiento intersticial pulmonar difuso.

Aunque la necesidad de realizar el estudio morfológico mediante biopsia para llegar a un diagnóstico de certeza es controversial, nosotros consideramos que sigue siendo el estándar de oro. Es posible que la prueba de reto inhalatorio con el antígeno presuntamente responsable pueda reemplazar en el futuro a la biopsia pulmonar; sin embargo, será necesario estandarizar y validar la técnica, así como obtener el antígeno puro con el fin de evitar respuestas inespecíficas.

En relación al pronóstico, clásicamente se ha considerado a la AAE como una enfermedad benigna, con buena respuesta al tratamiento e inclusive que tiende a autolimitarse sin dejar secuelas cuando cesa la exposición al antígeno agresor.⁴² Nuestra experiencia es muy diferente ya que aproximadamente un 40% de los pacientes con las formas subagudas o crónicas evoluciona hacia la fibrosis y la mayoría de estos fallece en un promedio de 5 años. Asimismo, alrededor de otro 40% queda con alteraciones clínicas, radiológicas o funcionales de diferentes grados, y solamente un 20% cura. Diferentes factores pueden influir en este tipo de evolución y probablemente el más relevante esté representado por las características de la exposición y el grado de susceptibilidad genética. En nuestro país, por razones socioculturales, es común que la familia conviva con diversos tipos de aves, frecuentemente palomas. El tipo de exposición en este caso suele ser permanente y a dosis bajas, lo que origina una enfermedad de lenta evolución y en consecuencia de detección tardía, similar a lo que se ha descrito en sujetos que poseen aves de ornato como canarios y pericos.⁴³ En este contexto, el diagnóstico suele hacerse en

la fase crónica, lo que empeora el pronóstico. Una situación diferente ocurre en la enfermedad que se observa en colombófilos, que generalmente se exponen a cientos de palomas durante su entrenamiento, y en donde la exposición es intermitente e intensa, lo que genera cuadros inflamatorios agudos, de fácil diagnóstico, y que ceden rápidamente al tratamiento. Asimismo, en estos casos el evitar nuevas exposiciones favorece la curación completa.

Los factores que determinan el curso clínico de la enfermedad no se conocen con precisión. En un análisis de sobrevivencia efectuado por nuestro grupo de trabajo en 78 pacientes con AAE seguidos por 7 años, permitió encontrar algunos factores asociados con mal pronóstico.¹ Entre estos destacan mayor edad, sexo masculino, hipocratismo digital, eritrocitosis, mayor desaturación de oxígeno, patrón radiológico en panal de abeja, y obviamente el predominio de fibrosis en el estudio morfológico.

En términos generales, los pacientes con la forma crónica de AAE que presentan mala evolución, desarrollan progresivamente fibrosis intersticial y la muerte ocurre por insuficiencia respiratoria grave, tromboembolia pulmonar, infección concomitante, neumotórax, descompensación de cor pulmonale o presencia de un tumor terminal.

El enfoque terapéutico depende del tipo de exposición, el grado de lesión y de la evolución del paciente al alejarse del antígeno. Abolir la exposición es el punto clave en el manejo. Es frecuente que ante una mala evolución o una reactivación de la enfermedad realicemos una visita domiciliaria o reinterrogamos a los familiares y al paciente, encontrando que la exposición se ha repetido o se mantiene.

En la mayoría de nuestros casos, en general subagudos o crónicos, no nos limitamos a indicar que se suspenda la exposición, sino que agregamos terapia con esteroides. Nuestro grupo utiliza tratamientos no inferiores a 6 meses en los casos subagudos y a 1 año en los enfermos crónicos que presentan una mejoría ostensible. Usamos prednisona a dosis de 1 mg/kg/día durante 1 mes y posteriormente se disminuye progresivamente a razón de 5 mg cada 15 días hasta llegar a una dosis de mantenimiento de 15-20 mg. Esta dosis puede usarse en días alternos y la evolución individual condiciona si puede disminuirse o aumentarse.

Debido al alto índice de efectos colaterales indeseables provocados por el uso prolongado de

esteroides por vía oral, recientemente hemos explorado la posibilidad de reemplazarlo con el uso de esteroides inhalados.⁴⁴ En un ensayo clínico prospectivo demostramos que después de 6 meses de seguimiento la mejoría clínica y funcional con ambos esquemas fue similar, pero con un incremento en la PaO₂ significativamente mayor en los pacientes que estaban inhalando beclometasona. Asimismo, no se observaron efectos secundarios indeseables en este grupo. Este estudio sugiere que en el futuro será posible cambiar dramáticamente la calidad de vida de estos enfermos reemplazando el uso de esteroides orales por inhalados.

Otras medidas terapéuticas recomendadas incluyen el uso de agonistas beta adrenérgicos por vía inhalatoria para controlar el componente de obstrucción bronquial y mejorar la ventilación, así como el uso profiláctico de HAIN cuando se utilizan corticoides, dada la alta prevalencia de tuberculosis en nuestro medio. En las formas crónicas que cursan con insuficiencia respiratoria grave es importante la utilización de oxígeno domiciliario, lo cual mejora la calidad de vida y eventualmente podría incrementar el tiempo de sobrevida. En las formas crónicas con grado variable de fibrosis, hemos utilizado desde hace varios años medicamentos que modifican el metabolismo de la colagena.⁴⁵ El único de ellos que parece agregar algún beneficio al uso de corticoides, es la colchicina, la cual, aún cuando no modifica en forma significativa el tiempo de sobrevida, mejora la calidad de la misma, cuando menos en los primeros años.

Referencias

1. **Pérez-Padilla R, Salas S, Chapeta R, Sánchez M, Carrillo G, Pérez 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.
2. **Campbell JM.** Acute symptoms following work with hay. *Br Med J* 1932;2:1143-1147.
3. **Selman M, Chapela R, Raghu G.** Hypersensitivity pneumonitis: clinical manifestations, diagnosis, pathogenesis and therapeutic strategies. *Semin Respir Med* 1993;14:353-364.
4. **Reynolds HY.** Hypersensitivity pneumonitis. *Clin Chest Med* 1982;3:503-519.
5. **Fink JN.** Hypersensitivity pneumonitis. *J Allergy Clin Immunol* 1984;74:1-10.
6. **Pitcher WD.** Southwestern Internal Medicine Conference: Hypersensitivity pneumonitis. *Am J Med Sci* 1990;300: 251-266.
7. **Costable U.** The alveolitis of hypersensitivity pneumonitis. *Eur Respir J* 1988;1:5-9.
8. **Selman M, Chapela R, Terán L, Hernández C, Salas J, Barquín N.** Alveolitis alérgica extrínseca: retrospectiva y perspectiva. *Arch Bronconeumol* 1985;21:118-123.
9. **Roberts CR, Moore VL.** Immunopathogenesis of hypersensitivity pneumonitis. *Am Rev Respir Dis* 1977;116: 1075-1090.
10. **Earis JE, Marsh K, Pearson MG, Ogilvie CM.** The inspiratory "squawk" in extrinsic allergic alveolitis and other pulmonary fibrosis. *Thorax* 1982;37:923-926.
11. **Ramírez-Venegas A, Sansores R, Carrillo G, Salas J, Chapela R, Selman M.** Validación de una escala análoga visual para medir disnea en pacientes con enfermedad pulmonar intersticio difusa. *Rev Invest Clin* 1994;46:479-486.
12. **Carrillo JG, Pérez-Padilla JR, Chapela R, Salas J, Sansores R, Galindo S, Selman M.** Medición del tiempo de apnea voluntaria en pacientes con enfermedad pulmonar intersticial difusa. *Rev Inst Nal Enf Resp Mex* 1991;4:136-140.
13. **Sansores R, Salas J, Chapela R, Barquín N, Selman M.** Clubbing in hypersensitivity pneumonitis. Its prevalence and possible prognostic role. *Arch Intern Med* 1990;150: 1849-1851.
14. **Sansores R, Villalba J, Ramírez A, Salas J, Carrillo G, Chapela R, Selman M.** Reversal of digital clubbing after lung transplantation. *Chest* 1995;107:283-285.
15. **Vasudevan CP, Suppiah P, Udoshi MB, Lusins J.** Reversible autonomic neuropathy and hypertrophic osteoarthropathy in a patient with bronchogenic carcinoma. *Chest* 1981;79:479-481.
16. **Evans WK.** Reversal of hypertrophic osteoarthropathy after chemotherapy for bronchogenic carcinoma. *J Rheumatol* 1980;7:93-97.
17. **Silver SF, Miller NL, Miller FR, Lefcoe MS.** Computed tomography in hypersensitivity pneumonitis. *Radiology* 1989;173:441-445.
18. **Muller NL, Miller RR.** Computed tomography of chronic diffuse infiltrative lung disease, Part I. *Am Rev Respir Dis* 1990;142:1206-1215.
19. **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;189:111-118.
20. **Boyd G, McSharry CP, Banham SW, Lynch PP.** A current view of pigeon fancier's lung. A model for pulmonary extrinsic allergic alveolitis. *Clin Allergy* 1982;12(Suppl):53-57.
21. **Bourke S, Anderson K, Lynch P, Boyd J, Ying S, Banham S, Boyd J.** Chronic simple bronchitis in pigeon fancier: the relationship of cough with expectoration to avian exposure and pigeon breeders disease. *Chest* 1989;95:598-601.
22. **Bourke SJ, Banham SW, Carter R, Lynch P, Boyd G.** Longitudinal course of extrinsic allergic alveolitis in pigeon breeders. *Thorax* 1989;44:415-418.
23. **Pérez-Neria J, Selman M, Rubio H, Ocaña H, Chapela R, Mendoza A.** Relationship between lung inflammation

- or fibrosis and frequency dependence of compliance in interstitial pulmonary diseases. *Respiration* 1987;52:254-262.
24. **Sansores RH, Ramírez-Venegas A, Pérez-Padilla R, Montañó M, Ramos C, Becerril C, Gaxiola M, Paré O, Selman M.** Correlation between pulmonary fibrosis and the lung pressure-volume curve. *Lung* 1996;174:315-323.
 25. **Pérez-Padilla R, Gaxiola M, Salas J, Sansores R, Chapela R, Carrillo G, Selman M.** Capacidad de clínica y laboratorio para predecir el grado de fibrosis y el diagnóstico en enfermedades pulmonares intersticiales difusas. *Rev Invest Clin* 1995;47:95-101.
 26. **Lupi E, Sandoval J, Bialostosky D, Seoane M, Martínez UL, Fernandez P, Reyes P, Barrios R.** Extrinsic allergic alveolitis caused by pigeon breeding at high altitude (2,240 m). Hemodynamic behavior of pulmonary circulation. *Am Rev Respir Dis* 1981;124:602-607.
 27. **Phanuphak P, Salvaggio JE, Pink J, Kohier P.** Incidence of serum precipitins against organic-dust antigens in different populations by counterimmunoelectrophoresis. *Chest* 1975;68:753-758.
 28. **Selman M, Salas J, Pardo A, Pérez Padilla R.** Pigeon breeder's disease: a paradigm for understanding hypersensitivity pneumonitis. *Clin Pulm Med* 1995;2:98-105.
 29. **Lupi E, Reyes P.** Neumonitis por hipersensibilidad a antígeno(s) de paloma. *Arch Inst Nac Cardiol Mex* 1984;54:561-567.
 30. **Sandoval J, Bañales JL, Cortés J, Mendoza F, Selman M, Reyes P.** Detection of antibodies against avian antigens in bronchoalveolar lavage from patients with Pigeon Breeder's Disease. *J Clin Lab Anal* 1990;4:81-85.
 31. **Martínez E, Bessudo A, Treviño S, Terán L, Selman M.** Circulating autoantibodies in patients in pigeon breeder's disease. *Allergol Immunopathol (Madrid)* 1989;17:1-6.
 32. **Leatherman JW, Michael AF, Schwartz BA, Hoidal JR.** Lung T cells in hypersensitivity pneumonitis. *Ann Intern Med* 1984;100:390-392.
 33. **Costabel U, Bross KJ, Marxen J, Matthys H.** T-lymphocytosis in bronchoalveolar lavage fluid of hypersensitivity pneumonitis. Changes in profile of T-cells subset during the course of disease. *Chest* 1984;85:514-518.
 34. **Semenzato G, Agostini C, Zanibello R, Trentin L, Chilosi M, Pizzolo G, Marcer G, Cipriani A.** Lung T cells in hypersensitivity pneumonitis: phenotypic and functional analyses. *J Immunol* 1986;137:1164-1172.
 35. **Semenzato G, Trentin L, Zambello R.** Different types of cytotoxic lymphocytes recovered from the lungs of patients with hypersensitivity pneumonitis. *Am Rev Respir Dis* 1988;137:70-74.
 36. **Haslam P, Dewear A, Butchers P, Primett ZS, Newman-Taylor A, Turner-Warwick M.** Mast cells, atypical lymphocytes and neutrophils in bronchoalveolar lavage in extrinsic allergic alveolitis. Comparison with other interstitial lung diseases. *Am Rev Respir Dis* 1987;135:35-41.
 37. **Sansores R, Barquín N, Chan F, Chapela R, 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.
 38. **Selman M, Barquín N, Sansores R, Vargas M, Terán L, Montañó L.** Increased levels of leukotriene C4 in bronchoalveolar lavage from patients with Pigeon Breeder's disease. *Arch Invest Méd (Mex)* 1988;19:1127-131.
 39. **Sansores R, Selman M, Martínez E, Terán L, Barquín N, Rubio H, Bessudo A.** Bronchoalveolar and serum elevated levels of beta-2-microglobulin in patients with Hypersensitivity pneumonitis. *Med Sci Res* 1988;16:403-404.
 40. **Kawanami O, Basset F, Barrios R, Lacronique JG, Ferrans VI, Crystal RG.** Hypersensitivity pneumonitis in man. Light and electron microscopic studies of 18 lung biopsies. *Am J Pathol* 1983;110:277-291.
 41. **Pérez-Padilla R, Gaxiola M, Salas J, Mejía M, Ramos C, Selman M.** Bronchiolitis in chronic pigeon breeder's disease. Morphological evidence of a spectrum of small airway lesions in hypersensitivity pneumonitis induced by avian antigens. *Chest* 1996.
 42. **Allen DH, Williams GV, Woolcock AJ.** Bird breeder's hypersensitivity pneumonitis: progress studies of lung function after cessation of exposure to the provoking antigen. *Am Rev Respir Dis* 1976;114:555-566.
 43. **Hargreave FE, Pepys J, Longbottom JL, Wraith DG.** Bird breeders (fanciers) lung. *Lancet* 1966;1:445-447.
 44. **Ramírez A, Sansores R, Chapela R, Carrillo G, Selman M.** Inhaled beclomethasone versus oral prednisone. A clinical trial in patients with hypersensitivity pneumonitis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151(Suppl 4):605.
 45. **Salas J, Chapela R, Carrillo G, Sansores R, Selman M.** Colchicine and D-penicillamine in the treatment of pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151(Suppl 4):690.