

RECIBIDO:  
29 enero 2021  
APROBADO:  
28 febrero 2021

# Correlación entre el porcentaje de linfocitos en el lavado bronquioalveolar y severidad en neumonitis por hipersensibilidad

*Correlation between the Percentage of Lymphocytes in Bronchioalveolar Lavage and Severity in Hypersensitivity Pneumonitis*

Uriel Correa Juárez<sup>1</sup>, Hiram Yair Aguilar Durán<sup>2</sup>, Ivette Buendía Roldán<sup>3</sup>, Miguel Gaxiola<sup>4</sup>

1–4. Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, Laboratorio de Investigación Traslacional en Envejecimiento y Fibrosis Pulmonar. Ciudad de México, México.

AUTOR RESPONSABLE:

Ivette Buendía Roldán

Correo: ivettebu@yahoo.com.mx

Calzada de Tlalpan, 4502, Col. Sección XVI, C-P 14080, Tlalpan, Ciudad de México, México

## Resumen

**Introducción.** La neumonitis por hipersensibilidad (NH) es una enfermedad intersticial (EI) caracterizada por un proceso inflamatorio granulomatoso, causada por la inhalación de una gran variedad de polvos orgánicos, que en ocasiones progresa a fibrosis. El lavado bronquioalveolar (LBA) es un método diagnóstico y pronóstico para las EI. A mayor porcentaje de linfocitos en la NH, se ha reportado una mejor evolución, por una menor frecuencia de fibrosis.

**Material y métodos.** Se realizó un estudio retrolectivo, longitudinal, observacional; en pacientes de la cohorte de NH del INER, que contaron con LBA y pruebas de función respiratoria (PFR) al momento del diagnóstico y a los 6 meses de seguimiento. De acuerdo al porcentaje (%) de linfocitos estudiamos 5 grupos (<20%, 20-30%, 30-40%, 40-50% y >50%). Correlacionamos el porcentaje de linfocitos con las PFR basales y al seguimiento.

**Resultados.** Obtuvimos una correlación positiva baja entre el porcentaje de linfocitos con la CVF basal (Rho 0.14, P= 0.04); a los 6 meses de seguimiento se mantiene esta correlación (Rho 0.39, P <0.001). Además, identificamos una correlación positiva moderada entre el porcentaje de linfocitos con el porcentaje de DLCO (Rho: 0.45, P< 0.001) y con metros caminados (Rho: 0.23, P=0.01).

**Conclusiones.** En este estudio corroboramos que a mayor porcentaje de linfocitos en el LBA, hay una mejoría en las PFR y metros caminados en la prueba de caminata de 6 minutos, a los 6 meses de seguimiento.

**Palabras claves:** neumonitis por hipersensibilidad, lavado bronquioalveolar, linfocitosis, pruebas de función respiratoria.

## Abstract

**Introduction:** Hypersensitivity Pneumonitis (HP) is a Interstitial Lung Disease (ILD) characterized by a granulomatous inflammatory process, caused by the inhalation of a wide variety of organic powders, which sometimes progresses to fibrosis. Bronchioalveolar Lavage (BAL) is a diagnostic and prognostic method for ILD. The higher the percentage of lymphocytes in the HP, a better evolution has been reported, due to a lower frequency of fibrosis.

**Methodology:** A retrospective, longitudinal, observational study was conducted in patients in the INER HP cohort, who will have BAL and Respiratory Function Tests (PFT) at the time of diagnosis and at 6 months of follow-up. According to the percentage (%) of lymphocytes, we studied 5 groups (<20%, 20-30%, 30-40%, 40-50% and >50%). We correlated the % of lymphocytes with baseline PFT and follow-up.

**Results:** We obtained a low positive correlation between the percentage of lymphocytes with baseline CVF (Rho 0.14, P= 0.04); at 6 months of follow-up this correlation was maintained (Rho 0.39, P

<0.001), we also identified a moderate positive correlation between the percentage of lymphocytes with the percentage of DLCO (Rho: 0.45, P< 0.001) and with meters walked (Rho: 0.23, P=0.01).

**Conclusions:** In this study we confirm exists a relation between a higher percentage of lymphocytes in BAL and better PFR and the meters walked in the 6-minute walk test, at 6 months of follow-up.

**Keywords:** Hypersensitivity pneumonitis, Bronchioalveolar lavage, Lymphocytosis, Respiratory function tests.

## Introducción

La neumonitis por hipersensibilidad es una enfermedad intersticial que se caracteriza por un proceso inflamatorio granulomatoso que es provocado por la inhalación de una gran variedad de partículas orgánicas, definidas como proteínas de bajo peso molecular, por ejemplo, las proteínas de aves, hongos y bacterias termófilas.<sup>1</sup>

La inhalación constante de estas partículas provoca en el huésped susceptible una sensibilización que causa una respuesta inflamatoria a nivel bronquioalveolar. La forma de presentación, la gravedad y el pronóstico de la enfermedad dependen, fundamentalmente, de la concentración, la duración y la frecuencia de la exposición antigénica, del tamaño de la partícula y de la susceptibilidad (o respuesta inmunológica) de cada sujeto.<sup>2</sup>

Recientemente, la presentación clínica se ha dividido en dos tipos: fibrosante y no fibrosante. Algunos pacientes tienen un curso benigno con recuperación completa una vez eliminada la exposición relevante, sin embargo, puede progresar a fibrosis en donde no hay recuperación y progresan a insuficiencia respiratoria, que condiciona un pulmón terminal, con alta mortalidad. En ambos grupos (fibrótico y no fibrótico) los signos y síntomas que presentan los pacientes pueden ser: disnea, tos, pérdida de peso, escalofríos, fiebre y malestar general, opresión en el pecho y sibilancias, estertores y cianosis.<sup>3</sup>

El lavado bronquioalveolar (LBA) es una técnica ideada en su inicio para la investigación de los mecanismos inmunitarios e inflamatorios que operan en el aparato respiratorio inferior, por lo tanto, es esencial en el estudio de la patogenia de las enfermedades que afectan al intersticio.<sup>4</sup> La realización del LBA con

el broncoscopio flexible es una técnica segura, bien tolerada y que aporta mucha información clínica en el estudio de diversas enfermedades pulmonares.<sup>5</sup> Es un método diagnóstico y pronóstico, ya que porcentajes elevados de linfocitos sugieren una mejor evolución para los pacientes con NH; un aumento en el recuento total de células con una notable elevación en el porcentaje de linfocitos T, a menudo superior al 50%, es más característico en el diagnóstico de NH no fibrótica. Sin embargo, en pacientes con NH que son fumadores o que tienen anomalías parenquimatosas fibróticas crónicas, el recuento de linfocitos es menor.<sup>6</sup>

El objetivo de este estudio es correlacionar el porcentaje de linfocitos en el LBA con las pruebas de función pulmonar al momento del diagnóstico y al seguimiento, clasificando a la población en 5 grupos para determinar si los pacientes con mayor porcentaje de linfocitos en el LBA tienen una mejor evolución a 6 meses.

## Material y métodos

Se realizó un estudio retrolectivo, longitudinal, observacional, se incluyeron 200 pacientes de la cohorte de neumonitis por hipersensibilidad del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, que contaran como criterios de inclusión: el LBA con conteo celular y con pruebas de función respiratoria [espirometría simple y capacidad de difusión de monóxido de carbono (DLCO)] y metros caminados en la prueba de caminata de 6 min, basal y a los 6 meses de seguimiento.

Las pruebas de función respiratoria se realizaron con el equipo EasyOne ProLAB cumpliendo con los

criterios ATS/ERS 2019<sup>7</sup> y se realizó la caminata de 6 minutos de acuerdo a las guías ATS 2002.<sup>8</sup>

Los datos demográficos se obtuvieron de los expedientes clínicos, del reporte del antígeno aviario (realizado con suero de paloma en la unidad de investigación de nuestro instituto, utilizando el método de ELISA), analizamos la densidad óptica considerando como positivo el punto de corte >0.12 D.O.

De acuerdo al porcentaje (%) de linfocitos en el conteo celular de LBA, dividimos a la población en 5 grupos (<20%, 20-30%, 30-40%, 40-50% y >50%). Correlacionamos el % de linfocitos con las PFR basales y a los 6 meses de seguimiento en cada grupo.

## Análisis estadístico

Las variables cuantitativas son presentadas como media y desviación estándar y las variables cualitativas con frecuencias y porcentajes. Para la correlación de grupos se aplicó el coeficiente de correlación de Pearson. Para la comparación de grupos utilizamos las pruebas U Mann-Whitney y  $\chi^2$  (chi cuadrado).

Se utilizó el programa Microsoft Excel para la base de datos y el programa STATA IC 13.0 para las variables estudiadas.

## Resultados

De la división de los 5 grupos, la distribución de los 200 pacientes fue la siguiente: < 20% de linfocitos (n=31), 20-30% de linfocitos (n=19), 30-40% de linfocitos (n=24), 40-50% de linfocitos (n=31) y > 50% de linfocitos (n=95).

No se identificaron diferencias en datos demográficos

Tabla 1.

Comparación de datos demográficos y pruebas de función respiratoria de los 5 grupos.

	<20% linfocitos n=31	20-30% linfocitos n=19	30-40% linfocitos n=24	40-50% linfocitos n=31	>50% linfocitos n=95
Edad en años (DE)	57 ± 10	57 ± 12	56 ± 8	55 ± 9	49 ± 12
Antígeno Aviario D.O	0.49	0.64	0.69	0.74	0.98
Tabaquismo (%)	13 (42)	7 (37)	7(29)	10(32)	27 (28)
% CVF predicho,basal	63 ± 18	56 ± 17	54 ± 14	59 ± 20	60 ± 21
% DLCO predicho, basal	42 ± 22	45 ± 15	40 ± 25	41 ± 22	44 ± 22
Metros recorridos basal	320 ± 132	367 ± 140	398 ± 107	392 ± 113	373 ± 161

DE: Desviación estándar, D.O: Densidad óptica, CVF: Capacidad Vital Forzada, DLCO: Difusión de monóxido de carbono.

**Tabla 2.**

Comparación de datos demográficos y pruebas de función respiratoria basales y a los 6 meses de seguimiento de los grupos extremos.

	< 20% linfocitos n=31	> 50% linfocitos n=95	p
Edad en años (DE)	57 ± 10	49 ± 12	0.004
Antígeno Aviario D.O.	0.49	0.98	0.007
Tabaquismo (%)	13 (42)	27 (28)	0.19
% CVF predicho, basal	63 ± 18	60 ± 21	0.37
%CVF predicho, 6 meses de seguimiento	57 ± 18	72 ± 19	0.004
% DLCO predicho, basal	42 ± 22	44 ± 22	0.61
% DLCO predicho, 6 meses de seguimiento	43 ± 24	61 ± 22	0.002
Metros recorridos basal	320 ± 132	373 ± 161	0.08
Metros recorridos, 6 meses de seguimiento	308 ± 152	410 ± 143	0.01

DE: Desviación estándar, D.O.: Densidad óptica, CVF: Capacidad Vital Forzada, DLCO: Difusión de monóxido de carbono.

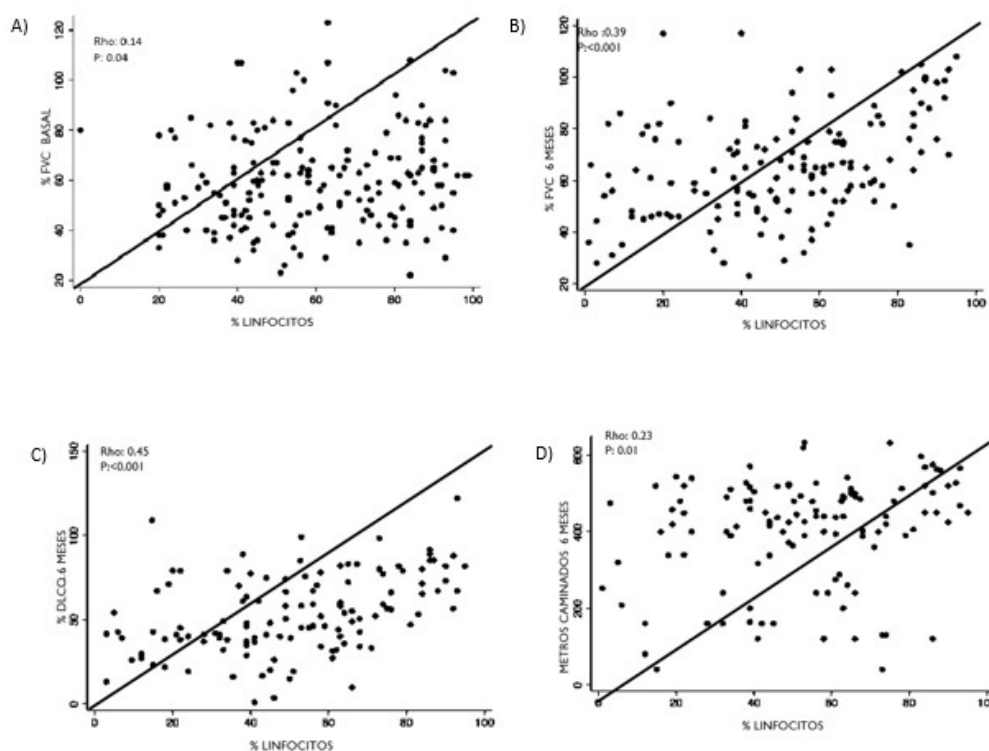
ficos y las PFR basales entre los 5 grupos (Tabla 1), por lo que decidimos comparar las variables con los grupos extremo (< 20% de linfocitos y > 50% de linfocitos). En esta comparación identificamos que la edad fue menor en el grupo con > 50% de linfocitos (57 ± 10 vs. 49 ± 12, p= 0.004), mientras el título de la densidad óptica del antígeno aviario fue mayor en este grupo (0,98 vs. 0,49, p= 0.007), el hábito tabáquico fue similar en ambos grupos (p 0.19). Al comparar las PFR basales con PFR de seguimiento, observamos que hubo una tendencia a empeorar para el

grupo < 20% linfocitos comparado con el grupo >50% (%CVF delta (Δ) +15, %DLCO Δ +18, metros caminados Δ +102). Tabla 2.

Obtuvimos una correlación positiva baja entre el porcentaje de linfocitos con la CVF basal (Rho 0.14, P= 0.04); a los 6 meses de seguimiento se mantuvo esta correlación (Rho 0.39, P <0.001). Además, identificamos una correlación positiva moderada entre el porcentaje de linfocitos con el porcentaje de DLCO (Rho: 0.45, P< 0.001) y con metros caminados (Rho: 0.23, P=0.01). Figura 1.

**Figura 1.**

Se muestran las gráficas de correlación. **A)** Correlación positiva entre el porcentaje de linfocitos y la capacidad vital forzada al momento del diagnóstico (Rho 0.14, p:0.04). **B)** Correlación positiva entre el porcentaje de linfocitos y la capacidad vital forzada a los 6 meses de seguimiento (Rho 0.39, p<0.001). **C)** Correlación positiva entre el porcentaje de linfocitos y el porcentaje de DLCO a los 6 meses de seguimiento (Rho 0.45, p<0.001). **D)** Correlación positiva entre el porcentaje de linfocitos y los metros caminados a los 6 meses de seguimiento (Rho 0.23, p<0.01).



## Discusión

Con los resultados obtenidos en este estudio, se observó que el grupo > 50% de linfocitos son pacientes de menor edad y presentan en sus PFR y en la caminata a 6 meses de seguimiento un mejor resultado, por lo que se sugiere que estos pacientes presentan una enfermedad no fibrótica. De acuerdo a lo planteado en las guías, se define NH no fibrótica como una condición reversible y es caracterizada por patrones tomográficos como: opacidad en vidrio deslustrado; atenuación en mosaico; nódulos centrolobulillares, distribuido principalmente en lóbulos superior y medio; consolidación del espacio aéreo; quistes pulmonares y patrones histopatológicos que dan la certeza diagnóstica. Es probable que evitando el antígeno que provoca la respuesta inflamatoria, tenga una resolución completa la enfermedad.<sup>3</sup> Mientras que el patrón de NH fibrótica en la tomografía de alta resolución de tórax (TACAR) se caracteriza por reticulación, distorsión de la arquitectura y bronquiectasias por tracción con o sin la presencia de panalización. Puede ser irregular, peribroncovascular o subpleural, y puede estar distribuido en cualquier zona.<sup>9</sup>

Actualmente, existen diversos estudios en los cuales se ha observado que la linfocitosis está presente en la mayoría de los pacientes con diagnóstico de NH<sup>9</sup>, sin embargo, no es el único criterio para conformar el diagnóstico de la enfermedad; se tiene que complementar con datos clínicos que presente el paciente, con la TACAR y con el antecedente de exposición a algún antígeno que pueda desencadenar la enfermedad. Por ejemplo, en nuestro estudio, el grupo de < 20% de linfocitos tiene el diagnóstico de NH, ya que cuentan con TACAR con patrón de NH, antecedente de exposición a algún antígeno y algunos pacientes cuentan con biopsia pulmonar que complementa el diagnóstico de la enfermedad.<sup>3</sup>

También se ha demostrado que, a mayor porcentaje de linfocitos, los pacientes presentan una enfermedad de intensidad menos grave. Sin embargo, este dato no es suficiente para confirmar el diagnóstico de NH fibrótica o no fibrótica, el diagnóstico definitivo se realiza con la TACAR y la biopsia pulmonar<sup>10</sup>

Nuestros resultados muestran por primera vez, de acuerdo a la literatura revisada, que no solo la CVF tiene una posible asociación con la linfocitosis, sino también los valores de DLCO y los metros caminados, por lo que deberán realizarse estudios que corroboren su utilidad como indicadores pronósticos.

Este estudio tiene diversas limitaciones, ya que al tratarse de un estudio retrolectivo, no contamos con la interpretación de todas las tomografías que permitieran clasificar la enfermedad en fibrótica y no fibrótica, entre otros datos clínicos que nos permitieran confirmar asociaciones de interés. Así mismo, algunos pacientes dejan de acudir a sus pruebas de función pulmonar de seguimiento a los 12 meses por diversas causas, por lo que este estudio se tuvo que delimitar a los 6 meses de seguimiento que es el periodo en el cual teníamos información completa y por lo tanto no sabemos si la mejoría identificada en las pruebas de nuestra cohorte es persistente.

## Conclusión

En este estudio corroboramos que, a mayor porcentaje de linfocitos en el lavado bronquioalveolar, hay una mejoría en las pruebas de función respiratoria (capacidad vital forzada y prueba de difusión de monóxido de carbono) y metros caminados en la prueba de caminata de 6 minutos, a los 6 meses de seguimiento; obtuvimos una correlación positiva entre el porcentaje de linfocitos y la capacidad vital forzada al momento basal. Por otro lado, se obtuvo una correlación positiva en la prueba de difusión de monóxido de carbono y metros caminados con el porcentaje de linfocitos a los 6 meses de seguimiento.

**Conflictos de interés:** los autores declaran que no tienen conflictos de intereses.

## Referencias

1. Mejía ME, Suarez T, Arreola A et al. Neumonitis por Hipersensibilidad. *Neumol Cir Tórax* 2007; 3: 115-117.
2. Spagnolo P, Rossi G, Cavazza A et al. Hypersensitivity Pneumonitis: A Comprehensive Review. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2015; 4: 238-240.
3. Ganesh R, Martine R, Christopher J et al. Ryerson Diagnosis of Hypersensitivity Pneumonitis in Adults. An Official ATS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 2020; 3: 37-40.
4. Palomerasa J, Martín-Juan J, Gomez-Izquierdo L et al. Hallazgos en el lavado broncoalveolar de pacientes con enfermedad pulmonar intersticial difusa. Estudio de una cohorte prospectiva de 562 pacientes. *Arch Bronconeumol* 2009; 3: 111-113.
5. Flandes J. El lavado broncoalveolar: un procedimiento sencillo que aporta mucha información. *Rev Patol Respir* 2011; 2: 41-42.
6. Selman M, Pardo A, Talmadge E King Jr. Hypersensitivity pneumonitis Insights in Diagnosis and Pathobiology. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 316-319.
7. Graham BL, Steenbruggen I, Miller MR et al. Standardization of Spirometry 2019 Update. An official American Thoracic Society and European Respiratory Society Technical Statement. *Am J Respir Crit Care Med* 2019; 8: e70-e88.
8. ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 1: 111-117.
9. Vasakova M, Morell F, Walsh S et al. Hypersensitivity Pneumonitis: Perspectives in Diagnosis and Management. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 6: 680-682.
10. Pereira C, Gimenez A, Kuranishi L, Storrer K. Chronic hypersensitivity pneumonitis. *J Asthma Allergy* 2016; 9: 171-175.

