

Mtra. María Elena Contreras Garfias  
 Directora de la División de Ciencias Biológicas y de la Salud  
 PRESENTE



Por este medio le informo del término del Servicio Social, cuyos datos son los siguientes :

Fecha de Recepción	Día	Mes	Año	Fecha de Aprobación	Día	Mes	Año
	20	7	21				

### Datos del Alumno

Nombre : GREGORIO LONGINO ANA PAOLA	
Matrícula : 2163025494	Licenciatura : Química Farmacéutica Biológica
Domicilio : No. 84, Avenida General Anastasio Bustamante, Gustavo A. Madero, CDMX	
Teléfono :	Celular : 5584743768
Correo Electrónico : paolagregorio2050@gmail.com	CURP : GELA980627MMCRNN06

### Datos del Proyecto

Nombre del Proyecto : "Correlación entre el porcentaje de linfocitos en el lavado brocoalveolar y pronóstico en neumonitis por hipersensibilidad"	
Lugar donde se realizó el Servicio Social : Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias "Ismael Cosío Villegas"	
Dependencia : Sector Salud	
Entidad Federativa : Distrito Federal	
Municipio : Tlalpán	Localidad : Calzada de Tlalpan
Fecha de Inicio	Fecha de Término
Día: 4 Mes: 2 Año: 2020	Día: 4 Mes: 8 Año: 2020

### PARA SER LLENADO POR LOS ASESORES

Sector: 3.- Público	Tipo: 1.- Externo
Orientación: 8.- Salud, Alimentación Y Nutrición	

### FIRMAS

*Julia Perez R.*  
 Dra. Julia Perez Ramos

Asesor Interno  
 Nombre, firma y No. Económico

*Ana Paola Gregorio Longino*  
 Ana Paola Gregorio Longino

Alumno  
 Nombre, firma

*Iliana Herrera Fuentes*  
 Dra. Iliana Herrera Fuentes

Asesor Externo  
 Nombre, firma y No. Económico

*Felipe Mendoza Pérez*  
 Felipe Mendoza Pérez  
 Vo. Bo. de la Comisión  
 Nombre y firma de la persona que autoriza

Ciudad de México, a 05 de agosto de 2020.

283

**ASUNTO:** Terminación de Servicio Social

**MTRO. JESÚS OBDULIO LÓPEZ MURILLO**  
Coordinador Divisional de Servicio Social  
División de Ciencias Biológicas y de la Salud  
Universidad Autónoma Metropolitana - Unidad Xochimilco  
**P R E S E N T E**

Por medio de la presente informamos a usted que la alumna: **GREGORIO LONGINO ANA PAOLA**, con número de **matrícula 2163025494**, quien cursa la Licenciatura en Química Farmacéutica Biológica, concluyó satisfactoriamente **su servicio social** en el Laboratorio de Biología Celular de este Instituto, cubriendo un total de 480 horas, en el período comprendido del 04 de febrero al 04 de agosto de 2020, de lunes a viernes 09:00 a 14:00 horas.

Sin más por el momento, reciba un cordial saludo.

A T E N T A M E N T E



**DR. JUAN CARLOS VÁZQUEZ GARCÍA**  
Director de Enseñanza



**DRA. MARGARITA FERNÁNDEZ VEGA**  
Subdirectora de Enseñanza

**NF**  
MFV/sahc\*

Calzada de Tlalpan 4502, Colonia Sección XVI, C.P. 14080, Alcaldía Tlalpan, CDMX  
Tel. (55) 5487 1700 [www.iner.salud.gob.mx](http://www.iner.salud.gob.mx)



**2020**  
AÑO DE  
**LEONORA VICARIO**  
PATRONA MADRE DE LA PATRIA



**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA**  
**Unidad Xochimilco**

Ciudad de México, 28 de julio de 2021

**Dr. Juan Esteban Barranco Florido**  
**Jefe del Departamento de Sistemas Biológicos**

Por medio de la presente informamos a usted que la alumna Ana Paola Gregorio Longino con número de matrícula 2163025494, quién cursó la Licenciatura en Química Farmacéutica Biológica ha concluido satisfactoriamente su servicio social en el Laboratorio de Biología Celular del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias con el proyecto “Correlación entre el porcentaje de linfocitos en el lavado broncoalveolar y pronóstico en neumonitis por hipersensibilidad”, en el periodo comprendido del 04 de febrero de 2020 al 04 de agosto de 2020, de lunes a viernes de 09:00 a 14:00 horas.

Sin más por el momento, reciba un cordial saludo.

ATENTAMENTE

---

Dra. Iliana Herrera Fuentes  
Laboratorio de Biología Celular INER  
Asesor Externo

---

Dra. Julia Pérez Ramos  
Laboratorio UAM-X, No. Económico 9814  
Asesor Interno

**REPORTE DE SERVICIO SOCIAL EN EL INSTITUTO NACIONAL DE  
ENFERMEDADES RESPIRATORIAS “ISMAEL COSÍO VILLEGAS”**

**CORRELACIÓN ENTRE EL PORCENTAJE DE LINFOCITOS EN EL  
LAVADO BRONCOALVEOLAR Y PRONÓSTICO EN NEUMONITIS  
POR HIPERSENSIBILIDAD**

**PROYECTO GENÉRICO CORRESPONDIENTE:  
EVALUACIÓN DE PRODUCTOS RELACIONADOS CON LA SALUD**

**ELABORADO POR: ANA PAOLA GREGORIO LONGINO**

**REVISADO POR: DRA. ILIANA HERRERA FUENTES**  
**DRA. JULIA PÉREZ RAMOS**







## Resumen

La neumonitis por hipersensibilidad, también denominada alveolitis alérgica se clasifica en 3 formas: aguda, subaguda y crónica con relación a la intensidad y la frecuencia de exposición al agente causal. Aunque los avances en el diagnóstico, como la aplicación de la tomografía computarizada de alta resolución (TCAR) torácica a la neumología clínica ha revolucionado el enfoque diagnóstico de los pacientes con sospecha de enfermedad pulmonar intersticial (EPI), a menudo se necesitan pruebas adicionales para hacer un diagnóstico de EPI confiable.

El lavado broncoalveolar (LBA) puede desempeñar un papel importante para realizar un diagnóstico preciso y confiable de formas específicas. Cuando LBA se usa junto con información clínica completa, los patrones de células inmunes nucleadas LBA pueden proporcionar información útil para la evaluación diagnóstica y disminuir la necesidad de proceder a procedimientos más invasivos, como la biopsia pulmonar quirúrgica.

Además, LBA puede identificar condiciones de confusión, como infección o malignidad. Sin embargo, la técnica LBA y los protocolos para procesar y analizar el líquido LBA son de vital importancia para proporcionar información útil. Esta investigación bibliográfica revisa el estado actual del uso de LBA como herramienta de diagnóstico y su correlación entre el porcentaje de linfocitos en el lavado broncoalveolar.

## Abreviaturas

**AAE:** alveolitis alveolar extrínseca; **EPI:** enfermedad pulmonar intersticial; **EPID:** enfermedad pulmonar intersticial difusa; **FPI:** fibrosis pulmonar idiopática; **LBA:** lavado broncoalveolar; **NH:** neumonía por hipersensibilidad.

## Introducción

La neumonitis por hipersensibilidad (NH) es una entidad pulmonar que se caracteriza por la presencia de una respuesta inflamatoria monocelular en forma difusa del parénquima pulmonar y la vía aérea pequeña, secundaria a la exposición de una gran variedad de partículas orgánicas como son las proteínas de aves, hongos, bacterias termofílicas, y ciertos compuestos químicos volátiles y no volátiles de bajo peso molecular<sup>1</sup> también se le conoce como “alveolitis alérgica extrínseca” (AAE). Se debería considerar un síndrome, ya que representa a un grupo heterogéneo de enfermedades con múltiples formas clínicas (aguda, subaguda y crónica) que pueden evolucionar a daño pulmonar irreversible, dependiendo del tiempo y cantidad de exposición al agente causal, así como la respuesta del huésped.<sup>2</sup>

El LBA es de gran utilidad para el diagnóstico de NH pues los pacientes presentan una linfocitosis, donde la respuesta inmunológica se caracteriza por la proliferación de linfocitos citotóxicos CD8+ y por la producción de anticuerpos específicos,

principalmente de isotipo IgG, debida a la proliferación de células plasmáticas estimuladas por los linfocitos CD4+ Th1. Todo ello ocurre después de que las partículas antigénicas hayan sido procesadas por los macrófagos. No sólo los individuos enfermos sino también la mayoría de individuos expuestos asintomáticos desarrollan lo que parece una respuesta inocua productora de IgG. La respuesta de anticuerpos no es suficiente para causar la enfermedad y se requiere también una respuesta citotóxica de linfocitos CD8+. Además, para el desarrollo de la neumonitis parecen necesarios otros cofactores. Los agentes infecciosos o sus productos (ej. endotoxinas bacterianas) pueden actuar como inmunomoduladores. Por otro lado, la existencia de una respuesta inflamatoria inespecífica parece ser el factor que en muchos casos de individuos sensibilizados pero sanos precipita el desarrollo de la enfermedad. Así, en algunos individuos expuestos durante varios años el inicio de la los síntomas de la enfermedad puede ser precipitado por una infección respiratoria concurrente.<sup>3</sup>

### **Justificación**

El LBA es un procedimiento de *diagnóstico* intervencionista ampliamente utilizado como una herramienta de *diagnóstico* altamente sensible para detectar la inflamación alveolar en pacientes con enfermedad pulmonar intersticial. La NH se caracteriza por un aumento en el recuento celular total con elevación en el porcentaje de linfocitos, el nivel exacto de estas células en NH no se conoce, pero se tiene el dato publicado que un aumento de linfocitos >50% es diagnóstico de esta enfermedad, también ayuda a evitar la necesidad de practicar una biopsia pulmonar.

### **Objetivo general**

Realizar una investigación bibliográfica sobre la correlación entre el número de linfocitos en LBA en pacientes con neumonitis por hipersensibilidad.

### **Marco teórico**

La enfermedad pulmonar intersticial (EPI) es un grupo heterogéneo de condiciones con diversos pronósticos y cuadros clínicos. Muchas se asocian con mayor morbilidad y mortalidad por ejemplo: la supervivencia de los pacientes con FPI es menor de 3 años mientras que la neumonía intersticial aguda puede ser rápidamente fatal. Otras enfermedades, como la sarcoidosis pueden regresar sin tratamiento. La clasificación de las EPI es compleja, lo que refleja la diversidad de los factores causales subyacentes y los diferentes hallazgos histopatológicos. Aunque la mayoría de los trastornos se caracterizan por diversos grados de inflamación o fibrosis del intersticio pulmonar (la estructura del tejido conectivo de todo el pulmón), algunas como la neumonitis intersticial descamativa y la proteinosis alveolar se caracterizan por la ocupación del espacio aéreo. Algunas pueden ser principalmente inflamatorias, como la sarcoidosis, mientras que otras son fibróticas.<sup>4</sup>

**Tabla 1. Clasificación simplificada de la enfermedad pulmonar intersticial<sup>4</sup>**

**Neumonía intersticial (a menudo idiopática)**

- Fibrosis crónica- FPI crónica fibrosante, neumonía intersticial inespecífica idiopática
- Aguda o subaguda- neumonía en organización, aguda o subaguda
- Relacionadas con el tabaquismo- bronquiolitis respiratoria asociada a la EPI, neumonía intersticial descamativa

**No clasificable**

Enfermedad del tejido conectivo asociada a la artritis reumatoide, esclerodermia, dermatomiositis, polimiositis

**Asociada a fármacos**

Metotrexato, bleomicina

**Exposición inhalatoria**

Asbestosis, neumonitis por hipersensibilidad, neumoconiosis

**Granulomatosa**

Sarcoidosis, neumonitis por hipersensibilidad

Síndromes hereditarios familiares y otras

**Otras y condiciones raras**

Linfangioleiomiomatosis, histiocitosis de células de Langerhans

*“The diagnosis and management of interstitial lung diseases” by Adam Wallis, Katherine Spinks Fuente: BMJ 2015;350:h2072*

**Neumonitis por hipersensibilidad**

La neumonitis por hipersensibilidad es un síndrome con tos, disnea y astenia causado por la sensibilización y la subsiguiente hipersensibilidad contra antígenos medioambientales (con frecuencia, ocupacionales). Existen formas agudas, subagudas y crónicas; todas se caracterizan por inflamación intersticial aguda y desarrollo de granulomas y fibrosis con exposición prolongada. El diagnóstico se basa en una combinación de datos obtenidos por los antecedentes, el examen físico, los estudios por la imagen, el lavado broncoalveolar y la biopsia. El tratamiento a corto plazo se realiza con corticoides; el tratamiento a largo plazo consiste en evitar el antígeno y, si hay fibrosis, a menudo se administra inmunosupresión.<sup>5</sup>

**Forma aguda**

Se produce tras inhalaciones masivas del antígeno en un corto período de tiempo, los síntomas se producen al cabo de 4 a 8 horas de la inhalación y desaparecen en un período de 12 horas a pocos días si no hay nuevo contacto. Es la forma más fácil

de identificar, pero los síntomas pueden confundirse con una infección bacteriana o viral. La sintomatología consiste en sensación de mal estado general, tos seca, disnea de grado variable sin sibilancias, fiebre que puede llegar a ser elevada, escalofríos y dolor torácico en forma de tirantez. Se pueden auscultar crepitantes finos en las bases y objetivar taquipnea. Los síntomas pueden repetirse si hay reexposición.

### **Forma subaguda**

Generalmente ocurre tras inhalaciones continuas, pero no masivas del agente causal. Los síntomas aparecen de forma insidiosa durante unas semanas y consisten en malestar general, astenia, pérdida de peso, tos seca, pero a veces también productiva, disnea que puede llegar a ser severa con cianosis e incluso requerir hospitalización. En la exploración física se puede encontrar los mismos hallazgos que en la forma aguda.

### **Forma crónica**

Tanto las formas agudas como las subagudas pueden evolucionar en un porcentaje variable a la forma crónica si el paciente sigue teniendo contacto con el antígeno. Se caracteriza por una historia, en ausencia de episodios agudos, de tos, disnea, fatiga y pérdida de peso. En esta fase, la enfermedad es clínicamente indistinguible de la de una fibrosis pulmonar o de cualquier otra etiología. La exploración física puede revelar dedos en palillo de tambor, en el caso de enfermedad avanzada, que en ocasiones es un signo predictor del grado de deterioro clínico. Esta forma de presentación puede evolucionar desfavorablemente llegando a precisar tratamiento con oxigenoterapia domiciliaria, produciendo hipertensión pulmonar y fallecimiento del paciente por fallo respiratorio. En este estadio la retirada de la exposición al agente causal sólo producirá una discreta mejoría sintomática.<sup>6</sup>

## **Epidemiología**

### **Incidencia y prevalencia**

La neumonía por hipersensibilidad es una enfermedad rara que puede desarrollarse en personas de todas las edades, incluidos los niños, con una edad media de diagnóstico de 50 a 60 años. En general, se ha observado una distribución de sexos casi igual a 10 pero existe alguna variación según el tipo de NH y las condiciones de exposición, siendo la NH crónica más frecuente en varones en algunas series.<sup>7,8</sup> Los estudios epidemiológicos nacionales basados en la población muestran resultados divergentes, con un predominio femenino del 58% en los Estados Unidos<sup>9</sup> y un predominio masculino del 57% en Dinamarca<sup>10</sup>. La NH es menos frecuente en fumadores o exfumadores<sup>11</sup>; Las razones de esto son inciertas, pero se ha informado que la nicotina amortigua la activación de los macrófagos, disminuye la proliferación de linfocitos y deteriora la función de las células T, todos los cuales son componentes necesarios de los procesos inmunes implicados en la patogénesis de



NH. La prevalencia de NH es variada, lo que refleja las diferentes causas y la intensidad de las exposiciones, el área geográfica y el clima y las costumbres locales. Una encuesta epidemiológica en España reveló que la incidencia de EPI es de 7,6 por 100.000 personas al año, de las que el 6,6% de los casos fueron HP, ocupando el quinto lugar entre las EPI de este país tras la FPI (38,6%), la sarcoidosis pulmonar (14,9%), neumonitis organizada criptogénica (10,4%) y EPI asociada a enfermedad del tejido conectivo (10,0%)<sup>12</sup>. Sin embargo, en un registro reciente de EPI de la India, la HP fue la causa más común de EPI (47,3%), seguida de la EPI asociada a la enfermedad del tejido conectivo (13,9%) y la FPI (13,7%)<sup>13</sup>. Además, en el Reino Unido, se demostró que la incidencia durante el período 1991-2003 fue de 0,9 por 100.000 habitantes<sup>14</sup>. A finales de la década de 1980, la estimación de la incidencia anual de NH era de 0,5 a 0,6 por 100.000 en un registro poblacional de Nuevo México, Estados Unidos<sup>15</sup>. Un estudio nacional subsiguiente basado en la población de los Estados Unidos (que cubre el período de 2004 a 2013) informó una incidencia anual en el rango de 1,28-1,94 por 100.000 habitantes, con relativa estabilidad en el tiempo. Los datos actuales de Dinamarca están en línea con los datos actuales de EE. UU., con una incidencia durante el período 1998-2010 de 1,16 por 100.000. La prevalencia varió desde 1,67 a 2,71 por 100.000 en el estudio de EE. UU., y aumentó con la edad (11,2 por 100.000 entre los  $\geq 65$  años) pero no con el tiempo. Los datos del sur global, incluidos Australia, África y Sudamérica, no están disponibles.<sup>16</sup>

### **Antígenos responsables**

Es probable que la NH relacionada con las aves sea el subtipo más frecuente de NH, con síntomas clínicos de NH reportados en un 5 a 15% de todos los criadores de palomas<sup>17</sup>; otra forma común es el pulmón de granjero. De hecho, según un estudio mundial de 116 casos, la incidencia es más alta para las aves (enfermedad aviar), seguida de las bacterias (pulmón del granjero) y por exposición a humidificadores (pulmón humidificador, NH tipo verano).<sup>18</sup>

Los antígenos también constituyen la mayor proporción de casos de NH en algunas regiones, como México, Turquía y Europa<sup>18,19</sup>. La incidencia del pulmón de granjero depende de las condiciones geográficas y estacionales, así como sobre las prácticas agrícolas<sup>20</sup>. La incidencia anual de pulmón de granjero causado por *Saccharopolyspora rectivirgula*, *Thermoactinomyces vulgaris*, *Absidia corymbifera* *Eurotium amstelodami* o *Wallemia sebi* muestra variaciones regionales, que van de 8 a 60 por cada 100.000 agricultores en Finlandia<sup>21</sup>. La encuesta Finish mostró una prevalencia de 1.400 por cada 100.000 agricultores. Según datos de una encuesta de 1976 en los Estados Unidos, la prevalencia de pulmón de granjero causada por *S. rectivirgula* es 3.000 por 100.000 agricultores<sup>22</sup>; sin embargo, no se dispone de datos actuales.

Mientras que la NH crónica, se puede atribuir en parte a criterios de diagnóstico divergentes. En Japón, según un estudio epidemiológico informado en 1991, entre el

70 y el 80% de los casos agudos son NH de tipo verano causados por *Trichosporon asahii*<sup>23</sup>. Así, la incidencia según el antígeno incitador es diferente entre NH aguda y crónica, siendo la mayoría de los casos de NH aguda causada por hongos y aproximadamente la mitad de NH crónica causada por antígenos aviares.<sup>24</sup> Aproximadamente el 40-50% de los casos crónicos de NH son fibróticos.<sup>25</sup>

Se han descrito más de 50 antígenos diferentes causantes de neumonitis por hipersensibilidad. Estos agentes etiológicos se pueden clasificar en tres categorías: microorganismos (bacterias, hongos y amebas), proteínas animales y compuestos químicos de bajo peso molecular (ej. isocianatos y anhídridos ácidos). Entre los microorganismos, los actinomicetos termofílicos son los responsables del cuadro prototipo de la enfermedad, conocido como pulmón del granjero. Los actinomicetos también son capaces de inducir la enfermedad en trabajadores del champiñón o de la caña de azúcar (bagazosis). Casi cualquier hongo está acumulado en paredes, zonas húmedas, aire acondicionado, etc. puede causar la enfermedad, pero hay muchas formas con nombre definido como el pulmón de los trabajadores de la malta, del tabaco, de los lavadores del queso, del corcho (suberosis), de la pulpa de la madera, de los usuarios de saunas, el pulmón del acondicionador de aire, o una de las entidades más frecuentes en Japón denominada neumonitis por hipersensibilidad del "tipo verano", ocasionada por contaminación de las viviendas por el hongo *Trichosporon cutaneum*. Entre las proteínas animales, las que producen una de las formas más frecuentes de enfermedad son las proteínas de aves (pulmón del cuidador de aves), pero también las de roedores, gusanos de seda, conchas de moluscos, etc. Se conocen como agentes causales.

La exposición a dichos antígenos por vía inhalatoria tiene lugar en una gran variedad de trabajos y aficiones, e incluso de forma accidental por contaminación de sistemas de acondicionamiento de aire o humidificadores. Sin embargo, la mayoría de los pacientes con neumonitis por hipersensibilidad pueden agruparse en un pequeño número de ocupaciones, que se caracterizan porque en ellas se mantiene contacto con vegetales enmohecidos, como ocurre en granjeros, en cultivadores de champiñón, en trabajadores de la caña de azúcar, en trabajadores de maderas o en los del esparto. En ocasiones, existe exposición a varios antígenos y todos pueden ser responsables de la enfermedad.<sup>26,27</sup>

**Tabla 2. Ejemplos de antígenos y fuentes de origen<sup>28</sup>**

Antígeno	Fuentes de antígeno	Variante NH
<b>Bacterias</b>		
<i>Acinetobacter spp</i>	Agua contaminada, líquido de máquina contaminada	Pulmón del operador de maquinaria

<i>Achromobacter</i>	Humidificadores	Pulmón del humidificador
<i>Alcaligenes</i>	Agua contaminada, plantas de tratamiento de aguas residuales	Pulmón del humidificador
<i>Actinomicetos termofilicos</i>	Humidificadores de heno y paja mohoso	Pulmón de granjero
<i>Bacillus sp/ Bacillus subtilis</i>	Detergentes, agentes de limpieza biológicos	NH de los trabajadores de detergente
<i>Cryptococcus albidus</i>	Casas contaminadas	NH tipo verano
<i>Erwinia herbicola</i>	Heno, paja, liquen, plantas enmohecidas	Pulmón del granjero
<i>Klebsiella oxytoca</i>	Humidificadores de heno y paja mohoso	Pulmón del humidificador
<i>Ochrobactrum</i>	Líquidos máquinas contaminados	Pulmón del operador de máquinas
<i>Phoma spp</i>	Instrumentos de viento, cortinas de ducha mohosas	Alveolitis instrumento de viento, NH de interior
<i>Pseudomonas spp</i>	Líquidos máquinas contaminados, fuentes y humidificadores de interior	Pulmón del operador de máquinas, NH de interior
<i>Sphingobacterium spiritivorum</i>	Agua contaminada planchas de vapor	Alveolitis plancha de vapor
<i>Stenotrophomonas spp</i>	Fuentes de interior, humidificadores e instrumentos de viento	Alveolitis de interior, alveolitis instrumento de viento
<i>Staphylococcus spp</i>	Agua contaminada	Alveolitis del pulverizador
<i>Streptomyces olivaceus</i>	Techos de paja enmohecidos	Alveolitis por techo de paja
<i>Streptomyces thermohygroscopicus</i>	Heno, paja	Pulmón del granjero
<i>Thermoactinomyces candidus</i>	Humidificadores	Pulmón del humidificador

<i>Thermoactinomyces dichotomous</i>	Heno, paja, plantas mohosas, humidificadores	Pulmón del granjero
<i>Thermoactinomyces sacchari</i>	Caña de azúcar mohosa, heno, paja, plantas mohosas, techo de paja	Bagassosis, pulmón del granjero, enfermedad del techo de paja
<i>Thermoactinomyces viridis</i>	Humidificadores	Pulmón del humidificador
<i>Thermoactinomyces vulgaris</i>	Polvo de caña de azúcar	Bagassosis
<i>Ulocladium botrytis</i>	Instrumentos de viento	Alveolitis por instrumentos de viento
<b>Micobacterias</b>		
<i>Mycobacterium avium complex</i>	Jacuzzis para exteriores	Pulmón de bañera de hidromasaje
<i>Mycobacterium immunogenum</i>	Fluido para trabajar metales	Pulmón de operador de máquina
<b>Hongos</b>		
<i>Absidia corymbifera</i>	Paja y heno mohoso	Pulmón del granjero
<i>Acremonium strictum</i>	Serrín, madera mohosa	Pulmón del carpintero
<i>Alternaria alternata</i>	Humidificadores contaminados Madera, polvo	Pulmón del granjero
<i>Aspergillus clavatus</i>	Cebada contaminada	Pulmón trabajador de la malta
<i>Aspergillus flavus</i>	Heno, paja, plantas mohosas	Pulmón del granjero
<i>Aspergillus fumigatus</i>	Heno, compost, setas, malta, tabaco, flores en macetas, invernaderos, paredes/ yesos contaminados, muebles tapizados, agua contaminada.	Pulmón del granjero; pulmón del compost; pulmón del productor de setas; pulmón del trabajador de malta; pulmón del cultivador de tabaco.
<i>Aspergillus niger</i>	Hongos ubicuos, casas	Pulmón del humidificador

	contaminadas, humidificadores	
<i>Aspergillus ochraceus</i>	Moho habitaciones	NH de interior
<i>Aspergillus oryzae</i> (enzima)	Productos de horneado	Alveolitis fúngica
<i>Aspergillus umbrosus</i>	Heno, paja, plantas mohosas	Pulmón del granjero
<i>Aspergillus versicolor</i>	Casas contaminadas	NH de interior
<i>Aureobasidium spp</i>	Agua sauna contaminada, polvo secuoya, ventilación doméstica y sistemas de frío, agua plancha vapor, flores en maceta invernadero	Pulmón de usuario de sauna, pulmón del humidificador, NH de fuente interior, pulmón del planchador.
<i>Botrytis cinerea</i>	Moho de uvas	Pulmón del viticultor
<i>Cephalosporium spp</i>	Sótano contaminado, humidificador contaminado, flores de macetas, invernadero	Pulmón del humidificador, NH de tipo verano
<i>Cladosporium</i>	Moho de techo	NH doméstica
<i>Cryptococcus neoformans</i>	Casas contaminadas	NH tipo de verano
<i>Cryptococcus albidusand</i>	Casas contaminadas	NH tipo de verano
<i>Cryptostroma corticale</i>	Troncos de arce contaminados, flores	Pulmón del carpintero, pulmón del cultivador de orquídeas
<i>Epicoccum nigrum</i>	Moho hogar y lugar de trabajo	NH de interior
<i>Eurotium amstelodami</i>	Humidificadores, heno	Pulmón del humidificador, pulmón del agricultor
<i>Exophiala jeanselmei</i>	Moho baños vapor	Pulmón del trabajador sauna
<i>Fusarium spp</i>	Moho hogar y trabajo, moho plantas/ suelo, instrumentos de viento	NH de interior

	contaminados	
<i>Fusarium culmorum</i>	Nebulizadores ultrasónicos	NH de interior
<i>Fusarium solani</i>	Cebollas y patatas	NH del clasificador de cebolla y patata
<i>Graphium spp</i>	Polvo secuoya, serrín	Secuoyosis, pulmón del carpintero
<i>Monocillium</i>	Turba	Pulverizador de turba
<i>Mucor spp</i>	Madera mohosa, humidificadores, serrín	Pulmón del cortador madera, pulmón del carpintero, pulmón del trabajador corcho, pulmón del humidificador
<i>Mucor stolonifer</i>	Vainas de paprika (pimentón) mohosas	Pulmón del cortador de paprika
<i>Paecilomyces variotti</i>	Madera descompuesta, moho en madera quemada, moho trabajo/hogar	Pulmón del carpintero, alveolitis de viruta de madera, NH de interior
<i>Penicillium brevicompactum</i>	Heno, paja, plantas mohosas, moho en uñas/ piel, astillas de madera mohosa	Pulmón del agricultor, pulmón del podólogo
<i>Penicillium camemberti</i>	Queso mohoso	Pulmón del limpiador de queso
<i>Penicillium casei</i>	Queso mohoso, revestimiento blanco sobre salami, humidificadores	Pulmón del limpiador de queso, pulmón del productor de salami, pulmón del humidificador
<i>Penicillium chrysogenum</i>	Moho hogar/ lugar trabajo	NH de interior
<i>Penicillium citreonigrum</i>	Turba	Pulverizador de turba
<i>Penicillium cyclopium</i>	Moho hogar/ lugar trabajo	NH de interior
<i>Penicillium expansum</i>	Moho hogar/ lugar trabajo	NH de interior

<i>Penicillium frequentans</i>	Corcho enmohecido, revestimiento blanco salami, moldes en apartamentos, agua contaminada	Pulmón del trabajador cocho, pulmón del productor de salami, NH tipo verano
<i>Penicillium glabrum</i>	Corcho enmohecido	Pulmón del trabajador cocho
<i>Penicillium glaucum</i>	Queso mohoso	Pulmón del limpiador de queso
<i>Penicillium roqueforti</i>	Lavado de queso y/o fuente industrial	Pulmón del limpiador de queso
<i>Penicillium verrucosum</i>	Queso mohoso	Pulmón del limpiador de queso
<i>Penicillium spp</i>	Sótano contaminado, corcho mohoso, moho frutas/ verduras	Pulmón del sótano, suberosis, pulmón del trabajador de la cebolla o patata, pulmón del fruticultor
<i>Peziza domicilliana</i>	Moho hogar/ lugar trabajo	NH de interior
<i>Phoma spp</i>	Moho boquilla instrumentos de viento	Alveolitis por uso de instrumentos de viento
<i>Fitasa (enzima Aspergillus y Trichoderma)</i>	Fitasa en los piensos	NH por fitasa
<i>Poria megalospora</i>	Moho hogar/ lugar trabajo	NH de interior
<i>Rhizopus spp</i>	Madera mohosa, serrín	Pulmón del carpintero, pulmón de leña
<i>Serpula lacrymans</i>	Madera mohosa	NH de interior
<i>Sphaeropsidales</i>	AA contaminado	Pulmón del humidificador
<i>Sporobolomyces</i>	Heno, paja	Pulmón del granjero
<i>Sporothrix schenckii</i>	Madera enmohecida, pieles animales (esporotricosis)	NH por hongos, pulmón del humidificador
<i>Stachybotrys chartarum</i>	Moho casas	NH de interior

<i>Trichoderma koningii</i>	Madera mohosa, plantas, suelo, pieles animales (esporotricosis)	Pulmón del carpintero
<i>Trichoderma viride</i>	Humidificadores ultrasónicos, plantas, jardines, maderas, papel, frutas	Pulmón del humidificador, NH de interior, alveolitis de la viruta de madera, pulmón del granjero
<i>Trichosporon cutaneum</i>	Hogares de interior	NH tipo de verano
<i>Ustilago esculenta</i>	Cereal humedecido	NH por hongos, pulmón del granjero
<i>Wallemia sebi</i>	Heno, paja, plantas	NH por hongos, pulmón del granjero
<b>Levaduras</b>		
<i>Candida spp</i>	Humidificadores, heno, casas contaminadas, candida intestino humano, piscinas, boquilla saxofón, hongos uñas	Pulmón del humidificador, pulmón del agricultor, alveolitis por candida
<i>Geotrichum candidum</i>	Moho en la leche	NH de interior
<i>Rhodotorula rubra</i>	Humidificadores, heno, casas contaminadas	Pulmón del humidificador, NH de interior
<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	Levaduras (panadería, vino)	Pulmón del agricultor, alveolitis polvo de levadura
<i>Saccharomonospora viridis</i>	Hierbas secas, hojas	Pulmón de techo de paja
<i>Saccharospora rectivirgula (M. Faeni)</i>	Heno mohoso, compost, champiñones	Pulmón del granjero, pulmón del productor de setas
<i>Torulopsis glabrata</i>	Uñas/ piel	Pulmón del podólogo
<i>Trichosporon cutaneum</i>	Casas contaminadas	NH de tipo verano
<b>Proteínas animales</b>		
Plumas y excrementos	Aves	Pulmón del criador
<b>Proteínas vegetales</b>		



Polvo piel de animal	Pieles animales	Pulmón del peletero
Polvo de nuez	Procesamiento de chufas	Alveolitis por chufa
Polvo de soja	Alimentos de soja	Alveolitis por polvo de soja
Argán-productos derivados	Cosméticos, ácidos grasos fitoesterol	
Excremento aviar, suero, plumas	Canarios, periquitos, palomas, loros...	Pulmón del criador de aves
Carmín	Alimentos y cosméticos	Alveolitis del carmín
Leche de vaca	Leche de vaca	Síndrome de Heiner
Alimento para peces	Pulga de agua, carne, larva mosquitos	Alveolitis de harina de pescado
Comida de pescado	Pienso	Alveolitis de harina de pescado
Páncreas de cerdo	Alimentación animal	
Proteínas de la pituitaria	Polvo hipofisiario	Rape de hipófisis
Protozoos	Agua contaminada	Pulmón del humidificador
Ratas/ratones: orina, suero, pieles	Ratas/ ratón	NH por proteínas
Caracol de mar, ostra, proteína concha mejillón	Polvo de concha	NH por polvo de concha
Proteínas gusano de seda	Polvo de las larvas y capullo del gusano de seda	Pulmón del gusano de seda
Gorgojos	Grano o harina contaminada	Pulmón del gorgojo del maíz
Polvo esparto	Esparto	Espartosis, pulmón del yesero
Harina	Polvo de harina	Alveolitis por polvo de harina
Malta	Industria procesamiento de alimentos	

Pimentón	Polvo de pimentón	Pulmón de los cuarteadores de pimentón
Chufa	Bebida horchata	Alveolitis de la chufa
Madera	Partículas de madera	Alveolitis fibra de madera
<b>Enzimas</b>		
Fitasa	La alimentación animal	Alveolitis por fitasa
Enzimas <i>Bacillus subtilis</i>	Industria de los detergentes	Alveolitis por detergente
<b>Productos químicos</b>		
Ácido anhídrido	Espumas poliuretano, pinturas aerosol, colas, adhesivos, colchones, partes automóviles...	Alveolitis del ácido anhídrido
Metacrilato	Materiales dentales, laca, resina, colas	Alveolitis metacrilato
Sulfato de cobre	Sulfato de cobre, mezcla de burdeos	Pulverizador viñedo
Tricloroetileno	Agentes desengrasantes	Alveolitis química
Ftalato de dimetilo	Disolventes industriales, plastificantes	
Tetrafluoroetano	Líquido refrigerante en dispositivos de depilación láser	Pulmón del esteticien
Isocianurato de triglicidilo	Pinturas en polvo, polvo de poliéster	Pulmón del pintor
Toluendiisocianato, metilendifenilo isocianato y diisocianato de hexametileno	Pintura y/o barniz	NH por isocianato
Metotrexato, interferón, lenalidomida, pravastatina, venlafaxina, temozolomida	Agentes inmunomoduladores, agentes reductores del colesterol, antidepresivos, antineoplásicos,	NH inducida por fármacos

	alquilantes	
<b>Rieles</b>		
Vapor de zinc	Soldadura de zinc	Alveolitis por vapor de zinc
Berilio	Baterías, computadoras, neones	NH por berilio
Cobalto	Aleaciones de metales duros	Alveolitis por cobalto
Circonio	Azulejos de cerámica	Alveolitis por silicatos
<p><i>“Neumonitis por hipersensibilidad y fibrosis pulmonar” Villar, Ana. Tesis Universidad Autónoma de Barcelona 10-16 (2017)</i></p>		

## Mortalidad

En términos de resultado, la identificación y evitación del antígeno o antígenos ofensivos sigue siendo la medida más importante ya que la exposición persistente al antígeno es asociada con una mayor mortalidad. Por el contrario, se demostró que la evitación del antígeno se asocia con una mejoría clínica en el 40% de los pacientes con NH fibrótico crónico. Un estudio de EE. UU. que utilizó una base de datos nacional de causas de muerte mostró un aumento en la mortalidad ajustada por edad de NH de 0,12 a 0,68 por millón de 1988 a 2016, que puede reflejar un mayor reconocimiento de enfermedades. NH fibrótico tiene una mortalidad más alta que la NH no fibrótica, de 67,5 frente a 45,2 por 1.000 personas-año según otro estudio de EE. UU. 1. Un estudio de Finish informó una mortalidad del 0,7% en pacientes con pulmón de granjero; la muerte ocurrió en promedio 8 años después del diagnóstico. Las causas de muerte en pacientes con NH crónica son insuficiencia respiratoria en ~ 42-62% de los pacientes (incluido ~ 0-53% de los que experimentaron exacerbación aguda (insuficiencia respiratoria aguda de causa desconocida) como factor contribuyente), infección en ~0-32% y enfermedades cardiovasculares en ~ 0-6%. Queda por determinar la asociación entre el tipo de antígeno causante y la muerte.<sup>16</sup>

## Factores de riesgo genéticos

Aunque los pacientes suelen tener NH esporádica, la enfermedad se ha descrito en pocos informes, principalmente de poblaciones japonesas. Curiosamente, las mutaciones en genes relacionados con el acortamiento de los telómeros, como TERT, TERC, RTEL1 y PARN, se detectan en familias con diferentes EPI, en las que algunos de los afectados tenían NH. Hasta la fecha, no hay estudios que evalúen la susceptibilidad genética a través de la asociación de todo el genoma y pocos se han realizado utilizando genotipificación dirigida, principalmente relacionada con el

complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) altamente polimórfico. En general, estos estudios han indicado que variantes comunes de la región MHC de clase II (HLA-DR y HLA-DQ), de proteínas involucradas en el procesamiento y presentación de antígenos (a saber, el transportador asociado con el complejo de procesamiento de antígenos (TAP)) y de Los componentes del inmunoproteasoma (por ejemplo, subunidad de PSMB, tipo  $\beta$  8) aumentan el riesgo de la enfermedad. Más recientemente, se demostró que un mayor riesgo de NH crónica está asociado con la MUC5B polimorfismo del promotor rs35705950.<sup>16</sup>

## Patogenia

La neumonitis por hipersensibilidad es una enfermedad inflamatoria crónica causada por antígenos inhalados que inducen el desarrollo de una respuesta inflamatoria linfocitaria en las vías aéreas periféricas e intersticio circundante. No todos los antígenos inhalados tienen capacidad para desencadenar la enfermedad. Aquellos que inducen neumonitis por hipersensibilidad tienen algunas características que los diferencian de los capaces de inducir otras enfermedades como el asma, tales como su tamaño, solubilidad, naturaleza particulada y su capacidad de producir, además de la respuesta inmunológica, una respuesta inflamatoria inespecífica. Desde el punto de vista aerodinámico deben tener un tamaño entre 1 y 3  $\mu$ m de diámetro, con el fin de alcanzar el alvéolo, a diferencia de los antígenos causantes de asma, que son mayores (diámetro de unos 30  $\mu$ m). Además, son antígenos que se comportan como potentes adyuvantes en la respuesta inmunológica, pueden activar la cascada del complemento por la vía alterna, estimular a los macrófagos (ej. glucano de la pared celular de hongos) y la respuesta celular retardada. Por último, suelen ser resistentes a la degradación enzimática (ej. mucina intestinal de la paloma).

Además del antígeno en sí mismo, el grado de exposición también es un factor importante en el desarrollo de la enfermedad. Se ha demostrado cómo una concentración elevada de antígeno aumenta la prevalencia de la enfermedad en el caso del pulmón de cuidador de aves y en el del pulmón de granjero.

La respuesta inmunológica se caracteriza por la proliferación de linfocitos citotóxicos CD8+ y por la producción de anticuerpos específicos, principalmente de isotipo IgG, debida a la proliferación de células plasmáticas estimuladas por los linfocitos CD4+ Th1. Todo ello ocurre después de que las partículas antigénicas hayan sido procesadas por los macrófagos. No sólo los individuos enfermos sino también la mayoría de individuos expuestos asintomáticos desarrollan lo que parece una respuesta inocua productora de IgG. La respuesta de anticuerpos no es suficiente para causar la enfermedad y se requiere también una respuesta citotóxica de linfocitos CD8+. Además, para el desarrollo de la neumonitis parecen necesarios otros cofactores. Los agentes infecciosos o sus productos (ej. endotoxinas bacterianas) pueden actuar como inmunomoduladores. Por otro lado, la existencia de una respuesta inflamatoria inespecífica parece ser el factor que en muchos casos

de individuos sensibilizados pero sanos precipita el desarrollo de la enfermedad. Así, en algunos individuos expuestos durante varios años el inicio de los síntomas de la enfermedad puede ser precipitado por una infección respiratoria concurrente.

En la inmunopatogénesis de la enfermedad se diferencian 3 fases:

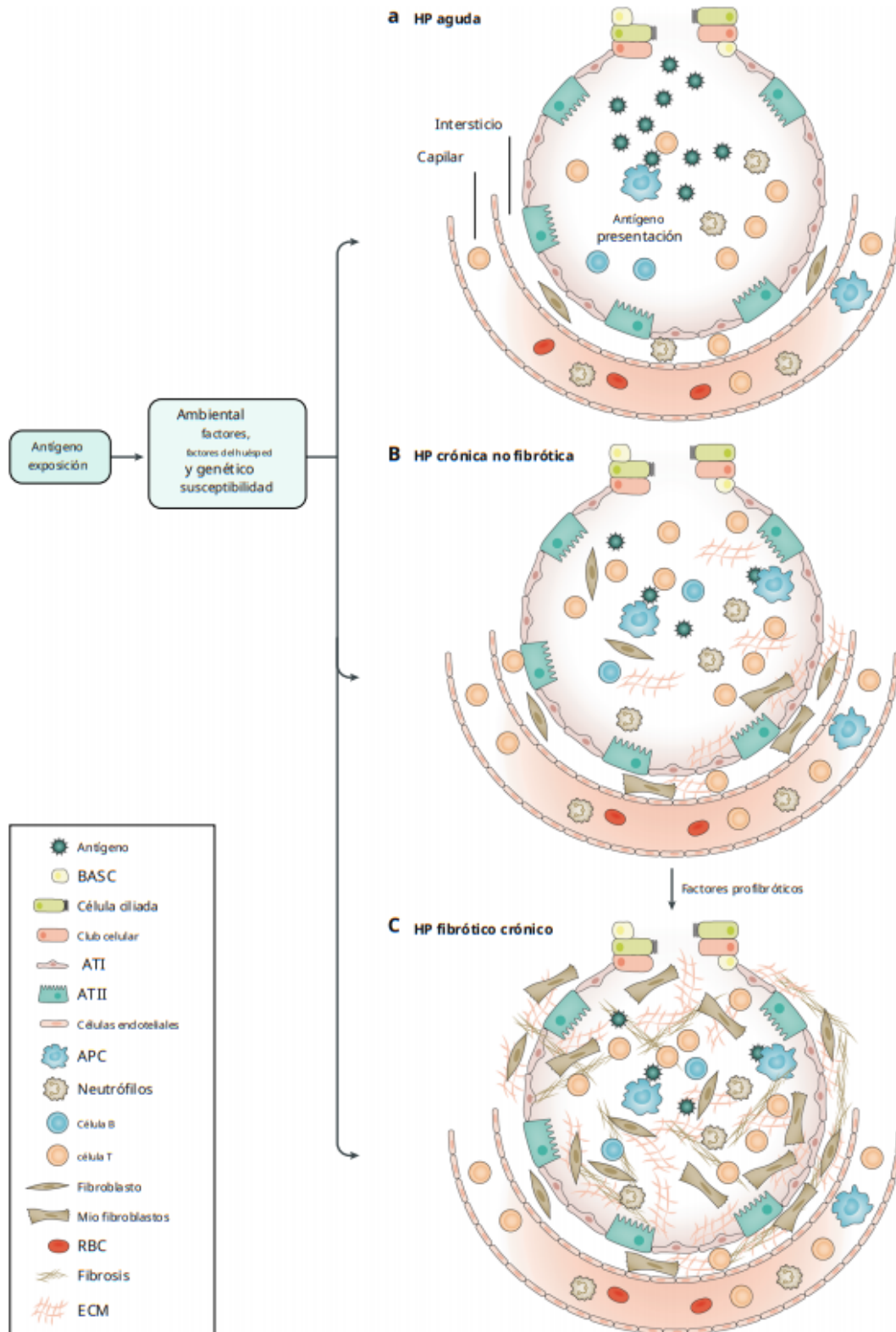
- Aguda, consistente en una respuesta macrófago-linfocitaria.
- Subaguda, con la formación de granulomas.
- Crónica, con el desarrollo de fibrosis pulmonar.

En la fase aguda, se forman inmunocomplejos antígeno-IgG que activan la cascada del complemento, liberando C5 que a su vez activa a los macrófagos. Los macrófagos activados secretan citoquinas y quimioquinas, que atraen al foco de neutrófilos inicialmente y posteriormente linfocitos y monocitos. Algunas de estas quimioquinas (MIP-1a, IL-12) promueven la diferenciación de linfocitos CD4+ Th0 a Th1. Estos linfocitos Th1 liberan IFN-g, considerado esencial en la formación de granulomas por parte de macrófagos. Por otro lado, la IL-6 promueve la diferenciación de linfocitos B a células plasmáticas y la maduración de las células CD8+ a citotóxicas.

En la fase subaguda, los macrófagos activados sufren la transformación a células epitelioides y posteriormente células gigantes multinucleadas. También proliferan los folículos linfoides con células plasmáticas indicando que al menos parte de la producción de anticuerpos específicos ocurre localmente en el pulmón.

Desarrollo de la enfermedad Una interacción compleja de factores genéticos, del huésped y ambientales influye en el desarrollo y progresión de NH. Esta complejidad explica por qué, a pesar de la distribución mundial de los antígenos infractores, solo unos pocos individuos expuestos desarrollan la enfermedad. De hecho, para desarrollar NH, también se requiere una respuesta inmunitaria humoral y celular exagerada, que afecte las vías respiratorias pequeñas y el parénquima pulmonar. Esta hiperrespuesta está, al menos en parte, relacionada con una función inmunosupresora pulmonar alterada por las células reguladoras.

Presentación de antígenos. Las células presentadoras de antígeno (es decir, células dendríticas y macrófagos alveolares) ubicadas cerca de la superficie epitelial alveolar se activan por la presencia de antígeno y, en aquellas con NH, inducen la diferenciación de las células T en una variedad de subconjuntos efectores, principalmente T ayudante 1 (TH1) células, en un proceso impulsado por la expresión de IL-12, TNF y IFN $\gamma$ . De hecho, los pacientes hospitalizados las citocinas se encuentran en los macrófagos pulmonares; También hay un predominio de células T productoras de IFN $\gamma$ .



Tomado de “Neumonitis por hipersensibilidad: conocimientos en diagnóstico y patobiología” por Selman M., Pardo, A. & King, TE Jr. (2020).

**Figura 1. Patogenia de NH.** Exposición a antígenos en un individuo con predisposición genética y ciertas exposiciones ambientales (como virus, pesticidas o

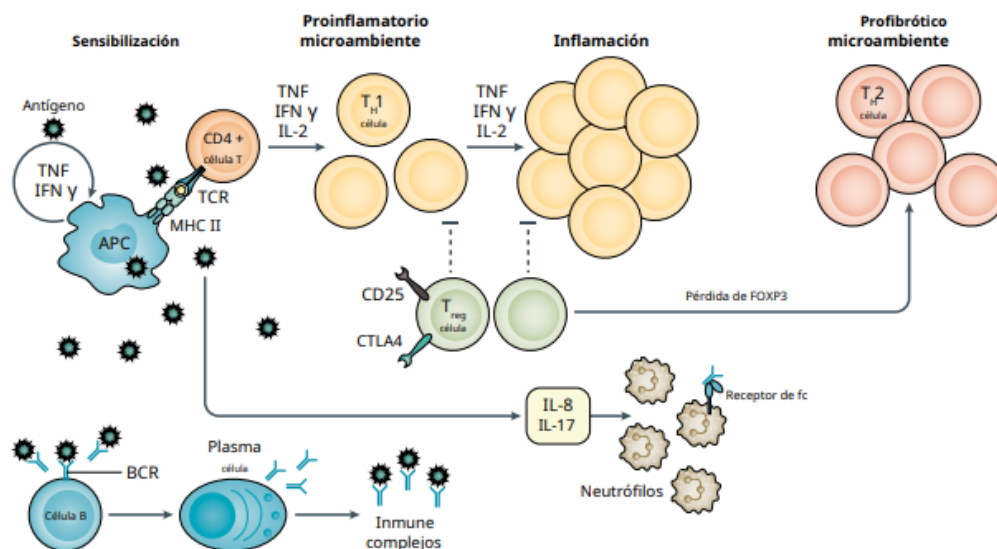
aire contaminado, principalmente exposición a partículas  $<2,5 \mu\text{m}$  de diámetro (PM 2.5)) puede conducir al desarrollo de una reacción inmune exagerada que puede resultar en una enfermedad pulmonar aguda. inflamación, caracterizada por el reclutamiento de neutrófilos, así como de células T y células B (panel a). Esta reacción inmunitaria puede volverse crónica (panel B), que conduce a la activación de miofibroblastos y al depósito de matriz extracelular (MEC). En algunos individuos, en presencia de factores progresivos (como envejecimiento, mayor exposición o predisposición genética), ocurren cambios patogénicos críticos que dan como resultado la expansión y activación de poblaciones de células de fibroblastos y miofibroblastos, así como en la acumulación exagerada de ECM y destrucción de la arquitectura pulmonar (panel C). APC, célula presentadora de antígeno; ATI, célula epitelial alveolar tipo I; ATII, célula epitelial alveolar tipo II; BASC, célula madre broncoalveolar; NH, neumonitis por hipersensibilidad; RBC, glóbulos rojos.

Varios mecanismos contribuyen al intersticial e infiltración intra alveolar de células inmunes, incluyendo aumento de la proliferación local de células T, capacidad inhibitoria anormal de células madre mesenquimales, T reguladora inmunosupresora disminuida (Treg) actividad celular y una resistencia a la apoptosis, al menos en parte atribuida a un aumento en la expresión de la proteína antiapoptótica BCL-X. Además, un complejo programa de recluta celular que implica la regulación positiva de múltiples quimiocinas, como CCL5, CCL4, CXCL9 y CXCL10, contribuye a la infiltración de células inmunes intersticiales e intraalveolares. La secuencia de eventos que conducen a granuloma. Es probable que la formación esté regulada por TH1 mecanismos asociados, principalmente induciendo las diferencias funcionales, supervivencia de macrófagos y células dendríticas. De hecho, en un modelo de granuloma pulmonar en ratones, la inhibición de esta vía disminuyó la acumulación de TH1 células y formación de granulomas atenuados. En la forma aguda de la enfermedad, generalmente relacionada con Exposición intermitente de antígenos de alto nivel y que probablemente esté mediada principalmente por complejos inmunes, hay un aumento de neutrófilos atraídos por varias interleucinas, incluida la IL-8 e IL. Los modelos experimentales de NH aguda han demostrado que, tanto en el LBA como el tejido pulmonar, los neutrófilos son el tipo de célula infiltrante predominante y pueden contribuir a la respuesta inmunológica involucrada en la formación de granulomas, particularmente en una fase temprana del proceso. El tipo (intermitente versus continuo) y los niveles (altos versus bajos) de exposición al antígeno son factores presumiblemente importantes para el desarrollo de enfermedades agudas o crónicas.<sup>29</sup>

## **Sensibilización**

La exposición al antígeno ambiental en individuos predispuestos genéticamente puede provocar sensibilización que se puede detectar a través de la presencia de anticuerpos específicos (generalmente IgG) en el suero. La mayoría de las personas sensibilizadas no desarrollan la enfermedad, pero ocasionalmente pueden tener un pequeño aumento de linfocitos LBA sin relevancia clínica. La exposición posterior

puede resultar en la producción de anticuerpos específicos de alta afinidad, en la formación de complejos inmunes y en la generación in situ del producto de activación del complemento C5a. La activación de los macrófagos pulmonares da como resultado la producción de IL-1 y TNF, así como la regulación ascendente de moléculas de adhesión que mejoran la adhesión de los neutrófilos y facilitan su trans migración hacia los espacios intersticial y alveolar. Se supone que la NH aguda está mediada principalmente por este mecanismo. Segundo golpe. Además de la exposición al antígeno en un individuo genéticamente susceptible, un impacto adicional parece contribuir al desarrollo de NH. Los virus respiratorios comunes, principalmente el virus de la influenza A, se han encontrado con frecuencia en las vías respiratorias distales de pacientes con NH aguda. Las infecciones virales pueden afectar la depuración de antígenos, aumentando la capacidad de presentación de antígenos de los macrófagos alveolares a través de la regulación ascendente de moléculas coestimuladoras de B7 e induciendo la liberación de citocinas proinflamatorias como TNF e IL-1. Una alta exposición a pesticidas es un factor de riesgo potencial para el desarrollo de NH en los agricultores. Además, una fuerte correlación positiva entre el porcentaje de casos de NH y niveles más altos de contaminación del aire (principalmente material particulado atmosférico con diámetros <2,5 µm (PM 2.5); las razones no están claras, pero los contaminantes del aire pueden conducir a la inflamación de las vías respiratorias y la reducción del aclaramiento mucociliar con la consiguiente retención pulmonar de los antígenos. Algunas condiciones relacionadas con el host también pueden aumentar el riesgo de NH. Por ejemplo, el microquimerismo, caracterizado por la persistencia de células fetales extrañas, es frecuentemente encontrado en los pulmones de pacientes con NH.<sup>30</sup> También es probable que otros factores promotores aún desconocidos faciliten el inicio y / o desarrollo de NH.



Tomado de "Neumonitis por hipersensibilidad: conocimientos en diagnóstico y patobiología" por Selman M., Pardo, A. & King, TE Jr. (2020).



**Figura 2. Inmunopatología en NH.** Las respuestas inmunes a los antígenos de neumonitis por hipersensibilidad implican adaptaciones e inmunidad innata e incluyen células T y células B. Después de la inhalación, el antígeno se fagocita y degrada por células presentadoras de antígeno (APC), como macrófagos y células dendríticas, y acopladas a moléculas principales del complejo de histocompatibilidad (MHC) de clase II (MHC II). A continuación, el antígeno es reconocido por CD4 + Células T a través del receptor de células T (TCR). En ayudante 1 (T H 1) diferenciación de tipo de CD4 + Las células T se inician mediante la expresión del factor de transcripción. T-bet y citocinas como TNF, IFN  $\gamma$  e IL-2 impulsan la proliferación y diferenciación de estas células. Progresión de sensibilización a NH inicialmente requiere la acumulación de CD4 + TH1 en el pulmón, creando un microambiente proinflamatorio. IFN  $\gamma$  y TNF promueven la acumulación, activación y agregación de macrófagos, lo que resulta en el desarrollo de inflamación granulomatosa. Por otro lado, la actividad supresora del regulador T (Treg) células está alterado, lo que facilita la amplificación de la respuesta inflamatoria. Treg las células expresan el factor de transcripción FOXP3, así como CD25 y CTLA4 en la superficie celular. La disminución de la expresión de FOXP3 reduce la supresión función de T reg celdas (indicadas por líneas discontinuas) y alguna evidencia indica que Treg células que expresan disminución de FOXP3 preferencialmente se convierte en TH efectores de 2 tipos (los que expresan GATA3 y STAT6), incluso en un entorno que favorece a TH1 celdas. Durante la NH crónica, un cambio de un TH1 a TH2 ambiente podría contribuir a la respuesta profibrótica. También se produce una respuesta celular contra los antígenos, lo que conduce a la producción de anticuerpos específicos y a la formación de inmunocomplejos. Es probable que la IL-17 sea producida por algunas subpoblaciones de CD4 +. Las células T e IL-8 se secretan principalmente por macrófagos alveolares; Ambas citocinas son quimioatrayentes potentes para el reclutamiento y la activación de neutrófilos. Los neutrófilos expresan receptores para la región constante de inmunoglobulinas IgG (Fc  $\gamma$  Rs), favoreciendo el reclutamiento de estas células al sitio de la inflamación y la interacción con los inmunocomplejos antígeno-anticuerpo, proceso involucrado principalmente durante la NH aguda, BCR, receptor de células B.<sup>16</sup>

## **Inmunopatología**

Las células B se reclutan en el sitio de la inflamación de la sangre periférica y, a través del receptor de células B, reconocen los antígenos anclados a la superficie de las células especializadas presentadoras de antígenos y se diferencian en células plasmáticas productoras de anticuerpos de alta afinidad. Después de que surge la reacción mediada por inmunocomplejos pulmonares, hay pruebas contundentes que indican que la NH está asociada con una reacción inmunitaria mediada por células T y FOXP3 + T inducible reg las células son necesarias para el mantenimiento de la tolerancia inmunitaria (previniendo inflamación) y es probable que estén involucrados en la respuesta inmune apropiada en individuos expuestos a antígenos que no desarrollan HP o que tienen inflamación subclínica controlada y reversible.

En este contexto, existe evidencia con linfocitos obtenidos de LBA y muestras de sangre de individuos sanos, asintomáticos y pacientes con NH que sugiere que pacientes con NH tienen disfunciones pulmonares y circulantes FOXP3 + CD4 + Treg células que no pueden suprimir la respuesta proliferativa de las células T activadas<sup>31</sup>. Este descubrimiento sugiere que un defecto en Treg La función celular está involucrada en la patogenia de NH. Las asociaciones con células madre mesenquimales obtenidas de LBA en niños con NH también sugieren que estas células, que modulan la actividad de las células presentadoras de antígenos al suprimir la proliferación de linfocitos, tampoco inhiben la proliferación y activación de células T CD4 + y CD8 + en estos pacientes, mejorando así la inflamación<sup>32</sup>. La respuesta inflamatoria puede ser reversible evitando una mayor exposición al antígeno con o sin tratamiento con corticosteroides. Sin embargo, algunos pacientes desarrollan fibrosis y finalmente mueren a causa de la enfermedad.

### **Progresión a la fibrosis**

Los procesos, circunstancias y mecanismos que desencadenan la progresión fibrótica irreversible en la NH siguen siendo inciertos. Los datos epidemiológicos sugieren que la NH fibrótica aumenta con la edad, en particular después de los 65 años<sup>33</sup>. Se desconocen los mecanismos asociados al envejecimiento, pero pueden estar relacionados con el acortamiento aberrante de los telómeros y la inmunosenescencia de las células T. La edad también influye en la presencia de características fibróticas, que incluyen panal de abejas bronquiectasias por tracción y reticulación, que se asocian con malos resultados. atado con una supervivencia más corta. Del mismo en modelos experimentales, ratones envejecidos expuestos a la inhalación sostenida de polvo orgánico mostró una mayor regulación positiva de los receptores tipo Toll, ligandos de quimiocinas y genes involucrados en la citotoxicidad mediada por células asesinas naturales que los ratones jóvenes<sup>34</sup>. Es importante destacar que los estudios de agrupación de genes indicaron que la gravedad de la respuesta fibrótica, al menos a nivel transcripcional, ocurre mucho antes en ratones de mediana edad que en compañeros de camada más jóvenes. Aunque fumar cigarrillos está asociado con una reducción riesgo de desarrollar NH. Finalmente, algunos pacientes muestran características autoinmunes, incluida una mayor prevalencia de autoanticuerpos, como anticuerpos antinucleares (ANA), factor reumatoide, péptido citrulinado cíclico, Scl-70, SS-A / Ro o SS-B / La, que son asociado con peores resultados<sup>35,36</sup>. Curiosamente, la frecuencia de hipotiroidismo aumenta en pacientes con NH y se asocia con una serología autoinmune. Es de destacar que el hipotiroidismo por sí solo ha demostrado ser un predictor independiente de mortalidad en pacientes con NH.<sup>37</sup>

### **Cambios en la respuesta inmune**

Los subconjuntos de células T asociados a la patogenia se encuentran en la NH fibrótica crónica, incluido un aumento de CD4 + a la relación CD8 + y un cambio de una T predominante H fenotipo similar a 1 a una TH fenotipo similar al 2. Los

desencadenantes del cambio de TH1 a TH2 no están claros, pero hay evidencia que disminuyó la expresión de FOXP3 en Treg células afecta la función supresora de estas células, que adquieren el fenotipo del efector TH2 celdas<sup>38</sup>. TH2 citocinas asociadas, principalmente IL-4 e IL-13, han sido causalmente vinculadas al desarrollo de la fibrosis en una variedad de enfermedades inflamatorias crónicas. AH2 antecedentes genéticos sesgados también están implicados en los procesos fibrosantes en modelos experimentales de HP. TH2 las células secretan IL-4, IL-13 y otras citocinas que son predominantemente asociadas con respuestas inflamatorias profibróticas. En particular, la IL-13 parece inducir fibrosis al estimular la producción y activación de TGF $\beta$ 1 y activando directamente la proliferación de fibroblastos.<sup>39,40</sup>

La NH fibrótica crónica en humanos también se caracteriza por una disminución de las células T  $\gamma\delta$ , un subconjunto de linfocitos que tienen actividades inmunorreguladoras y antifibróticas. En modelos experimentales, un subconjunto de células T  $\alpha\beta$  CD4 + que expresa un fenotipo efector activado y polarizado a TH17 la señalización de citocinas mejoró la respuesta fibrótica<sup>41</sup>. El desarrollo de fibrosis pulmonar depende de IL-17A y se atenúa por el agotamiento de los neutrófilos. De hecho, en la NH fibrótica crónica, el aumento de la infiltración de neutrófilos ricos en matriz metaloproteinasa MMP8 y MMP9 es evidente, se correlaciona con el desarrollo de fibrosis pulmonar y podría ser un predictor.

### **Migración, proliferación y activación de fibroblastos**

La inflamación crónica generalmente evoluciona a fibrosis después de la expansión de la población de fibroblastos. Los fibroblastos se diferencian en miofibroblastos, que promueven la acumulación de matriz extracelular y la destrucción de la arquitectura tisular. En la NH fibrótica crónica, el origen de los fibroblastos no está claro, aunque se supone que las células mesenquimales locales migratorias son las principales fuentes.

Los fibrocitos derivados de la médula ósea y el epitelio La transición mesenquimatosa (EMT) podría contribuir al aumento de la población de fibroblastos en la zona dañada, sitios alveolares e intersticiales en los que la inflamación no está adecuadamente controlada. En la NH fibrótica crónica, se encuentra un número marcado de fibrocitos derivados de la médula ósea en los pulmones, probablemente atraídos por el CXCL12 producido por las células epiteliales a través del eje CXCL12-CXCR4. Estos fibrocitos inducen la diferenciación de fibroblastos a miofibroblastos con la posterior sobreexpresión de varias moléculas profibróticas. En cuanto a la EMT, se observó la localización celular de marcadores epiteliales y mesenquimales en células epiteliales alveolares tipo II en NH fibrótico crónico<sup>42,43</sup>.

### **MEC Y MMP**

Las alteraciones importantes del ensamblaje de la matriz extracelular (MEC) y las fuerzas mecánicas que ocurren durante la inflamación también pueden afectar la respuesta inmune. Por ejemplo, el dominio extra A de la proteína fibronectina es un

ligando para el receptor tipo Toll 4 (TLR4), que facilita la liberación de antígenos a las células dendríticas que expresan TLR4, induce la activación de NF- $\kappa$ B y aumenta la activación específica de las células T<sup>44</sup>. Los estudios sobre MEC y MMP en NH son escasos, pero se observa un aumento en versican y tenascina-C, que son componentes de MEC, en NH crónica. Además, los niveles de tenascina-C se correlacionan con el contenido de focos fibroblásticos en los pulmones NH, lo que sugiere un papel profibrótico<sup>45</sup>. Versican y otros componentes de la MEC se unen a quimiocinas, factores de crecimiento, proteasas y receptores en la superficie de las células inmunes, lo que influye en el fenotipo celular y la comunicación. Estos mediadores pueden ser liberados o activados por MMP aumentando las concentraciones locales y promoviendo la inflamación y fibrosis tisular. Las MMP regulan varios procesos inmunes, como la migración de leucocitos y el procesamiento de proteínas que no son MEC, como citocinas y quimiocinas. Curiosamente, MMP8 y MMP9 están elevados en los líquidos LBA de pacientes con NH fibrótico crónico y los neutrófilos tisulares que muestran una intensa tinción inmunorreactiva de MMP8 y MMP9 están aumentados en NH, lo que se correlaciona con la fibrosis pulmonar. Las MMP activadas son inhibidas por cuatro inhibidores tisulares de metaloproteinasas (TIMP) de mamíferos. Curiosamente, dos variantes del promotor, -915A> G y -1296T> C, en TIMP3 disminuir la susceptibilidad a NH, TIMP3 se localiza en la MEC a través de la interacción con heparán sulfato y otros proteoglicanos sulfatados y, entre otras funciones, puede regular la inflamación.<sup>46</sup>

## **Diagnóstico**

Como se ha comentado antes la neumonitis por hipersensibilidad es una enfermedad infradiagnosticada por lo que el primer paso para su detección será la sospecha clínica ante un paciente con cuadros repetidos de síntomas respiratorios y afectación sistémica, al que deberemos interrogar sobre su trabajo actual y pasado y sus aficiones, así como los productos que maneja.<sup>47</sup>

## **Exploraciones complementarias**

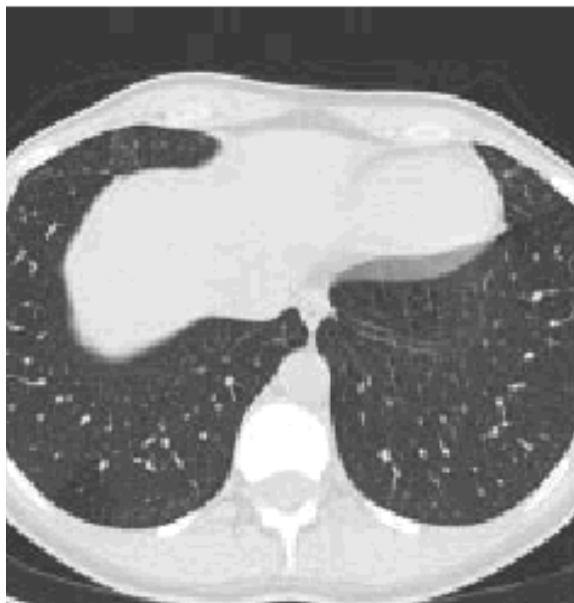
### **Radiología**

La radiografía simple de tórax es anodina en un alto porcentaje de los casos, especialmente en estadios tempranos de la enfermedad, por ello es mucho más sensible la TACAR. En los cuadros agudos puede verse un patrón alveolar, infiltrados micronodulares difusos o un patrón<sup>48</sup>. El patrón más típico en la TACAR es la presencia de nódulos centrolobulillares, el patrón en mosaico y en la fase crónica el patrón fibroso en panal. Los hallazgos de las formas subagudas y crónicas son más evidentes en campos medios y superiores a diferencia de lo que ocurre en la fibrosis pulmonar idiopática (figs. 3 y 4).



Tomado de *"The diagnosis of hypersensitivity pneumonitis"* por Schuyler M, Cormier Y. *Chest* 1997; 111: 134-136.

**Figura 3. Episodio subagudo.** Presencia de nódulos centrolobulillares y patrón en mosaico

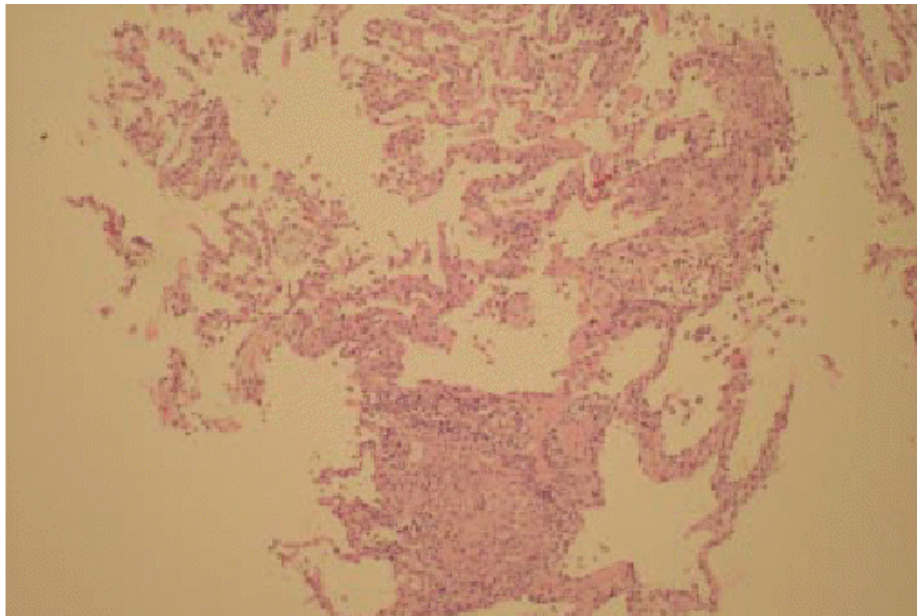


Tomado de *"The diagnosis of hypersensitivity pneumonitis"* por Schuyler M, Cormier Y. *Chest* 1997; 111: 134-136.

**Figura 4. TACAR.** Mismo paciente 6 meses después de abandonar la exposición.

## Biopsia pulmonar

En la mayoría de los casos en los que se llega a precisar un diagnóstico anatomopatológico, éste puede obtenerse mediante biopsia transbronquial salvo cuando la enfermedad está muy avanzada en cuyo caso será necesaria la biopsia pulmonar abierta. Los hallazgos más frecuentemente encontrados son: granulomas no caseificantes mal definidos y de pequeño tamaño cercanos a los bronquiolos terminales, constituidos por agregados de macrófagos y células gigantes multinucleadas; infiltrados parcheados mononucleares en las paredes alveolares con distribución broncocéntrica; histiocitos grandes con citoplasma espumoso en los alvéolos y el intersticio (Fig. 5).



Tomado de "The diagnosis of hypersensitivity pneumonitis" por Schuyler M, Cormier Y. *Chest* 1997; 111: 134-136.

**Figura 5.** Granuloma con presencia de histiocitos epiteliales y una célula gigante de tipo cuerpo extraño.

## Función pulmonar

Los hallazgos no son específicos y aunque pueden ser normales lo más habitual es encontrar un déficit restrictivo demostrado mediante espirometría y pletismografía y un descenso de la difusión del monóxido de carbono, si bien en pacientes evolucionados es frecuente ver un patrón obstructivo asociado. En casi 2/3 de los pacientes puede haber hiperreactividad bronquial. Puede existir desaturación de O<sub>2</sub> en reposo o tras el ejercicio.

## **Lavado broncoalveolar LBA**

Es la herramienta más útil para detectar una alveolitis. La presencia de una linfocitosis superior al 20% aun siendo inespecífica es de gran utilidad ya que es poco frecuente entre las entidades con las que se establece el diagnóstico diferencial. El cociente CD4+/CD8+ habitualmente es inferior a 1 (valores normales  $2,3 \pm 0,2$ )<sup>49</sup>. Después de una exposición reciente o en la enfermedad avanzada puede haber neutrófilos en porcentaje superior al 5% y en los casos avanzados también se han encontrado cifras elevadas de eosinófilos<sup>50</sup>. El fenotipo característico en la neumonitis por hipersensibilidad es el CD3+CD8+/CD56+/CD57+/CD10-<sup>51</sup>. Entre otros hallazgos se incluyen también elevación de IgG, IgA, e IgM, así como células plasmáticas y ácido hialurónico.

Se ha valorado como alternativa el estudio del esputo inducido, pero más que como tal, debería considerarse un complemento ya que mide distintos componentes de la inflamación<sup>52</sup>.

## **Broncoscopía**

La broncoscopía permite tomar muestras para excluir la infección, identificar las diferentes células y permitir biopsias endobronquiales de pequeño volumen o, las biopsias transbronquiales para su posterior examen histológico. En general, la broncoscopía es segura, mientras que las principales complicaciones de la biopsia transbronquial son el neumotórax o el sangrado.

Mediante el lavado broncoalveolar se pueden observar células diferenciadas que generalmente no solo son diagnósticas, sino que también pueden apoyar el diagnóstico de neumonitis por hipersensibilidad o sarcoidosis, en el caso de hallarse linfocitosis; también pueden ser examinadas para buscar células malignas.

La American Thoracic Society sugiere el uso de la TC de alta resolución para elegir el sitio apropiado de la biopsia. Las biopsias endobronquial o transbronquial son útiles para establecer el diagnóstico de sarcoidosis. Estas muestras son demasiado pequeñas para hacer la clasificación histológica de otras EPI y en presencia de fibrosis establecida tienen un valor limitado. La biopsia transbronquial no está indicada para descartar o confirmar la FPI. Sin embargo, en algunos casos, el lavado broncoalveolar puede ser importante para diferenciarla de la neumonitis por hipersensibilidad crónica.<sup>53</sup>

Aunque en muchos centros de referencia para EPI no se recomienda el uso del lavado broncoalveolar (LBA) en forma rutinaria para el diagnóstico de FPI, en México este método se utiliza con relativa frecuencia debido a su gran utilidad en las formas fibróticas de enfermedades inflamatorias que cursan con un patrón.

**Tabla 3. Valor clínico del LBA en las EPID<sup>54</sup>**

**Valor diagnóstico**

- Proteinosis alveolar, material proteináceo PAS positivo y alcian azul negativo; cuerpos lamelares en microscopía electrónica.
- Histiocitosis pulmonar de células de Langerhans, células CD1+ >5%, gránulos de Birbeck en microscopía electrónica.
- Eosinofilia pulmonares.

**Valor orientativo**

- Sarcoidosis: linfocitosis, cociente linfocitos T CD4+/ CD8+ >3,5.
- Alveolitis alérgicas extrínsecas: linfocitos, mastocitos, inversión del cociente linfocitos T CD4/CD8, linfocitos con fenotipo CD3+/ CD8+/ CD56+/ CD57+/ CD16
- Fibrosis pulmonar idiopática: neutrofilia con o sin eosinofilia.
- Asbestosis: neutrofilia con o sin eosinofilia, cuerpos de asbesto.
- Neumonitis inducida por fármacos: inversión del cociente linfocitos CD4+/CD8+.
- Neumonía organizada criptogenética: linfocitosis e inversión del cociente linfocitos T.
- Neumonía intersticial descamativa, bronquiolitis respiratoria/ EPID: macrófagos pigmentados.

*“Factores que modifican celularidad del lavado broncoalveolar en enfermedad intersticial pulmonar” por Alejandro Arreola Morales, 1 Vol. 68(1):23-30, 2009*

**Técnica de realización**

Consiste en la instilación a través del broncofibroscopio de un volumen determinado de suero fisiológico (en general entre 120 y 200 ml) a nivel de un segmento o subsegmento pulmonar (si es posible, debe utilizarse el lóbulo medio o llingula por ser segmentos declives en posición decúbito). Parece razonable optar por segmentos con mayor afectación según el estudio radiológico simple o el de TAC torácico. El líquido para el lavado se instila en alícuotas de 20 a 50 ml con una jeringa. Cada instilación se sigue inmediatamente de una aspiración manual mediante la propia jeringa o bien con aspiración mecánica suave (con una presión de 5 cm de agua), modificable en cada enfermo para conseguir la máxima cantidad de líquido instilado sin que colapse excesivamente la vía aérea y provoque su fusión hemorrágica submucosa.

El líquido recuperado (alrededor de un 40-50% del volumen instilado) suele ser translúcido u opalescente dependiendo de la cantidad de material celular y no celular en suspensión. En los casos de hemorragia alveolar difusa, es típico el aspecto sonrosado o marrónáceo, más intenso en las últimas alícuotas recuperadas. Distintos factores tales como el hábito en la realización de la técnica, grado de

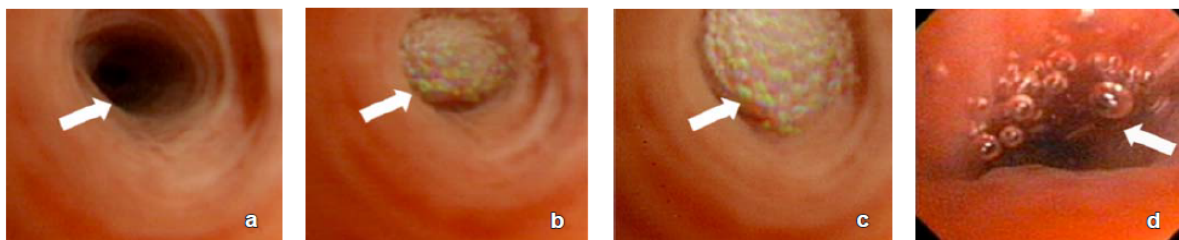


tolerancia, deterioro funcional previo y tipo de patología subyacente posiblemente determinen en mayor o menor grado el porcentaje de fluido recuperado.

La primera alícuota obtenida se considera representativa de la celularidad de vía aérea (muestra bronquial) y debe separarse del resto de alícuotas (muestra alveolar). El fluido debe verterse en frascos de plástico o vidrio siliconado para retardar la adherencia de las células a la pared y ha de ser mantenido a 4° C hasta su estudio, el cual no debe diferirse más de dos horas.

Si se requiere el transporte de las muestras a otro centro y por tanto se va a demorar su estudio, es útil resuspender la muestra obtenida en tubos de 50 ml con solución buffer salina sin iones Ca<sup>2+</sup> ni Mg<sup>2+</sup> (PBS o solución de Hanks, pH 7.20) y enviar en nevera con hielo.

Las variaciones en la técnica de obtención de muestras radican fundamentalmente en el volumen total instilado, que depende de la tolerancia del paciente y de la diversidad de estudios que se pretenda realizar. No obstante, una vez marcados los objetivos, debemos emplear un volumen lo más homogéneo posible en todos los pacientes.<sup>54</sup>



Tomado de "Factores que modifican celularidad del lavado broncoalveolar en enfermedad intersticial pulmonar" por Alejandro Arreola Morales, 1 Vol. 68(1):23-30, 2009

**Figura 6.** Broncoscopio encuñado en bronquio del segmento medial de lóbulo medio: (a) bronquio dilatado al paso de solución; (b y c) material espumoso al momento de aspiración que corresponde a líquido surfactante; (d) burbujeo al final de la aspiración.<sup>54</sup>

### Procesamiento de la muestra

La muestra obtenida puede ser dividida para los distintos estudios requeridos según contexto clínico: estudio de microorganismos, partículas minerales, estudio de microscopía electrónica y sustancias solubles. El análisis de estas últimas es complejo debido a la dificultad para conocer el grado de dilución en cada paciente. Para el estudio de la celularidad, es fundamental ajustarse estrictamente a un protocolo previamente establecido, ya que mínimas variaciones en el método pueden modificar ampliamente los resultados.

#### 1. Separación de las células del sobrenadante.

Se realiza mediante centrifugación a 300 g durante 10 minutos. El sobrenadante se separa y se alícuota en pequeñas cantidades a -70° C para

posteriores estudios. El botón celular queda compacto en el fondo y se agita con vortex. Se resuspenden las células en 30-50 ml de PBS y se realiza una nueva centrifugación a la misma velocidad.

## 2. Conteo de células y distribución celular porcentual.

El conteo de células se lleva a cabo con la ayuda de una cámara de Neubauer). Para ello se resuspenden las células en 1 ml de PBS o solución de Hanks; Se mezclan 5  $\mu$ l de esta suspensión con 45  $\mu$ l de Azul Tripán (tinción de exclusión para determinar simultáneamente viabilidad celular).

El número total de células es muy variable incluso entre individuos sanos incluidos en los grupos control de fumadores y no fumadores. Posiblemente está determinado por varios factores, algunos de ellos conocidos, como la historia acumulada de tabaquismo y el volumen de fluido utilizado (a mayor volumen total instilado mayor número de células recuperadas). En pacientes con patología intersticial también hay gran variabilidad en el número de células obtenidas. Además de los factores citados, influye la distinta evolución clínica entre pacientes, la falta de homogeneidad de afectación entre distintos territorios del pulmón y la variabilidad en el grado de repercusión funcional. Es más útil para expresar el grado de "alveolitis" el cálculo de la concentración celular ( $n^{\circ}$  de células / ml de fluido recuperado).

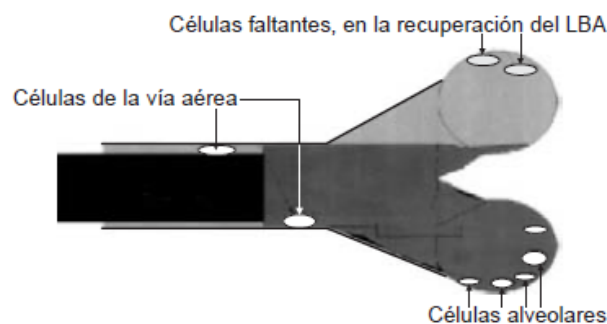
El  $n^{\circ}$  total de células en individuos no fumadores oscila entre 10 x 1000000 y 20x 1000000. En fumadores, esta cantidad puede ser entre tres y cuatro veces superior. Numerosos centros han publicado cifras de celularidad total y recuentos celulares diferenciales en sujetos normales. Los valores corresponden, salvo escasos estudios, a un pequeño número de sujetos y los criterios de selección no están claramente definidos o varían considerablemente. A pesar de la variabilidad de los resultados referidos por los distintos autores está aceptado que la celularidad presente en el fluido de LBA en sujetos normales consiste en su mayor parte de macrófagos (MAC) 80-95%, y en menor porcentaje linfocitos "polimorfonucleares" (LINF) <15%, y "neutrófilos (NEUTR) 2-5%. Los eosinófilos, basófilos y células plasmáticas, en general, no son observados o lo son en un porcentaje < 1%.<sup>55,56</sup>

El hábito tabáquico no sólo incrementa la celularidad total y concentración celular; además, modifica la distribución celular con descenso del porcentaje de LINF e incremento porcentual de neutrófilos. La adecuada interpretación de los resultados del LBA depende de la apropiada identificación celular. Los dos métodos normalmente utilizados son la citocentrifugación con tinción de las muestras con May-Grunwald-Giemsa o Papanicolau o bien el empleo de filtros Millipore y tinción con Papanicolau o hematoxilina eosina. Ambas técnicas tienen ventajas e inconvenientes. Se ha comprobado una aparente pérdida de LINF con el primer método, aunque en grado muy variable entre pacientes. Con el segundo método, aunque es más laborioso, se obtiene un buen detalle celular, no obstante, se ha demostrado una menor estimación en el porcentaje de neutrófilos. En definitiva, los resultados obtenidos han de ser interpretados teniendo en cuenta las limitaciones de cada método empleado.

El estudio de distribución celular porcentual fue el primer parámetro utilizado para discriminar entre aquellas neumopatías de tipo granulomatoso (sarcoidosis, neumonitis por hipersensibilidad, beriliosis, tuberculosis) y las neumopatías fibróticas (fibrosis pulmonar idiopática y asociada a conectivopatías, neumopatías por fármacos, silicosis, asbestosis o bronquiolitis obliterante con neumonía organizativa. En el primer grupo se observa generalmente una "alveolitis" linfocitaria (>15% de LINFC) mientras que en el segundo existe una "alveolitis" neutrofílica (incremento porcentual de NEUTR aislados o bien con aumento de LINFC o eosinófilos).

El estudio de morfología y distribución celular porcentual es también esencial para poder distinguir las muestras útiles para estudio de las no representativas de pulmón profundo. Estas últimas, en general, se caracterizan por un escaso número de MAC o en porcentaje menor que el de células epiteliales ciliadas bronquiales, presencia de conglomerados de exudado mucopurulento con acúmulo de gran cantidad de neutrófilos, un número excesivo de hematíes junto a alguno/s de los anteriores hallazgos.<sup>57,58</sup>

Existen 3 tipos de poblaciones celulares, las cuales se pueden recuperar: 1) células dentro del alvéolo que están directamente en contacto con el líquido del lavado presentes en la muestra obtenida, 2) células alveolares que no están en contacto con el líquido instilado del lavado y que pueden o no estar presentes en la muestra y, 3) células de la vía aérea que pueden ser lavadas y aspiradas dentro del broncoscopio en el proceso de lavado y deben de estar en concentraciones menores. El LBA ha logrado adoptarse como una herramienta más a la rutina de broncoscopia; actualmente existen grupos que establecen el método estandarizado para realizar un LBA, dos de los cuales son La Sociedad Europea Respiratoria (ERS) y La Sociedad Americana de Tórax (ATS).<sup>59,60</sup>



*Figura 1. Tipos celulares obtenidos.*

**Figura 7. Tipos celulares obtenidos**<sup>59,60</sup>

*Tomado de American Thoracic Society. Clinical Role of Bronchoalveolar lavage in adults with pulmonary disease. American Rev Respiratory Disease 1990; 142: 481-886. Por Goldstein RA, Rohatgi CPK, Coeditor, Bergofsky EH, et al.*

## **Diagnóstico inmunológico**

Los anticuerpos precipitantes o precipitinas pueden presentarse en el suero de muchos, pero no todos los pacientes con neumonitis por hipersensibilidad y su presencia puede ayudar al diagnóstico. Sin embargo, su detección no implica enfermedad puesto que también se detectan en un 40-50% de individuos expuestos asintomáticos. Su presencia indica que existe una exposición al antígeno suficiente para inducir una respuesta inmunológica. En definitiva, es una prueba sensible pero inespecífica en el diagnóstico. También ha de tenerse en cuenta la posibilidad de falsos negativos ya que los anticuerpos precipitantes pueden desaparecer una vez cesa la exposición, de manera que un paciente con una neumopatía intersticial crónica debida a episodios previos de neumonitis por hipersensibilidad puede no ser reconocido como tal si ya no tiene exposición al antígeno. Además, pueden existir problemas técnicos debido a la baja calidad del material antigénico empleado, uso de técnicas poco sensibles, suero demasiado diluido, etc.<sup>61</sup>

Con las pruebas cutáneas específicas los resultados son muy dispares, dependiendo del material antigénico empleado y de los criterios de positividad utilizados, ya que no existe un criterio único de lectura de las pruebas intradérmicas. Se consideran poco específicas ya que resultan positivas en aproximadamente un 30% de individuos expuestos asintomáticos.<sup>62</sup>

Las técnicas encaminadas a detectar la existencia de una hipersensibilidad retardada, es decir la presencia de células T específicas frente al antígeno, probablemente sean más específicas a la hora de diferenciar pacientes de individuos expuestos asintomáticos<sup>63</sup>. El problema es que estas técnicas celulares no están bien estandarizadas ni disponibles en todos los laboratorios.

## **Diagnóstico diferencial**

La neumonitis por hipersensibilidad es una entidad nosológica que comparte rasgos con una variedad de desórdenes por lo que cualquiera de sus formas de presentación puede simular otras patologías. En la práctica clínica, el diagnóstico diferencial, que requiere una cierta urgencia, sería con la tuberculosis miliar, la tinción para el bacilo tuberculoso en el esputo negativa, la prueba de Mantoux negativa, así como la prueba cutánea para el antígeno positiva ayudarían a excluir una tuberculosis. En su forma de presentación crónica, el diagnóstico diferencial suele ser de gran dificultad, puesto que hay que distinguirlo de enfermedades intersticiales pulmonares como la fibrosis pulmonar idiopática, la sarcoidosis y las enfermedades intersticiales pulmonares asociadas a conectivopatías o fármacos. Tanto una historia previa negativa de toma de fármacos de forma prolongada como la no evidencia de síntomas sistémicos ayudarían a descartar las inducidas por

fármacos o asociadas a conectivopatías. La obtención en el lavado broncoalveolar de un predominio de neutrófilos sugeriría la posibilidad de una fibrosis pulmonar idiopática, y un predominio de CD4+ nos inclinaría a pensar en sarcoidosis, además de la existencia de adenopatías hiliares y afectación sistémica. Las formas agudas o subagudas pueden simular otros desórdenes como la micosis broncopulmonar alérgica y otras neumonías eosinofílicas. La neumonía eosinofílica se asocia frecuentemente al asma y además cursa con eosinofilia periférica. La aspergilosis broncopulmonar es la más frecuente de las micosis broncopulmonares y a veces se confunde con la neumonitis por hipersensibilidad por la presencia de anticuerpos precipitantes contra el *Aspergillus fumigatus*, pero ésta se asocia con el asma alérgico. Existe una variedad de síndromes que ocurren como resultado de la inhalación de agentes orgánicos, pero que no constituyen verdaderas formas de neumonitis por hipersensibilidad.<sup>47</sup>

## Tratamiento

*Preventivo.* Asegurar una buena ventilación de los edificios, un buen mantenimiento de los sistemas de refrigeración, reducir el grado de humedad a menos del 60% , etc., resultan medidas útiles para prevenir el desarrollo de la enfermedad.

*Curativo.* Una vez identificado el antígeno debe recomendarse el cambio de puesto de trabajo, lo que no siempre es posible pero que es de vital importancia cuando la enfermedad es severa. Se han descrito sin embargo algunos casos de granjeros en los que la enfermedad no ha progresado a pesar de no haber cambiado de trabajo.

Los corticoides orales aceleran la mejoría inicial especialmente en casos severos, pero no suelen ser necesarios tratamientos prolongados. Se inicia con dosis única matutina entre 0,5-1 gramo/kg de peso ideal y día (máximo 60 mg). Se mantiene 1-2 semanas y se baja progresivamente en las siguientes 2-4 semanas. No suele ser necesaria dosis de mantenimiento. Los corticoides inhalados podrían ser útiles en la prevención de recurrencias, aunque no está demostrado.

La mayoría de los pacientes recuperan su función pulmonar, aunque algunos lo hacen después de varios años. Los pacientes con fibrosis presentan peor pronóstico. El parámetro que más tarda en recuperarse es la TLCO. La enfermedad en los cuidadores de aves parece tener peor pronóstico e influye el tiempo de exposición, la edad del paciente, la intensidad de la exposición y la presencia de acropaquías. Entre los pacientes que padecen pulmón del granjero parece que revisten peor pronóstico los que han sufrido exposiciones leves repetidas que los que han sufrido una y aguda.<sup>47</sup>

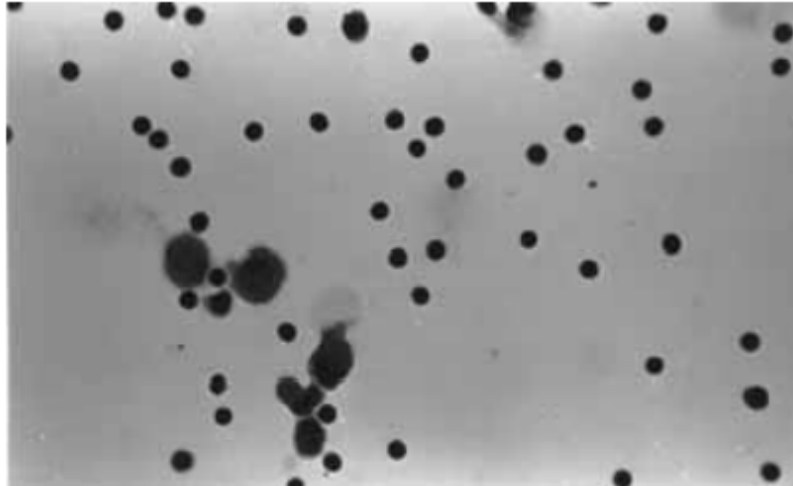
## Discusión

El análisis de la importancia del LBA y su correlación con el nivel celular, el cual ha sido reportado en la bibliografía entre los artículos “*Neumonitis por hipersensibilidad*”

de Barbara Steen describe que el LBA es más sensible en el diagnóstico de la NH que la radiología torácica, las pruebas de función pulmonar y la presencia de precipitinas. La presencia de una marcada linfocitosis, en su mayoría linfocitos T, con predominio de linfocitos CD8+ (con cociente CD4/CD8 < 1) es altamente sugestiva de NH. Esta linfocitosis se asocia a un incremento en el número de mastocitos (> 1%) en la fase inicial/aguda de la enfermedad ya que el recuento de estos últimos desciende a los pocos meses. En el momento que cesa la exposición antigénica se normaliza el índice CD4/CD8. Si no cesa la exposición, persisten las alteraciones también publicaron un estudio que mostraba que los pacientes con NH que continuaron expuestos al antígeno mostraron una persistente alveolitis CD8+ con una mayor actividad natural de las células killer. Hay que establecer el diagnóstico diferencial con otras entidades que cursan con linfocitosis en el LBA a expensas de los linfocitos CD8+ como la neumonitis intersticial asociada a conectivopatías, la silicosis, la neumonía organizada criptogénica o bronquiolitis obliterante con neumonía organizada, la inducida por fármacos y la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Por otra parte, el fenotipo característico de las células del LBA en las NH es el CD3+/CD8+/CD56+/CD57+ /CD16-, no hallado en otras entidades. Todos los pacientes con NH presentan alteraciones en el LBA, aunque estas alteraciones son comunes a las distintas enfermedades englobadas en la NH, algunos estudios demuestran que puede haber sutiles diferencias entre ellas lo que pone de manifiesto que diferentes antígenos pueden causar distintas respuestas inmunológicas e inflamatorias en el pulmón. La detección de anticuerpos específicos en el LBA tiene una escasa relevancia dada su baja especificidad ya que están presentes, no sólo en los pacientes con NH, sino también en la mitad de los sujetos expuestos asintomáticos. En raras ocasiones en las que existe alta sospecha clínica pero no existe confirmación diagnóstica mediante el resto de exploraciones menos invasivas o cuando está contraindicada la realización de la prueba de provocación específica por mala función pulmonar, es necesaria la realización de biopsia transbronquial para obtener el diagnóstico. La naturaleza dinámica y variada de la NH hace difícil definir una serie de criterios diagnósticos precisos, existen una serie de datos clínicos, radiológicos, funcionales, inmunológicos y citohistológicos que la pueden sugerir si bien no son patognomónicos.

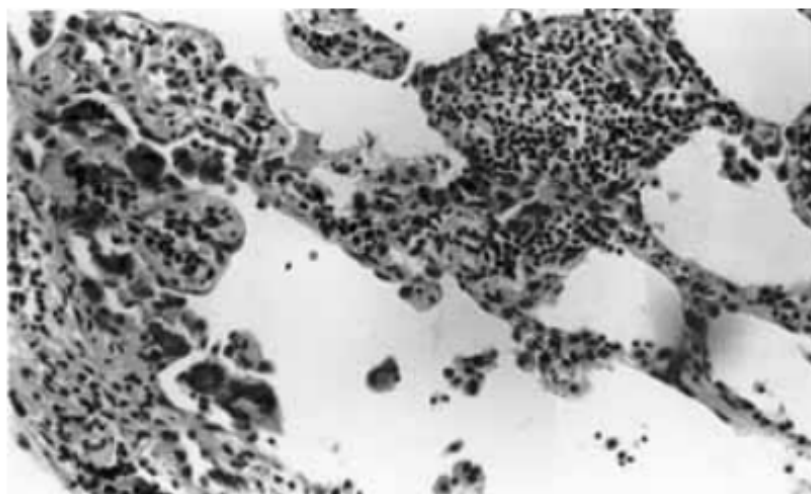
Al igual descrito por Rocío Chepala y Moisés Selman artículo “*Alveolitis alérgica extrínseca*” por del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER) se menciona la alteración que se observa con mayor frecuencia en el LBA la constituye el aumento del porcentaje de linfocitos con la correspondiente disminución en los macrófagos alveolares (Figura 8,9). 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+. 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. En relación con los neutrófilos, se ha descrito que existe una elevación moderada e inconsistente de estas células inflamatorias, pero en un estudio realizado en nuestro Instituto en LBA consecutivos obtenidos de pacientes con AAE crónica, se encontró un aumento significativo de los neutrófilos en la mitad de ellos. 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.



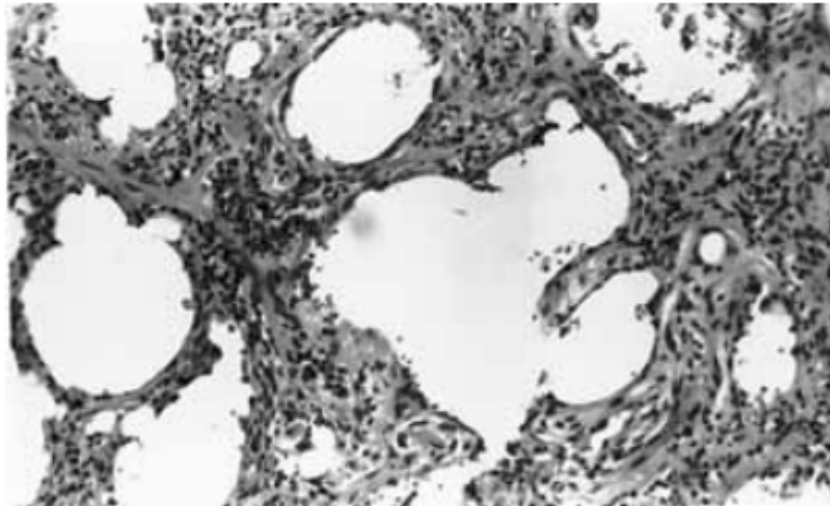
*Tomada de “Alveolitis alérgica extrínseca” por Rocío Chepala y Moisés Selman artículo por del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER)*

**Figura 8.** Población celular en lavado broncoalveolar de un paciente con AEE subaguda. Se observa un importante incremento de linfocitos (H&E; 160X).



*Tomada de “Alveolitis alérgica extrínseca” por Rocío Chepala y Moisés Selman artículo por del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER)*

**Figura 8.** 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).



*Tomada de “Alveolitis alérgica extrínseca” por Rocío Chepala y Moisés Selman artículo por del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER)*

**Figura 9.** 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).

## CONCLUSIÓN

La neumonitis por hipersensibilidad ocurre en aquellas personas que trabajan en lugares donde hay niveles altos de polvos orgánicos, hongos o moho por la exposición prolongada puede llevar a la inflamación de los pulmones y a la enfermedad pulmonar aguda. El diagnóstico de neumonitis por hipersensibilidad requiere un alto índice de sospecha en pacientes con síntomas de manera sistemática, se realizan radiografía de tórax, TC de alta resolución y pruebas de función pulmonar, puede ser necesaria la realización de biopsia pulmonar y lavado broncoalveolar.

En este trabajo se cumple el objetivo sobre la importancia del LBA y su correlación entre el porcentaje de linfocitos siendo la herramienta más útil para detectar una alveolitis. La presencia de una linfocitosis superior al 20% aún siendo inespecífica es de gran utilidad ya que es infrecuente entre las entidades con las que se establece el diagnóstico diferencial. El cociente CD4+/CD8+ habitualmente es inferior a 1 (valores normales  $2,3 \pm 0,2$ ) ya antes mencionados. El LBA no solo ayuda a obtener el porcentaje celular, sino también permite demostrar alteraciones en todos los individuos también permite seguir la evolución de la enfermedad. Así, en la



fase aguda (< 24 h), en el líquido de lavado broncoalveolar se observa un aumento muy notable de neutrófilos, eosinófilos, linfocitos y mastocitos. En fase subaguda disminuye el porcentaje de neutrófilos y eosinófilos, persistiendo elevada la concentración de linfocitos con un cociente CD4/CD8 invertido y un aumento en el número de células plasmáticas. Si desaparece el contacto antigénico se produce un ascenso progresivo de los linfocitos CD4 normalizando el resto de magnitudes.

## Bibliografía:

1. Selman M, Chapela R, Salas J, et al. Hypersensitivity pneumonitis: clinical approach and integral concept about its pathogenesis. A Mexican point of view. In: Selman M, Barrios R, ed. *interstitial pulmonary diseases: selected topics*. Boca Raton, FL: CRC Press, 1991: 171-198.
2. Selman M. Hypersensitivity pneumonitis. In: King T, Schwarz M, ed. *interstitial lung diseases*. Hamilton, ON: BC Decker, 1998: 393-422.
3. Patel AM, Ryu JH, Reed CE. Hypersensitivity pneumonitis: current concepts and future questions. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: 661-670. [https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1137-66272005000200012](https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1137-66272005000200012)
4. Adam Wallis, Katherine Spinks Fuente: *BMJ* 2015;350:h2072 *The diagnosis and management of interstitial lung diseases*.
5. Joyce Lee, MD, MAS, University of Colorado Denver hipersensibilidad (Alveolitis alérgica extrínseca), última modificación del contenido sep. 2019
6. P. Cebollero<sup>1</sup>, S. Echechipía<sup>2</sup>, A. Echegoyen<sup>3</sup>, M. P. Lorente<sup>4</sup>, P. Fanlo<sup>5</sup>, Hypersensitivity Pneumonitis (extrinsic allergic alveolitis)
7. Fernandez Perez, ER et al. Identification of an inciting antigen is associated with improved survival in patients with chronic hypersensitivity pneumonitis. *Pecho* 144, 1644-1651 (2013).
8. Morisset, J. y col. Use of mycophenolate mofetil and azathioprine for the treatment of chronic hypersensitivity pneumonitis. *Pecho* 151, 619-625 (2017).
9. Fernandez Perez, ER et al. Epidemiology of Hypersensitivity Pneumonitis Among an Insured Population in the United States: A Claims-Based Cohort Analysis. *Ana. Soy. Thorac. Soc.* 15, 460-469 (2018). Rittig, AH, Hilberg, O., Ibsen, R.
10. Lokke, A. Incidencia, comorbilidad y tasa de supervivencia de la neumonitis por hipersensibilidad: un estudio nacional basado en la población. *ERJ Open Res.* 5, 00259-2018 (2019).
11. Depierre, A. et al. Epidemiological study of the lung of a farmer in five districts of the French province of Doubs. *Tórax* 43, 429-435 (1988).
12. Xaubet, A. et al. Report on the incidence of interstitial lung diseases in Spain. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse lung disease.* 21, 64-70 (2004).
13. Singh, S. y col. Enfermedad pulmonar intersticial en India. Resultados de un registro prospectivo. *Soy. J. Respir. Crit. Care Med.* 195, 801-813 (2017).
14. Solaymani-Dodaran, M., West, J., Smith, C. y Hubbard, R. Extrinsic Allergic Alveolitis: Incidence and Mortality in the General Population. *QJM* 100, 233-237 (2007).
15. Coultas, DB, Zumwalt, RE, Black, WC & Sobonya, RE The epidemiology of interstitial lung diseases. *Soy. J. Respir. Crit. Care Med.* 150, 967-972 (1994).
16. Selman, M., Pardo, A. & King, TE Jr. Neumonitis por hipersensibilidad: conocimientos en diagnóstico y patobiología. ID de cita del artículo: (2020) 6:65 *Nature*
17. Christensen, LT, Schmidt, CD & Robbins, L. Enfermedad de los criadores de palomas: un estudio y revisión de prevalencia. *Clin. Alergia* 5, 417-430 (1975).
18. Lacasse, Y. et al. Diagnóstico clínico de neumonitis por hipersensibilidad. *Soy. J. Respir. Crit. Care Med.* 168, 952-958 (2003).
18. Cimrin, AH, Goksel, O. & Demirel, YS Overview of hypersensitivity pneumonitis in Turkey.

19. Tuberk. Toraks 58, 242-251 (2010). Costabel, U., Bonella, F. y Guzman, J. Chronic hypersensitivity pneumonitis. Clin. Chest Med. 33, 151–163 (2012).
20. Gbaguidi-Haore, H., Roussel, S., Reboux, G., Dalphin, JC & Piarroux, R. Multilevel analysis of the impact of environmental factors and agricultural practices on the concentration in hay of microorganisms responsible for the farmer's lung disease. Ana. Agric. Env. Medicina. dieciséis, 219–225 (2009).
21. Terho, EO Work-related respiratory disorders among Finnish farmers. J. Ind. Med. 18, 269-272 (1990).
22. Madsen, D., Klock, LE, Wenzel, FJ, Robbins, JL & Schmidt, CD The prevalence of farmer's lung in an agricultural population. Rev. Respir. Dis. 113, 171-174 (1976).
- 23 Ando, M., Arima, K., Yoneda, R. y Tamura, M. Japanese summer hypersensitivity pneumonitis. Rev. Respir. Dis. 144, 765-769 (1991).
24. Lacasse, Y., Pardo, A. & Cormier, Y. Fungal hypersensitivity pneumonitis. Proc. Soy. Thorac. Soc. 7, 229–236 (2010).
25. Wang, P. y col. Pathological findings and prognosis in a large prospective cohort of chronic hypersensitivity pneumonitis. Pecho 152, 502–509 (2017).
26. Diagnosis of hypersensitivity pneumonitis in adults: an official clinical practice guideline from ATS / JRS / ALAT. Soy. J. Respir. Crit. Cuidado. Medicina. 202, e36 – e69 (2020).
27. Morell, F. et al. Chronic hypersensitivity pneumonitis in patients diagnosed with idiopathic pulmonary fibrosis: a prospective case cohort study. Lancet Respir. Medicina. 1, 685–694 (2013).
- 28 Villar, Ana. Tesis “Neumonitis por hipersensibilidad y fibrosis pulmonar” Universidad Autónoma de Barcelona 10-16 (2017).
- 29 Ohtani, Y. et al. Clinical characteristics of chronic recurrent and insidious bird lung. Ana. Allergy Asthma Immunol. 90, 604–610 (2003). Selman, M., Lacasse, Y., Pardo, A. & Cormier, Y. Fungal hypersensitivity pneumonitis
- 30 Bustos, ML y col. Local and circulating microchimerism is associated with pneumonitis due to hypersensitivity. J. Respir. Crit. Care Med. 176, 90–95 (2007).
31. Girard, M., Israel-Assayag, E. & Cormier, Y. Altered function of regulatory T cells in hypersensitivity pneumonitis. EUR. Respir. J. 37, 632–639 (2011). Ye, Q.,
- 32 Balogh, E. et al. Altered immunosuppressive effect of bronchoalveolar mesenchymal stem cells in hypersensitivity pneumonitis: preliminary findings. Cytometry B Clin. Cytom. 94, 363–368 (2018).
33. Fernandez Perez, ER et al. Epidemiology of hypersensitivity pneumonitis among an insured population in the United States: a claims-based cohort analysis. Ana. Soy. Thorac. Soc. 15, 460–469 (2018). Rittig, AH, Hilberg, O., Ibsen, R.
34. Golec, M. y col. Midlife enhances the expression of innate immunity genes in a female mouse model of pulmonary fibrosis. Biogerontology 18, 253–262 (2017).
35. Adegunsoye, A. et al. Survival Predictors in Hypersensitivity Pneumonitis Coexisting with Autoimmune Features. Respir. Medicina. 114, 53–60 (2016).
36. Buendia-Roldan, I. et al. An important genetic determinant of autoimmune diseases is associated with the presence of autoantibodies in hypersensitivity pneumonitis. EUR. Respir. J. <https://doi.org/10.1183/13993003.01380-2019> (2020).
- 37 Adegunsoye, A. et al. Autoimmune hypothyroidism as a predictor of mortality in chronic hypersensitivity pneumonitis. Front of. Medicine. 4, 170 (2017).

38. Wan, YY y Flavell, RA Regulatory functions of T cells are subverted and converted due to attenuated Foxp3 expression. *Nature*. 445, 766–770 (2007).
- 39 Lee, CG y col. Interleukin-13 induces tissue fibrosis by selectively stimulating and activating transforming growth factor  $\beta$  1. *J. Exp. Medicine*. 194, 809–821 (2001).
40. Firszt, R. et al. Interleukin-13 induces collagen type 1 expression through matrix metalloproteinase-2 and transforming growth factor- $\beta$  1 in airway fibroblasts in asthma. *EUR. Respir. J.* 43, 464–473 (2014).
41. Simonian, PL y col. Th17 polarized immune response in a murine model of hypersensitivity pneumonitis and pulmonary fibrosis. *J. Immunol.* 182, 657–665 (2009).
42. García de Alba, C. et al. Fibrocytes contribute to inflammation and fibrosis in chronic hypersensitivity pneumonitis due to paracrine effects. *J. Respir. Crit. Care Med.* 191, 427–436 (2015).
121. Yasui, M. y col. Epithelial-mesenchymal transition in chronic hypersensitivity pneumonitis. *J. Med. Mella. Sci.* 59, 29–41 (2012).
44. Vogel, V. Unraveling the Mechanobiology of Extracellular Matrix. *Annu. Rev. Physiol.* 80, 353–387 (2018).
45. Estany, S. et al. Pulmonary fibrotic tenascin-C upregulation is associated with other extracellular matrix proteins and induced by TGF  $\beta$  1. *BMC Pulm. Medicina.* 14, 120 (2014).
46. Hill, MR y col. Promoter variants in tissue metalloproteinase-3 (TIMP-3) inhibitors protect against disease susceptibility in pigeon breeders. *Tórax* 59, 586–590 (2004).
47. Cebollero, P., Echechipía, S., Echegoyen, A., Lorente, M. P., & Fanlo, P.. (2005). Hypersensitivity pneumonitis (extrinsic allergic alveolitis). *Sistema Sanitario de Navarra*, 28(Supl. 1), 91-99. Recuperado en 31 de mayo de 2021, de [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S113766272005000200012&lng=es&lng=es](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S113766272005000200012&lng=es&lng=es).
48. Adler BD, Padley SP, Muller NH, Remy Jardín M. Chronic hypersensitivity pneumonitis: high-resolution CT and radiographic features in 16 patients. *Radiology* 1992; 185: 91-95.
49. Murayama J, Yoshizawa Y, Ohtsuka M, Hasegawa S. Lung fibrosis in hypersensitivity pneumonitis. Association with CD4+ but not CD8+ cell dominant alveolitis and insidious onset. *Chest* 1993; 104: 38-43.
50. Kletch HH, Pohl WW. Use of bronchoalveolar lavage in interstitial lung disease. En *Pulmonary and critical care medicine*, Bone, RC, (ed), Mosby, St. Louis, Port M. Chapter 2, 1997; 1.
51. Satake N, Nagai S, Kawatani A, Kaneshima H, Tanaka S, Kakeuchi M et al. Density of phenotypic markers on BAL T-lymphocytes in hypersensitivity pneumonitis, pulmonary sarcoidosis and bronchitis obliterans with organizing pneumonia. *Eur Respir J* 1993; 6: 477-482.
52. Schuyler M, Cormier Y. The diagnosis of hypersensitivity pneumonitis. *Chest* 1997; 111: 134-136.
53. Adam Wallis, Katherine Spinks Fuente: *BMJ* 2015;350:h2072 *The diagnosis and management of interstitial lung diseases.*)
54. Alejandro Arreola Morales,<sup>1</sup> Eugenia del Socorro Guerrero Mariles,<sup>2</sup> Elimelec Lazcano Hernández,<sup>2</sup>(Factores que modifican celularidad del lavado broncoalveolar en enfermedad

intersticial pulmonar Rafael Reynoso Robles,3 Moisés Dante Escobedo Sánchez,4 Carlos Núñez Pérez-Redondo2 Vol. 68(1):23-30, 2009 neumología y cirugía de torax)

55. Ettensohn DB, Jankowski MJ, Duncan PG, Lalor PA. Bronchoalveolar lavage in the normal volunteer subject. I. Technical aspects and intersubject variability. *Chest* 1988; 94: 275-280.

56. The BAL Cooperative Group Steering Committee. Bronchoalveolar lavage constituents in healthy individuals, idiopathic pulmonary fibrosis, and selected comparisons groups. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141 (Suppl.): 169-202.

57. 10. Chamberlain DW, Braude AC, Rebeck AS. A critical evaluation of bronchoalveolar lavage. Criteria for identifying unsatisfactory specimens. *Acta Cytol* 1987; 31: 599-605. 11.

58. Rennard SI, Ghafouri M, Thompson AB, et al. Fractional processing of sequential bronchoalveolar lavage to separate bronchial and alveolar samples. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141: 208-217.

59. Goldstein RA, Rohatgi CPK, Coeditor, Bergofsky EH, et al. American Thoracic Society. Clinical Role of Bronchoalveolar lavage in adults with pulmonary disease. *American Rev Respiratory Disease* 1990; 142: 481-886. 2. Crystal RG, Reynolds HY, Kalica AR. Bronchoalveolar lavage. The report of an international conference. *Chest* 1986; 90: 12

60. Baughman RP, Technical aspects of bronchoalveolar lavage: recommendations for a standard procedure. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine* 2007; 28(5): 475-485. 4. Meyer KC. Bronchoalveolar lavage as a diagnostic tool. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine* 2007; 28(5): 546-560.

61. Bourke SJ, Dalphin JC, Boyd G, McSharry C, Baldwin CI, Calvert JE. Hypersensitivity pneumonitis: current concepts. *Eur Respir J* 2001; 18 (Suppl. 32): 81s-92s.

62. Morell F, Orriols R, Molina C. Usefulness of skin tests in farmer's lung. *Chest* 1985; 87: 202-205.

63. Hisauchi-Kojima K, Sumi Y, Miyashita Y, Miyake S, Toyoda H, Kurup VP et al. Purification of the antigenic components of pigeon dropping extract, the responsible agent for the cellular immunity in pigeon breeder's disease. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: 11158-11165.

#### **Referencias de consulta:**

[https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1137-66272005000200012](https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1137-66272005000200012)

<https://www.mscbs.gob.es/ciudadanos/saludAmbLaboral/docs/alveolitis.pdf>

[http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0028-37462015000400004](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0028-37462015000400004)

[https://www.neumomadrid.org/wpcontent/uploads/monogxiii\\_5.\\_neumonitis\\_por\\_hipersensibilidad.pdf](https://www.neumomadrid.org/wpcontent/uploads/monogxiii_5._neumonitis_por_hipersensibilidad.pdf)

[http://www.anmm.org.mx/bgmm/1864\\_2007/1999-135-6-577-588.pdf](http://www.anmm.org.mx/bgmm/1864_2007/1999-135-6-577-588.pdf)

<http://www.conganat.org/icongreso/conferencias/015/utilidad.htm#:~:text=El%20lavado%20broncoalveolar%20ha%20contribuido,y%20el%20%20C3%ADquido%20epitelial%20pulmonar.>

[https://ddd.uab.cat/pub/tesis/2017/hdl\\_10803\\_459244/avg1de1.pdf](https://ddd.uab.cat/pub/tesis/2017/hdl_10803_459244/avg1de1.pdf)

Por este medio informamos la revisión del reporte de servicio social de la alumna Ana Paola Gregorio Longino con el proyecto “**Correlación entre el porcentaje de linfocitos en el lavado broncoalveolar y pronóstico en neumonitis por hipersensibilidad**”.

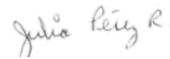
Vo. Bo.

ASESORES



---

Dra. Iliana Herrera Fuentes  
Laboratorio de Biología Celular INER  
Asesor Externo



---

Dra. Julia Pérez Ramos  
Laboratorio UAM-X, No. Económico 9814  
Asesor Interno