



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA

NEUMONITIS POR HIPERSENSIBILIDAD OCUPACIONAL

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN PARA
OPTAR EL GRADO DE MAESTRO EN
MEDICINA OCUPACIONAL Y DEL MEDIO
AMBIENTE

REBECA DEISSY ACHA SANCHEZ

LIMA – PERÚ

2025

ASESOR

MG. JESUS ARTURO SANTIANI ACOSTA

JURADO DE TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

MG. GLADYS BERNUY MORENO

PRESIDENTE

MG. MIRKO ROGERS PEZOA VILLANUEVA

VOCAL

MG. HENRY ALEXANDER CUEVA VASQUEZ

SECRETARIO

DEDICATORIA.

A Dios, primeramente. A mi madre que desde el cielo me acompaña y llevo sus enseñanzas conmigo.

A mi padre por su ejemplo de perseverancia y constante apoyo.

AGRADECIMIENTOS.

A mis hermanos por su apoyo.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO.

Trabajo de investigación autofinanciado

DECLARACIÓN DE AUTOR			
FECHA	27	enero	2025
APELLIDOS Y NOMBRES DEL EGRESADO	ACHA SANCHEZ REBECA DEISSY		
PROGRAMA DE POSGRADO	MAESTRÍA EN MEDICINA OCUPACIONAL Y DEL MEDIO AMBIENTE		
AÑO DE INICIO DE LOS ESTUDIOS	2020		
TITULO DEL TRABAJO DE INVESTIGACIÓN DE GRADO	"NEUMONITIS POR HIPERSENSIBILIDAD OCUPACIONAL"		
MODALIDAD DE TRABAJO DE GRADO	Portafolio		
Declaración del Autor El presente Trabajo de Grado es original y no es el resultado de un trabajo en colaboración con otros, excepto cuando así está citado explícitamente en el texto. No ha sido ni enviado ni sometido a evaluación para la obtención de otro grado o diploma que no sea el presente.			
Teléfono de contacto (fijo / móvil)	997569015		
E-mail	rebeca.acha@upch.pe		



Firma del Egresado
DNI40134956

ÍNDICE

RESUMEN

ABSTRACT

INTRODUCCIÓN	1
I.DESARROLLO DE LOS TRABAJOS	3
I.1 Definición, epidemiología, agentes causales y factores de riesgo de la neumonitis por hipersensibilidad ocupacional	3
I.2. Clínica, clasificación, fisiopatología y diagnóstico de la neumonitis por hipersensibilidad ocupacional.....	14
I.3. Vigilancia de la salud de los trabajadores, prevención y tratamiento de la neumonitis por hipersensibilidad ocupacional	48
II. CONCLUSIONES	57
III. RECOMENDACIONES	59
IV. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	60

RESUMEN

La neumonitis por hipersensibilidad es una enfermedad pulmonar inmunológica que frecuentemente afecta a trabajadores expuestos a bacterias, hongos, metales, químicos de bajo peso molecular y proteínas de origen animal y vegetal. Esta enfermedad producida por la exposición a un determinado agente suele denominarse según la actividad a la que se dedica el trabajador. Por ejemplo, entre los tipos más comunes se encuentran el “pulmón del granjero” y el “pulmón del cuidador de aves”. Los antígenos llegan a la vía respiratoria a través de polvos orgánicos e inorgánicos comúnmente hallados en el entorno laboral. Otros factores a tomar en cuenta es el tiempo de exposición a estos agentes y las condiciones de ventilación del ambiente según la normativa. Por lo tanto, la finalidad de este trabajo de investigación es describir las características de la neumonitis por hipersensibilidad ocupacional detallando la epidemiología, los factores de riesgo ocupacional, la fisiopatología, el manejo clínico, los criterios diagnósticos y tratamiento desde un enfoque clínico-ocupacional que permita implementar las medidas de promoción y prevención de esta enfermedad respiratoria. La acción principal como parte de las estrategias de prevención sería evitar el contacto con el agente agresor. Sin embargo, al no ser siempre posible queda la alternativa de sustituirlo y plantear medidas de control que aseguren una buena ventilación y el uso de equipos de protección respiratoria.

A su vez, se recomienda, realizar los monitoreos médicos ocupacionales periódicos para la detección precoz de esta enfermedad en los trabajadores

expuestos. El presente estudio es llevado a cabo en base a la revisión de artículos científicos y otras fuentes bibliográficas de años recientes, predominantemente.

PALABRAS CLAVES

NEUMONITIS POR HIPERSENSIBILIDAD; ENFERMEDAD OCUPACIONAL,
ALVEOLITIS ALÉRGICA EXTRÍNSECA.

ABSTRACT

Hypersensitivity pneumonitis is an immunological lung disease that frequently affects workers exposed to bacteria, fungi, metals, low-molecular-weight chemicals, and animal and plant proteins. This disease, caused by exposure to a specific agent, is usually named according to the worker's occupation. For example, the most common types are "farmer's lung" and "poultryman's lung." Antigens reach the respiratory tract through organic and inorganic dust commonly found in the workplace. Other factors to consider include the duration of exposure to these agents and the ventilation conditions of the environment according to regulations. Therefore, the purpose of this research paper is to describe the characteristics of occupational hypersensitivity pneumonitis, detailing its epidemiology, occupational risk factors, pathophysiology, clinical management, diagnostic criteria, and treatment from a clinical-occupational perspective that allows for the implementation of promotion and prevention measures for this respiratory disease. The primary action as part of prevention strategies would be to avoid contact with the offending agent. However, since this is not always possible, the alternative is to substitute contact and implement control measures that ensure good ventilation and the use of respiratory protection equipment.

In turn, periodic occupational medical monitoring is recommended for early detection of this disease in exposed workers. This study is based primarily on a review of scientific articles and other bibliographic sources from recent years.

KEYWORDS

HYPERSENSITIVITY PNEUMONITIS, OCCUPATIONAL DISEASE,
EXTRINSEC ALLERGIC ALVEOLITIS (MeSH/NLM).

INTRODUCCIÓN

La neumonitis por hipersensibilidad ocupacional es una enfermedad de origen inmunológico (1) que también es conocida como alveolitis alérgica extrínseca (2). La incidencia de esta enfermedad en la población se encuentra aproximadamente entre el 1% a 2 % por cada 100 000 personas por año (3).

En un inicio, la Neumonitis por Hipersensibilidad Ocupacional era relacionada con la cría y la exposición a aves, el trabajo en granjas y el contacto con ganado, entre las actividades laborales más comunes. Hoy en día, la industrialización, las nuevas técnicas agrícolas y manufacturas han ocasionado que surjan nuevas fuentes de origen y antígenos causales que desarrollan nuevos tipos de neumonitis por hipersensibilidad (4).

Para el diagnóstico de la neumonitis por hipersensibilidad ocupacional se debe correlacionar la historia clínica del trabajador, la presencia de síntomas e investigar sobre la fuente y el antígeno que la desencadena. Además de tener en cuenta que a mayor concentración de los agentes causantes mayor será el riesgo de sensibilización para desarrollar esta enfermedad.

Otros exámenes complementarios como la radiografía o en el mejor de los casos la tomografía de alta resolución, la espirometría, la broncoscopía con lavado bronquioalveolar y las tomas de muestra del ambiente laboral pueden ser de ayuda diagnóstica. Asimismo, es relevante considerar los criterios diagnósticos propuestos en las guías médicas que toman en cuenta los patrones radiológico e histopatológico tanto de la forma fibrótica y no fibrótica de la neumonitis.

Hacen falta más estudios que permitan identificar y extrapolar resultados que sean de ayuda para profundizar sobre esta enfermedad frecuentemente subdiagnosticada o que puede confundirse con otras patologías de origen intersticial.

Se debe ahondar en estudios que permitan mejorar el manejo de esta enfermedad en la forma no fibrótica y fibrótica. Evitar la exposición al antígeno viene siendo el tratamiento más efectivo de esta enfermedad aún cuando no siempre es posible.

La importancia de conocer el mecanismo de la enfermedad y su repercusión en la salud de los trabajadores va de la mano con la aplicación de un adecuado plan de vigilancia médica en el entorno laboral que a su vez permita identificar los factores de riesgo ambientales, oportunamente. De ser el caso, esto contribuirá a evitar pasar por alto esta enfermedad cuya presentación clínica puede manifestarse de manera similar a otras patologías, su forma aguda puede simular un cuadro de resfrío, asma o un proceso neumónico y de otro lado su forma crónica puede conllevar a una fibrosis pulmonar con daño irreversible, lo cual tendrá un gran impacto en la salud y calidad de vida de los trabajadores

I. DESARROLLO DE LOS TRABAJOS

I.1 Definición, epidemiología, agentes causales y factores de riesgo de la neumonitis por hipersensibilidad ocupacional

Definición

La Neumonitis por Hipersensibilidad Ocupacional (NHO) se define como una enfermedad inmunológica cuya presentación clínica es variable (4) y es producto de una inflamación linfocítica con frecuencia de forma granulomatosa que afecta las vías aéreas, los alvéolos y el tejido intersticial adyacente. Esta inflamación se desarrolla como resultado de una reacción alérgica no mediada por Inmunoglobulina E a diversos agentes orgánicos y aquellos de bajo peso molecular que se encuentran en el entorno laboral (1).

Epidemiología

La incidencia y prevalencia de esta patología no se conoce con precisión (4) debido a la heterogeneidad de su presentación que depende del tipo de antígeno y del tiempo de exposición en aquellas personas susceptibles genéticamente (5).

Sin embargo, algunos estudios han estimado una incidencia de 0.13 a 1.94 casos por 100 000 personas por año, aproximadamente (3,6).

Hay una amplia proporción del 2% al 47 % entre los casos de neumonitis por hipersensibilidad (NH) y las demás enfermedades pulmonares intersticiales, de acuerdo a diferentes registros.

Por otro lado, la prevalencia de la NHO puede ser diferente en cada país en base a sus características geográficas, el clima, los agentes causantes, el avance

industrial, el desarrollo agrícola y las diferentes actividades profesionales. Por ejemplo, la incidencia de neumonitis por hipersensibilidad es del 30% entre las patologías intersticiales en un estudio en Nuevo México. Otros estudios reportaron, en Canadá el 30 % de 661 pacientes, en España en el 18% de 500 pacientes. El 47 % de 513 pacientes, en India y en Dinamarca aproximadamente el 4 por 100.000 por año (4).

La carga estimada por NHO puede llegar a un 80% en trabajadores que realizan ocupaciones de alto riesgo (7).

La clasificación de la enfermedad ha sido por muchos años dividida en tres formas: aguda, subaguda y crónica (8). A partir del 2020, la Sociedad Americana de Tórax (ATS) y la Asociación Latinoamericana de Tórax (ALAT) clasifican la neumonitis de dos formas: La forma fibrótica que combina tanto la inflamación y la fibrosis o solamente fibrosis y la forma no fibrótica que es únicamente inflamatoria (5).

El diagnóstico de ambas formas puede confundirse con otros diagnósticos diferenciales lo que puede ocasionar un subregistro de esta patología. La neumonitis no fibrótica se confunde con patologías sobretodo de origen infeccioso y la forma fibrótica puede presentar cuadros similares a enfermedades pulmonares intersticiales. La neumonitis por hipersensibilidad representa aproximadamente el 20% de todas las neumopatías intersticiales (9).

A nivel internacional, la Organización Internacional del trabajo (OIT) considera en su lista de enfermedades profesionales publicada en el año 2010 a la NHO dentro del grupo de enfermedades respiratorias (10).

A nivel nacional, el Ministerio de Salud (MINSA) publica en el año 2008 la Norma Técnica de Salud, (NTS N°068-MINSA/DGSPV.1) que describe la Lista de Enfermedades Profesionales en seis grupos según el agente causal. La Neumonitis por Hipersensibilidad es clasificada dentro del grupo Nro. 4 que corresponde a las enfermedades profesionales causadas por inhalación de sustancias y agentes no comprendidos en otros aparatos (11).

Agentes causales

Han sido descritos alrededor de 200 antígenos causantes de neumonitis por hipersensibilidad (12). La geografía de cada país puede condicionar el origen orgánico (el más común) o inorgánico del antígeno.

El origen está relacionado generalmente a la exposición en el entorno laboral a bacterias (13), hongos (14), químicos de bajo peso molecular, metales (15) y proteínas de origen animal y vegetal.

Un estudio en Alemania registró 14 casos nuevos al año de NHO en aproximadamente 40 millones de trabajadores activos, siendo los agentes causantes más comunes el moho y hongos en un 45%, materiales de origen vegetal en un 15.6 %, plumas y pelaje animal también en un 15%, bacterias en un 10%, polvo orgánico en un 1.6%, isocianatos en un 0.5%. Otro estudio, en Francia registró un promedio de 29 nuevos casos por año de NHO en un promedio de 30.5 millones de trabajadores activos; entre los cuales, la mayoría se dedicaba a la agricultura. Se reportaron 30 nuevos casos de NHO de un total de 2.45 millones de trabajadores, en Finlandia, siendo los hongos los agentes causales más frecuentes (1).

Con el pasar del tiempo, la industrialización y el desarrollo tecnológico ha ocasionado que la NHO como el pulmón del granjero disminuya y surjan nuevos agentes desencadenantes de esta enfermedad. En los últimos años se ha evidenciado NHO en aquellas ocupaciones relacionadas con el uso de fluídos para trabajar metales (16,17). Por ejemplo, el *Mycobacterium immunogenum* ha sido detectado como agente causal de NHO en operarios de máquinas en contacto con metales (18). El *Mycobacterium Avium*, es otro agente causal de NHO, detectado en trabajadores expuestos a aerosoles provenientes de sustancias relacionadas al trabajo con metales (13).

Se describe una lista de las enfermedades y los agentes causales de acuerdo al tipo de NHO en la tabla Nro. 1.

Tabla 1.

Enfermedad	Origen	Antígeno
Pulmón del granjero.	Heno mohoso y granos.	Micropolyspora faeni. Sacchapolyspora rectivirgula. Actinomicetos termófilos.
Pulmón del criador de aves.	Plumas o deposiciones de aves.	Proteína aviar.
Pulmón del compost.	Compost.	Especies de Aspergillus.
Pulmón del lavador de quesos.	Queso enmohecido.	Aspergillus clavatus, Penicillium casei.
Pulmón del cultivador de champiñones.	Compost de champiñones.	Hypsizigu marmoreus.
Pulmón del cultivador de vid.	Uvas enmohecidas.	Botrytis cinerea.
Pulmón del cultivador de tabaco.	Plantas de tabaco.	Scopulariopsis brevicaulis.
Pulmón del recogedor de papas.	Moho en la papa.	Actinomicetos termófilos.
Pulmón del trabajador de café.	Granos de café.	Polvo del grano de café.

Pulmón del jacuzzi.	Moho alrededor de la tina.	Especies de Cladosporium, Mycobacterium avium.
Pulmón del humidificador.	Agua contaminada de los equipos de humidificación y aire acondicionado.	Aureobasidium, Candida Albicans, Actinomicetos termófilos.
Pulmón del bañista de sauna.	Agua contaminada.	Aureobasidium.
Pulmón del trabajador de cloacas.	Aguas residuales.	Cephalosporium.
Pulmón del manipulador de harina de pescado.	Polvo de la harina de pescado.	Proteínas, enzimas, endotoxinas y moho en el polvo de pescado.
Pulmón de los trabajadores químicos.	Irritantes inhalados, espuma de poliuretano.	Isocyanatos, trimellitic anhidra.
Pulmón del trabajador de la malta.	Moho de la malta.	Aspergillus clavatus, Aspergillus fumigatus.
Pulmón de la industria de embutidos.	Moho de embutidos.	Penicillium nalgiovense.
Pulmón del molinero.	Harina de trigo contaminada.	Sitophilus granarius.
Secoyosis.	Serrín de secoya.	Aureobasidium, Graphium.
Pulmón del trabajador de techo de paja.	Hojas secas.	Saccharomonospora viridis.
Pulmón del carpintero.	Polvos de cedro, pino, roble.	Alternaria, Bacillus subtilis.
Pulmón del trabajador con pulpa de madera.	Pulpa de roble y arce.	Especies de Penicillium.
Pulmón del ebanista.	Madera contaminada.	Rhizopus, mucor.
Pulmón del trabajador con detergente.	Enzimas de Bacillus subtilis.	Bacillus subtilis.
Pulmón del fumigador de viñas.	Sulfato de cobre.	Sulfato de cobre.
Estipatosis.	Polvo de esparto (en fabricación de yeso).	Aspergillus fumigatus, actinomicetos termófilos.
Bisinosis.	Polvo de algodón, lino.	Polvo de molienda.
Pulmón del trabajador de metales.	Fluidos para trabajar metales.	Mycobacterium, Actinobacter.

Pulmón del sericultor.	Larvas del gusano de seda.	Proteínas de la larva del gusano de seda.
Pulmón del botonero.	Concha del molusco.	Polvo de concha de molusco.
NHO del trabajador de laboratorio.	Orina de rata.	Proteína de orina rata.
Bagazosis.	Caña de azúcar.	Actinomicetos termófilos.
Pulmón de Miller's.	Grano empolvado.	Actinomicetos termófilos.
Alveolitis del instrumento de viento.	Instrumentos de viento contaminados.	Estafilococos, Streptococos, Moraxela.
Alveolitis del aire interior.	Casas contaminadas.	Actinomicetos, termofilos.
Alveolitis por fitasa.	Suelo contaminado con. Fitasa.	Fistasa (enzima proveniente del Aspergillus o Tricoderma).
Pulmón del panadero.	Enzima de Aspergillus en agentes de horneado.	Aspergillus fumigatus.
NH de verano.	Aire mohoso en verano.	Tricosporum cutaneum.
Pulmón del trabajador de estuco.	Estuco contaminado.	Actinomicetos termófilos.
Pulmón del trabajador con pimentón molido.	Polvo de pimentón.	Mucor.
Alveolitis por metacrilato.	Material dental, lacas, resinas.	Compuestos del acrilato (metil metacrilato).
Pulmón del removedor de pelo.	Sustancia refrigerante, dispositivos de depilación láser.	Hfc-134a.
Pulmón del pintor.	Poliéster en polvo.	Isocianurato triglicidilo.
Pulmón de los trabajadores de fertilizantes.	Desechos de plantas.	Streptomyces Albus.

En el año 2021, la revista CHEST sugiere los siguientes pasos de valoración ambiental del antígeno incitador (AI) en un individuo sospechoso de NH:

1. Valoración de la exposición a AI:

Analizar el contexto epidemiológico tomando en cuenta la frecuencia de la enfermedad, la región geográfica, el clima, la estación.

Diseñar un cuestionario con preguntas sobre la región y la cultura de la zona.

Redactar una historia clínica clara que contenga las características de asociación y la falta de refutabilidad.

El objetivo es que tanto la historia clínica y el cuestionario consideren preguntas que se adhieran a la situación epidemiológica del lugar, que incluya información como el tipo de clima o estaciones del año y las costumbres de la zona, que nos aproximen a la diversidad en el tipo de AI y la prevalencia de NH.

Durante la recopilación de la historia clínica de exposición se puede contar con la participación de familiares y cuidadores, si el caso lo permite. Para mitigar el sesgo de recuerdo se puede contar con la ayuda de la reconstrucción visual que incluya mapas virtuales, imágenes y dibujos de posibles fuentes de origen de antígenos. Puede contribuir a la indagación del antígeno, realizar una visita clínica independiente a profundizar sobre la historia clínica, ambiental, laboral.

Por lo tanto, se sugiere que el cuestionario de exposición debe contener al menos tres partes que son las encuestas de exposición, historia clínica e historia clínica ambiental. Dentro de ello, incorporar un cuestionario que incluya tipos puntuales de antígenos de acuerdo al entorno ocupacional puede sumar información sustancial sobre las exposiciones habituales del paciente incluso si el personal médico lo desconoce.

2. Identificar los tipos de AI y origen:

Toma en cuenta el lugar de trabajo que indague sobre las ocupaciones actuales y anteriores, además de indagar sobre el tipo y el grado de exposición.

También recopilar información sobre el área interna del hogar y alrededores. Así como, las actividades profesionales y antecedentes de viajes y/o migración y en general todo contacto con animales.

En aquellos casos vinculados al trabajo, requerir al paciente información sobre materiales y/o químicos o indagar sobre listas de seguridad.

3. Determinar la probabilidad de AI:

-Si es Identificable indica una relación causal y ausencia de refutabilidad o prueba contra el origen sospechoso del AI. La recomendación inmediata es la prevención y corrección.

-Si es Indeterminado la evidencia sugiere asociación. Por lo tanto, ejecutar un ensayo clínico no relacionado al entorno probable con el AI y la serología.

-Cuando es No identificado son las evaluaciones de exposición seriadas a tomar en cuenta. Un cultivo de esputo positivo a mycobacterias es el primer indicio de NH por este microorganismo sobretodo en aquellos casos anteriormente considerados indeterminados o no cuantificados.

Se recomienda indagar sobre el tipo de agente, sus fuentes de origen y localización en páginas virtuales del Instituto Nacional de Salud de Estados Unidos (NIH), de la Agencia de Protección Ambiental de los Estados Unidos (EPA), y la página de Hplung que es un repositorio web de posibles agentes causales de NH.

En caso de sospecha de la presencia de moho en interiores otro recurso web para el personal de salud y pacientes es la página del Centro para el Control y la prevención de enfermedades (CDC) en la sección de moho.

4. Evaluación de equipo:

- Evaluar la derivación a un centro especializado.

- Requerir de una interconsulta en medicina ocupacional orientada al lugar de trabajo, el avance de la enfermedad y la persistencia de una posible exposición indeterminada al AI ó varias fuentes del mismo. Luego precisar si es factible una evaluación ambiental de la zona.

El especialista de medicina ocupacional puede sugerir la participación de una persona responsable de la seguridad del lugar, quien puede ser un consultor certificado en calidad ambiental de interiores que labore o no para el centro de salud de referencia o para el empleador del paciente.

5. Realizar la evaluación del lugar con el fin de poner metas y objetivos a la evaluación de la exposición. Luego, analizar los resultados y limitaciones de la evaluación y proveer la probabilidad del AI en caso de una exposición indeterminada con el fin de proponer recomendaciones y medidas específicas a tomar.

Observar los alrededores del hogar como los edificios aledaños, sistemas mecánicos, electrodomésticos y mantenimiento. Además, la evaluación de un hogar incluye tres puntos, el primero corresponde a la parte externa de la casa como por ejemplo techos dañados, paredes, ventanas y base. El segundo punto corresponde a valorar el estado de la calefacción, el sistema de aire acondicionado, el enfriador de aire evaporativo y el humidificador. Por último, el

tercer punto se refiere a la evaluación del espacio interior como por ejemplo observar si se encuentra agua estancada u otros daños relacionados (19).

Factores de riesgo

Comúnmente, la NHO aparece en individuos entre los 50 y 60 años de edad. Afecta casi por igual tanto a hombres como mujeres. Sin embargo, en ciertos estudios se reporta que bajo un entorno ocupacional los varones son más frecuentemente afectados que las mujeres. Los antígenos que desencadenan la NH pueden encontrarse en entornos laborales, domésticos y recreacionales. Sin embargo, la quinta parte de los casos de NH son de origen ocupacional. Las actividades laborales en la agricultura, industria alimentaria, aquellos expuestos a flúidos relacionados al trabajo con metales, procesamiento de madera, construcción y textilería son los de mayor riesgo (20) .

La NHO causada por actividades laborales en contacto con aves ocupan cerca de un 30% (21); entre ellas, el pulmón de criadores de aves. Seguido por las actividades relacionadas con la agricultura que expone a los trabajadores al contacto con antígenos fúngicos y bacterianos producto de la vegetación en descomposición, fertilizantes y residuos orgánicos. Con la aparición de nuevas tecnologías, los cuadros de pulmón del granjero han ido disminuyendo. Por el contrario, aquellas actividades relacionadas con agua contaminada con aerosoles han ido incrementando los casos de NHO, debido a la exposición a antígenos como bacterias, mycobacterias y hongos. Tal es el caso como los operarios de humidificadores, aire acondicionado, planchas a vapor, etc (1).

Otras ocupaciones que también predisponen a esta enfermedad son las del área de la construcción y manufactura de plásticos y poliuretanos dado que están expuestas a isocianatos y sustancias de bajo peso molecular que son producto de pinturas, barnices y espumas en aerosol. Algunos estudios sugieren que aproximadamente, un 27 % de los trabajadores expuestos pueden desarrollar NHO (1).

Para indagar sobre el agente causal es importante ejecutar una historia clínica minuciosa que profundice sobre la ocupación, los pasatiempos, el lugar de residencia. A pesar de que sólo en la mitad de los casos se identifica al agente causal (22).

Varios estudios relacionan la exposición a antígenos orgánicos y el nivel de Inmunoglobulina G sérica específica contra determinados agentes (23) con la prevalencia de NHO.

Sin embargo, no queda claro por qué sólo ciertos trabajadores expuestos desarrollan la NHO. Se propone que la susceptibilidad genética ha sido asociada con la presencia de polimorfismos de las moléculas HLA-DR y DQ del complejo mayor de histocompatibilidad (MCH) tipo II , en el gen del FNT alfa, la subunidad PSMB8 que participa en la transformación de proteínas a péptidos para la presentación llevada a cabo por el complejo mayor de histocompatibilidad tipo I y por último la participación del antígeno relacionado con el gen TAP-I para el MCH tipo I. Estos polimorfismos pueden ser un factor protector contra el desarrollo de NH (24).

I.2. Clínica, clasificación, fisiopatología y diagnóstico de la neumonitis por hipersensibilidad ocupacional.

Manifestaciones clínicas

Tanto el tipo de antígeno, el tiempo de exposición al mismo y la predisposición genética del individuo determinaran la forma de presentación clínica.

La forma aguda y subaguda se manifiesta con tos seca, disnea y fiebre, suele ocurrir entre las 2 y 8 horas post exposición y puede simular un cuadro de resfrío.

Los síntomas pueden presentar un pico dentro las 24 horas y luego remiten. La reexposición puede empeorar los síntomas condicionando a desarrollar disnea

severa. La forma crónica o fibrótica es de aparición insidiosa en semanas o meses, los síntomas son progresivos como la disnea, tos, pérdida de peso. Al examen físico también se halla la presencia de crepitantes inspiratorios, cianosis, acropaquias, cor pulmonale. Los síntomas no suelen desaparecer a pesar de evitar la exposición al antígeno en la forma fibrótica. Sin embargo, en la forma no fibrótica el pronóstico se torna favorable con evitar la exposición al antígeno. En los adultos jóvenes y adultos mayores de 65 años que desarrollan esta enfermedad es más común encontrar el patrón fibrótico (25).

De acuerdo al tiempo de exposición a estos agentes la enfermedad puede presentarse de manera aguda, subaguda ó crónica (8). En el caso de una forma aguda el resultado será una inflamación linfocítica que puede llevar a la formación de granulomas en las vías aéreas, alveolos e intersticio debido a una reacción

alérgica no mediada por IgE. Tras 4 a 8 horas de exposición, la clínica se manifestará con tos, disnea, fiebre elevada con escalofríos, mialgia y malestar general. Si se continúa con la exposición en situaciones posteriores pueden añadirse la anorexia, la pérdida de peso y el aumento de la disnea. Ya en las formas crónicas la fibrosis pulmonar avanza de manera difusa e irreversible con empeoramiento de los síntomas iniciales.

El pronóstico puede empeorar cuando el trabajador es varón, de edad media, con capacidad vital forzada disminuida al inicio, antígeno disminuido, patrón similar a la neumonía intersticial en la tomografía que no presente linfocitosis en el lavado bronquioalveolar (BAL) (26).

Si se persiste con la exposición al antígeno la evolución de la enfermedad va desde un evento inflamatorio de inicio, seguido de cuadro mixto que presenta inflamación y fibrosis hasta una falla respiratoria (9).

Para el control de esta patología se recomienda correlacionar las manifestaciones clínicas con la función respiratoria, y de ser necesario la difusión de monóxido de carbono 2 a 4 veces al año. A ello se suman los resultados de las tomografías de control que es el gold standard para los controles radiológicos. Se debe prestar atención a la presencia de bronquiectasias y el aumento de un patrón tipo de neumonía intersticial. El registro de una disminución de la capacidad vital forzada (CVF) mayor al 10% o una difusión pulmonar de monóxido de carbono (DLCO) mayor de 15% indican progresión de la enfermedad (27).

De manera controversial, se ha observado que el fumar puede ser un efecto protector, debido a los niveles bajos de IgG encontrados frente a agentes orgánicos y el desarrollo de NH. Lo cual podría estar relacionado a la nicotina que

podría estar afectando el funcionamiento de los linfocitos y macrófagos y remarcando su efecto inmunosupresor. A pesar de ello, los fumadores que padecen de NHO puede presentar las formas severas de la enfermedad y aumentar el riesgo de muerte.

La historia natural de la NH en los individuos con NH no fibrótica que evitan exposición al antígeno es favorable al punto de remitir la enfermedad. Sin embargo, aquellos que presentan la forma fibrótica con patrón similar a una neumonía intersticial tienen bajos niveles de expectativa de vida (28).

Patofisiología

Aquellos antígenos que miden menos de 5µm de diámetro pueden llegar hasta los bronquiolos. La NHO es una forma de respuesta inmune retardada.

Por lo tanto, en la NHO se afecta la vía aérea distal, acompañada de un infiltrado intersticial y alveolar debido a la presencia de células inflamatorias y títulos altos de precipitinas y niveles de IgE sin alteración (25).

El mecanismo de patogénesis de la NHO comprende la reacción de hipersensibilidad tipo 3 (mediada por complejos inmunes) o la tipo 4 (mediada por linfocitos T).

Las características patológicas de la NHO muestran una infiltración celular mononuclear, granulomas celulares epitelioides pequeños menores a 150 µm de diámetro, neumonitis difusa y lesiones variables de fibrosis pulmonar. La presencia de precipitinas contra el agente causal puede ir de la mano o no de la aparición de NH. La respuesta de hipersensibilidad mediada por linfocitos T es la reacción inmune tipo 4, la cual es la más relevante en el desarrollo de la NH (19).

El mecanismo immune clave para el desarrollo de NHO es la respuesta TH1; en los estadíos tardíos es la respuesta TH2.

Las formas crónicas de la enfermedad presentan un aumento de las células T CD4+ y el ratio CD4+/CD8+.

Se observa la inflamación del tejido parenquimal en la forma aguda de la enfermedad debido a la respuesta de hipersensibilidad tipo 3 (29).

En el lavado broncoalveolar las células presentes en mayor cantidad son los linfocitos. Diferentes tipos de citoquinas y proteínas que promueven la inflamación aumentan en el BAL de la NH y de la fibrosis pulmonar idiopática (30). Sin embargo, en una exposición aguda se observa la presencia de neutrófilos. Cabe mencionar, en la NH, las células T reguladoras alteran su función.

No se precisa aún el por qué algunos pacientes evolucionan a cuadros de fibrosis o enfisema y otros no.

Características radiológicas

En la radiografía de tórax se observan lesiones no específicas de la enfermedad.

En aproximadamente un 20% de los casos, la radiografía no muestra alteraciones.

La tomografía de alta resolución TCAR es el gold standard para detectar daños en el intersticio, siendo más sensible que la radiografía (5). En la tomografía de la forma aguda se observa opacidades en vidrio esmerilado, imágenes nodulares pequeñas centrolobulares, imágenes de atrapamiento de gas en espiración, también pueden aparecer linfadenopatías mediastinales y quistes de pared delgada de 3 a 25 mm. En la forma crónica se observa el paréquima reticulado a

causa de la fibrosis. En un 20% de los casos, sobretodo en los casos del pulmón del granjero, se puede encontrar enfisema en no fumadores.

La tomografía de alta resolución es la prueba radiográfica por excelencia para el diagnóstico de NH. Lo ideal es tener desde el inicio de la sospecha una tomografía después de una inspiración profunda y luego otra después de una espiración prolongada (19).

En el patrón no fibrótico, comúnmente se presentan signos de lesiones parenquimales, principalmente en el intersticio que se presentan característicamente en la TCAR como opacidades de vidrio esmerilado y mosaico de atenuación, anormalidades con alteración de la vía aérea pequeña que muestran lóbulos centrilobulares pobremente definidos y atrapamiento aéreo. Sin embargo, estas características pueden observarse tanto en el patrón fibrótico y no fibrótico. Otro signo radiológico que tiene una especificidad del 93% para el diagnóstico de la forma fibrótica es el signo del patrón de tres densidades que describe áreas bien definidas con atenuación disminuida, normal e incrementada en la TCAR tomada en inspiración, antes conocido como el signo de la “cabeza de queso”(31). En el patrón fibrótico, se mezclan las opacidades ya descritas con las bronquiectasias por tracción y cambios en panal de abeja. En la mayoría de los casos no hay zona de presentación específica. Algunos estudios refieren que sólo 10% de la forma fibrótica tendrían distribución a nivel del lóbulo superior (32).

La relevancia de la diferenciación de la NH crónica y la sarcoidosis en fases avanzadas de fibrosis pulmonar idiopática ó una neumopatía intersticial habitual radica en que cada uno de estos trastornos tiene un manejo y pronóstico distinto.

El grado de reticulación y daño en forma de panal que arroja una TCAR ó el nivel de fibrosis observado en una radiografía de tórax pronostican la severidad en estas tres enfermedades (5).

La Guía ATS/JRS/ ALAT del 2020, considera los siguientes hallazgos radiológicos para el diagnóstico:

Tabla 2. Hallazgos en la TCAR en la NH no fibrótica:

Patrón de TCAR	NH típica	Compatible con NH	Indeterminada para NH
Descripción.	Patrón típico de NH sugiere NH. Requiere a) Al menos un TCAR anormal que muestre infiltración parenquimal y b) al menos una TCAR anormal que indica enfermedad de vía aérea pequeña, ambos con distribución difusa.	Patrones Compatibles con NH, son patrones no específicos que han sido descritos en NH.	N/A.
Hallazgos radiológicos significativos.	Alteraciones en la TCAR que sugieren infiltración parenquimal: -Opacidades en vidrio esmerilado. -Atenuación en mosaico. Alteraciones en la TCAR que señalan enfermedad de la vía aérea pequeña: -Nódulos centrolobulares pobremente definidos. -Atrapamiento de aire. Alteraciones en la	Alteraciones parenquimales: -Opacidades en vidrio esmerilado homogéneas y ténues. -Consolidación en la vía aérea. -Quistes pulmonares. Anormalidades de distribución del parenquima: -Craneocaudal: Difusa -Axial: Difusa	N/A.

	distribución del parenquima: -Craneocaudal: Difusa (con o sin compromiso basal) -Axial: Difuso.		
--	--	--	--

Tabla 3. Hallazgos en la TCAR en la NH fibrótica:

Patrón TCAR	NH Típico	Compatible con NH	Indeterminado por NH
Descripción.	Patrón típico de NH relativo a NH. a) TCAR con patrón típico de fibrosis en una de las distribuciones. b) Al menos una alteración que sugiera enfermedad de la vía aérea pequeña.	Patrón compatible con NH existe cuando el patrón en la TCAR y/o la distribución de la fibrosis pulmonar difiere del patrón típico pulmonar, además de encontrarse signos de enfermedad de la vía aérea pequeña.	Patrón indeterminado para NH existe cuando la NH no es ni sugestiva ni compatible con un patrón típico de NH.
Hallazgos radiológicos significativos.	Alteraciones de la TCAR con fibrosis pulmonar muestran opacidades lineales irregulares / reticulación amplia con distorsión pulmonar, bronquiectasias por tracción y panalización que puede estar presente pero no en gran cantidad. La distribución de la fibrosis es: -Indistintamente axial y craneocaudal ó	Otros patrones de fibrosis pulmonar: -Patrón de Neumonía Intersticial Usual: En panal de abeja de distribución basal y subpleural, con o sin bronquiectasias de tracción. -Grandes opacidades en vidrio esmerilado. Otras distribuciones de fibrosis pulmonar: -Axial: áreas peribroncovasculares subpleurales. -Craneocaudal: Zonas pulmonares superiores. Alteraciones en la	Patrón aislado (no muestra otros hallazgos sugestivos de NH: -Patrón Neumonía intersticial usual NIU (Guía diagnóstica 2018). -Probable NIU. -Patrón indeterminado NIU -Patrón de Neumonía intersticial no específica NINE. -Patrón tipo neumonía organizada. -TCAR muestra patrón indeterminado.

	-Sobretudo localizarse en la zona media ó -Sin compromiso de la zona inferior pulmonar. Anormalidades de la TCAR que indican enfermedad de la vía aérea pequeña: -Nódulos centrolobulares pobremente definidos y/u opacidades en vidrio esmerilado. -Atenuación en mosaico, patrón de tres densidades y/ó atrapamiento de aire (de distribución lobular).	TCAR que sugieren enfermedad de las vías respiratorias pequeñas: -Nódulos centrolobulillares pequeños pobremente definidos. -Patrón de tres densidades y/ó atrapamiento de aire.	
--	---	--	--

Características histopatológicas

La NH no fibrótica puede mostrar lesiones patológicas de neumonitis bronquiocentrica intersticial junto con granulomas pequeños no necrotizantes.

En la NH fibrótica las lesiones fibróticas centroacinares y subpleurales son características de NH fibrótica. Cuando se encuentran estas lesiones en tejidos menos fibrótico se requerirá la toma de más muestras. El registro de estos hallazgos indican un mal pronóstico de la enfermedad.

La Guía ATS/JRS/ ALAT del 2020, considera los siguientes hallazgos histopatológicos para el diagnóstico:

Características histopatológicas de NH

NH No fibrótica (NH celular)

Patrón histopatológico típico de la NH no fibrótica que al menos una zona de biopsia muestre las siguientes tres características:

1. Neumonía intersticial celular

- Bronquiolocentrica

- Patrón de Neumonía intersticial no específica (NINE) celular

- A predominio linfocítico

2. Bronquiolitis celular

- A predominio linfocítico (mayor cantidad de linfa que células plasmáticas) con predominio de agregados linfoides peribronquiales focales con centros germinales.

- +/- Patrón de neumonía organizada con cuerpos de Masson.

- +/- Macrófagos espumosos en espacios aéreos terminales.

3. Granulomas no necrotizantes mal formados.

- Acúmulos sueltos de células epitelioides y/ó células gigantes multinucleadas +- inclusiones intracitoplasmáticas.

- Ubicado en el intersticio peribronquial, espacios aéreos terminales y/ó neumonía organizada (cuerpos de Masson).

Y la ausencia de hallazgos en cualquier sitio de la biopsia que sugiera un diagnóstico alternativo.

- Mayor cantidad de células plasmáticas que linfa.
- Hiperplasia linfoide extensa.
- Granulomas sarcoideos de gran tamaño y bien formados y/ó granulomas necrotizantes.-Partículas aspiradas.

Probable NH

Cuando ambas de las siguientes características (La 1 y 2 de la primera parte) en al menos un sitio de biopsia:

1.Neumonía intersticial celular.

- Bronquiocéntrica (centrada en las vías respiratorias).
- Patrón de Neumonía intersticial no específica (NINE) celular.
- A predominio linfocítico.

2.Bronquiolitis celular.

- A predominio linfocítico (mayor cantidad de linfa que células plasmáticas) con predominio de agregados linfoides peribronquiales focales con centros germinales.
- +/- Patrón de neumonía organizada con cuerpos de Masson.
- +/-Macrófagos espumosos en espacios aéreos terminales.

Y la ausencia de hallazgos en cualquier sitio de la biopsia que sugiera un diagnóstico alternativo.

- Mayor cantidad de células plasmáticas que linfa.
- Hiperplasia linfoide extensa.
- Granulomas sarcoideos de gran tamaño y bien formados y/ó granulomas necrotizantes.
- Partículas aspiradas.

Indeterminado para NH

Al menos un sitio de biopsia que muestra uno de los siguientes:

- 1 ó 2 de la primera columna.
- Patrón de Neumonía intersticial no específica (NINE) celular.
- Patrón de neumonía organizada.
- Metaplasia peribronquial sin otras características que sugieran NH fibrótica.

Y la ausencia de hallazgos en cualquier sitio de la biopsia que sugiera un diagnóstico alternativo.

- Mayor cantidad de células plasmáticas que linfa.
- Hiperplasia linfoide extensa.
- Granulomas sarcoideos de gran tamaño y bien formados y/ó granulomas necrotizantes.
- Partículas aspiradas.

NH Fibrótica

Características histopatológicas típicas de la NH fibrótica; 1 ó 2 y 3 en al menos una zona de la biopsia:

1. Neumonía intersticial fibrótica crónica

- Distorsión de la arquitectura, focos de fibroblastos =-panalización subpleural.
- Patrón de Neumonía intersticial no específica (NINE) fibrótica.

2. Fibrosis centrada en las vías respiratorias.

- +-Metaplasia peribronquial.
- +-Fibrosis en puente.

3. Granuloma no necrotizante mal formado.

- +-Neumonía intersticial celular.

-+-Bronquiolitis celular.

-+-Patrón de Neumonía organizada.

Y la ausencia de hallazgos en cualquier sitio de la biopsia que sugiera un diagnóstico alternativo.

-Mayor cantidad de células plasmáticas que linfa.

- Hiperplasia linfóide extensa.

-Granulomas sarcoideos de gran tamaño y bien formados y/o granulomas necrotizantes.

-Partículas aspiradas.

Probable NH

Cuando ambas de las siguientes características (La 1 y 2 de la primera parte) están presentes en al menos un sitio de biopsia:

1. Neumonía intersticial fibrótica crónica

-Distorsión de la arquitectura, focos de fibroblastos =-panalización subpleural..

- Patrón de Neumonía intersticial no específica (NINE) fibrótica.

2. fibrosis centrada en las vías respiratorias.

-+-Metaplasia peribronquial.

-+-Fibrosis en puente.

+ - Neumonía intersticial celular.

+ - Patrón de neumonía organizada.

+ - Bronquiolitis celular.

Y la ausencia de características en cualquier sitio de la biopsia que sugieran un diagnóstico alternativo.

-Mayor cantidad de células plasmáticas que linfa.

- Hiperplasia linfoide extensa.
- Granulomas sarcoideos de gran tamaño y bien formados y/ó granulomas necrotizantes.
- Partículas aspiradas.

Indeterminado para NH

Cualquiera de estas características en al menos un sitio de la biopsia:

1. Neumonía intersticial fibrosante crónica.

- Distorsión de la arquitectura, focos de fibroblastos +-panalización.
- Patrón de Neumonía intersticial no específica (NINE) fibrótica.
- +/- Neumonía intersticial celular.
- +/-Patrón de neumonía organizada.
- +/-Bronquiolitis celular.

Y la ausencia de características en cualquier sitio de la biopsia que sugieran un diagnóstico alternativo.

- Mayor cantidad de células plasmáticas que linfa.
- Hiperplasia linfoide extensa.
- Granulomas sarcoideos de gran tamaño y bien formados y/ó granulomas necrotizantes.
- Partículas aspiradas.

Genética

La susceptibilidad genética del huésped es un factor relevante para la aparición de NH. Existen diferentes polimorfismos genéticos del complejo mayor de histocompatibilidad clase II (MHC II) relacionados con esta patología, (HDLA-

DR3,DR7,DQ3) por nombrar algunos, aquellos inhibidores de las proteínas transportadoras de las metaloproteínas, proteínas inhibidoras con el mismo fin. Tanto la fibrosis pulmonar idiopática y la neumonitis por hipersensibilidad han reportado el vínculo entre la baja supervivencia de un polimorfismo de la mucina (MUC5B) con genes que afectan la naturaleza de los telómeros. Las mutaciones en estos últimos provocan un acortamiento grave de los telómeros y se han descrito tanto en neumonitis de hipersensibilidad familiar como esporádica (33).

Respuesta inmune

La presentación clínica inflamatoria o no fibrótica muestra el hallazgo de granulomas con cuadros de bronquitis, bronquiolitis y neumonitis linfocítica. Dado que después de la exposición al antígeno la respuesta inmune resulta en la fagocitosis, los mecanismos de las vías de MHC I y II y la presentación de los linfocitos T y B, lo que resulta en una respuesta humoral mediada por Ac Ig G y celular por los linfocitos T ayudadores (Th1), promoviendo la liberación de citocinas como el IFN- γ . Si no se suspende la exposición al antígeno, o se superpone un segundo antígeno y provoca una respuesta inmune repetida se puede desencadenar la fase fibroproliferativa de la NH, es decir el tipo fibrótico, en el cual participan citocinas como TGF- β , IL-4, y la IL-13 que promueven la acumulación de fibroblastos, apoptosis y el aumento de proteínas extracelulares (34) .

Clasificación

En la actualidad, los criterios diagnósticos de NH, no están estandarizados ni validados universalmente, lo que no permite la precisión diagnóstica.

En 1989, Richerson y col. miembros de la Asociación Americana de Alergia, Asma e Inmunología (35) propusieron los primeros criterios diagnósticos para NH. Posteriormente, en 1997, Schuyler y Cormier plantearon 6 criterios mayores y 3 criterios menores, siendo requisito la presencia de 4 y 2 de ellos, respectivamente para confirmar la enfermedad.

Algunos criterios propuestos para el diagnóstico de neumonitis por hipersensibilidad:

Tabla 4.

Autor	Criterios mayores	Criterios menores
1989 Richerson et al.(36)	Historia clínica, examen físico y función pulmonar compatibles. Radiología concordante. Exposición identificada. Anticuerpos frente al antígeno.	
1997 Schuyler y col.	Clínica compatible. Evidencia de exposición mediante historia o detección de anticuerpos en LBA y/o suero. Radiología compatible. Linfocitosis en LBA. Prueba de provocación positiva. Biopsia compatible.	Crepitantes bibasales. Hipoxemia en reposo o durante el ejercicio. Disminución de la DLCO.
1997 Cormier y col.(37)	Exposición al antígeno Crepitantes inspiratorios Disnea LBA de predominio linfocítico. Infiltrado en la radiografía o CTAR.	Fiebre recurrente. Disminución de la DLCO. Anticuerpos frente al antígeno. Biopsia pulmonar compatible. Mejoría tras evitación.
1986 Terho y col.(38)	Exposición al antígeno por historia, anticuerpos o identificación microbiológica. Clínica compatible. Radiología compatible.	Disminución de la DLCO. Crepitantes bibasales. Hipoxemia en reposo o al esfuerzo. Alteración ventilatoria restrictiva.

		Biopsia pulmonar compatible. Test de broncoprovocación positiva.
--	--	---

La Academia Americana de Alergia, Asma e Inmunología propuso criterios para el diagnóstico (35) adaptada por Schuyler y Cormier:

Criterios Mayores

1. Historia de síntomas compatible con NH que aparece o empeora poco después de la exposición al antígeno.
2. Confirmación de la exposición al agente por la historia, investigación del ambiente, prueba de precipitinas y/o LBA.
3. Cambios compatibles en la TCAR.
4. LBA con linfocitosis.
5. Cambios histológicos compatibles.
6. Prueba de provocación positiva.

Criterios menores

1. Crepitantes basales.
2. Disminución DLCO.
3. Hipoxemia arterial en reposo o con el ejercicio.

En otro estudio, Lacasse y col. propusieron ciertos criterios clínicos y de laboratorio después de precisar un valor predictivo positivo (VPP). El VPP viene a ser del 98% si se encuentran 6 de los criterios.

Tabla 5.

Autor	Criterios
	Valor predictivo positivo
2009 Lacasse y col.(39)	Exposición a agente causal identificado. Episodios recurrentes de síntomas. Desarrollo de síntomas 4-8 horas después de la exposición. Pérdida de peso. Crepitantes. Precipitinas en el suero.

La NH se clasificaba como aguda, subaguda y crónica basada en la duración de los síntomas. Sin embargo, esta clasificación mostraba fallas cuando se encontraban formas superpuestas entre ellas, mezclando la forma subaguda con la forma aguda y la crónica, lo cual hacía difícil precisar el pronóstico. Por lo que, recientemente dos guías han clasificado a la NH en dos grupos. La NH no fibrótica y NH fibrótica que presenta en sus inicios desde característicamente sólo inflamación y posteriormente la mezcla de inflamación con fibrosis con diferentes niveles de extensión.

Diagnóstico

La presentación clínica y la historia ocupacional de un trabajador son información clave para el diagnóstico y sospechar de una enfermedad de origen ocupacional.

Tanto la NH de origen ocupacional y ambiental tienen síntomas similares, lo que diferenciará uno de otro es el tiempo de duración de los síntomas. La forma aguda de la NH presenta los síntomas clásicos y se le añaden síntomas generales como fiebre y malestar. Comúnmente en la forma crónica el trabajador ha perdido peso.

En la forma aguda, los síntomas que se presentan debido a la presencia de un antígeno en el entorno laboral pueden aparecer al final de una jornada laboral que mejoran cuando termina un día libre. A diferencia de la forma crónica en donde la mejoría de los síntomas no necesariamente estarán vinculados a días de descanso (1,40).

La Sociedad Americana de Tórax (ATS), la Sociedad Respiratoria Japonesa (JRS), and la Asociación Latinoamericana del tórax (ALAT) publicaron una guía para el diagnóstico de NH en adultos (5). Tanto CHEST (19) y la guía de la ATS/JRS/ALAT proponen preguntas de diagnóstico análogas con el fin de orientar el diagnóstico de NH. Ambas guías presentan variaciones en conceptos y organización de la TCAR y el detalle de los patrones hispatológicos pero a pesar de ello, los objetivos diagnósticos de ambos documentos tienen coincidencias.

La guía CHEST propone preguntas de diagnóstico importantes que no consigna la guía ATS/JRS/ALAT lo cual le suma evidencia. Por lo tanto, la mayor diferencia entre ambas puede recaer en el alcance de la revisión de la evidencia y el acuerdo de expertos es que la guía de este análisis pone énfasis en el razonamiento probabilístico para efectos de diagnóstico gradual. CHEST propone esclarecer la probabilidad del antígeno incitador respecto a sólo dicotomizar la exposición en “sí” ó “no”. También presenta el uso de un cuestionario que facilite la identificación de la exposición y la probabilidad que antecede a la prueba, sugiere cuándo ejecutar pruebas de anticuerpos específicos de antígeno sérico, pruebas de provocación por inhalación y precisar la confianza diagnóstica de NH. El momento de realizar el análisis de líquido LBA es otra diferencia entre ellas.

CHEST no recomienda LBA con recuento de linfocitos en todos los individuos, haciendo hincapié en quienes tienen un historial de exposición claro y relacionado con la clínica y un patrón de TCAR específico de NH. Si la prevalencia es mayor, porque puede tratarse de NH no fibrótica, los hallazgos pueden bastar para ser predictivos de NH histopatológica como para no requerir el LBA o de una biopsia de tejido pulmonar. El LBA será analizado cuando existe una razón adicional a la estimación previa a la realización de la prueba y/o si la probabilidad antes de la prueba de NH está en la mitad, es decir, por sobre el umbral de la prueba y por debajo del umbral de manejo.

Criterios diagnósticos

La academia Europea de Alergia e Inmunología Clínica, en el 2016, propuso la clasificación de NH en aguda, subaguda y crónica (41).

Criterios diagnósticos considerados en la clasificación inicial. En el diagnóstico de NH aguda y subaguda:

- La exposición de un antígeno altamente dañino que se halla en el entorno laboral.
- Recurrencia de síntomas en un tiempo de 4 a 8 horas en promedio después de la exposición en el lugar de trabajo.
- Presencia de crepitantes inspiratorios en el examen físico.
- Patrón tomográfico con NH aguda y/o subaguda.
- Niveles elevados de IgG específicos a un agente de origen ocupacional.

Cuando alguno de los criterios anteriores no se cumple, uno de los que siguen a continuación puede sustituirlo:

- Linfocitosis en el lavado bronquioalveolar.
- Biopsia pulmonar compatible con NH aguda y/o subaguda.
- Retos inhalatorios positivos en laboratorio o retos en el lugar de trabajo positivos o mejoría después de evitar la exposición ocupacional posible.

La Neumonitis por Hipersensibilidad crónica puede darse si se cumplen 4 ó más de los siguientes criterios:

- Exposición a un antígeno de origen laboral altamente nocivo.
- Niveles elevados de IgG específicos a un agente de origen laboral o la presencia de linfocitosis en el lavado bronquioalveolar.
- La capacidad de difusión (DLCO) baja y/o hipoxemia en reposo ó con el ejercicio.
- Patrón tomográfico compatible con NH crónica.
- Biopsia pulmonar compatible con NH crónica.
- Retos inhalatorios positivos en laboratorio o retos en el lugar de trabajo positivos o mejoría después de suspender la exposición ocupacional probable.

La historia clínica ocupacional.

Identificar la NH puede ser un desafío sabiendo que la presentación clínica y las imágenes pueden simular otra enfermedad pulmonar intersticial. Cuando se trata de una enfermedad pulmonar del intersticio se debe tener en cuenta como diagnóstico diferencial la Neumonitis por Hipersensibilidad. Cuando la historia clínica detecta exposición a algún agente y la prueba de imagen revela patrones radiológicos evidentes puede inducir al diagnóstico aún sin la confirmación

serológica o histopatológica. A pesar de ello, cuando existe el antecedente de una elevada exposición del paciente con el patrón de una neumonía usual intersticial se debe hacer el diagnóstico diferencial con la fibrosis idiopática pulmonar y la NH (12) .

La historia de exposición y laboral debe ser reconocida como ayuda diagnóstica en pacientes recientemente diagnosticados con enfermedad pulmonar intersticial. Se establece que la NH con agente de exposición no identificado está asociado con un mal pronóstico de la enfermedad. Y vale precisar que en cerca de la mitad de los casos, los agentes de exposición que causan la NH no logran ser identificados (42).

Por lo tanto, se debe tomar en cuenta los pasos que contribuyan a identificar el agente de exposición:

1. Recolectar información a través de la historia del entorno que puede ejecutarse con la ayuda de cuestionarios ambientales y ocupacionales. Lo que acercará a la identificación del agente potencial cuando se revisa la historia clínica. Se han planteado diferentes cuestionarios para las enfermedades intersticiales pulmonares aunque casi todos sólo ofrecen una lista limitada de los agentes de exposición más frecuentes que carecen de validación. El cuestionario basado en la evidencia propuesto por Petnak es el más fácil de comprender y dirigido a NH. El cual se debe adaptar a la región y hábitos laborales para aumentar su eficiencia.
2. Contar con la participación de higienistas que contribuyan con su conocimiento en inspeccionar sistemas de edificios, recolección de muestras que ayude a precisar un agente potencial.

3. Educar a los trabajadores respecto a la repercusión de una exposición circundante en el entorno laboral altamente perjudicial. Los síntomas como fiebre y malestar no sólo relacionarlo con una infección respiratoria aguda, si no que incluya a la NH como diagnóstico alterno y sugiera una evaluación médica oportuna.

La medición de la Inmunoglobulina G específica sérica contra el antígeno es de ayuda diagnóstica en los casos con enfermedad pulmonar intersticial (EPI) que puede identificar NH con un 83% de sensibilidad y 68% de especificidad. Se ha detectado 10 veces aumentado el nivel de Ig G específica en suero en pacientes con sospecha de NH, según Samson et al.

Existen panels para NH propuestos por varios laboratorios que comúnmente incluyen a la IgG sérica específica, mientras que hay centros especializados que recolectan antígenos del entorno del paciente que arrojan resultados más precisos pero que todavía carecen de validación.

Cabe recalcar que la detección de anticuerpos positivos circulantes no precisan causalidad (43).

Para evitar resultados falsos positivos, los niveles de IgG sérica específica deben de ser cuidadosamente interpretados, sobretodo en aquellos casos que presentan la clínica y el resultado de imágenes altamente sospechosos. Puesto que en la mayoría de los casos hay marcadores de exposición presentes en individuos asintomáticos que presenta niveles parecidos de respuesta humoral.

Pruebas de inhalación de antígenos.

Primero se inhala una solución nebulizada que contenga el antígeno probable y luego se hace una evaluación conjunta de la clínica, las imágenes radiológicas, los resultados de laboratorio y las pruebas de función pulmonar.

Esta respuesta debe ser cuantificada luego de las 8 a 12 horas de la provocación.

Se debe describir los síntomas respiratorios, la aparición de signos clínicos y de inflamación en las pruebas de laboratorio (fiebre, proteína C reactiva, y leucocitosis) y la afectación de la función pulmonar y la oxigenación sanguínea.

Este procedimiento muestra una sensibilidad del 73% y una especificidad del 84%, a pesar de que carece de validación (44). En la actualidad, no se recomienda esta prueba debido al riesgo elevado de una reacción severa durante su realización. Podría sugerirse su utilización sólo en centros especializados cuando otras investigaciones no han sido contributorias (4).

Este tipo de pruebas para identificar un agente sospechoso puede realizarse en un laboratorio o en el lugar de trabajo. Sin embargo, los protocolos de seguridad deben ser respetados como cuando se realizan las pruebas de provocación por inhalación (PPI) en el asma ocupacional (45). En el caso, de las PPI deben ser realizados sólo en centros especializados.

Existen barreras que impiden la realización de rutina de PPI y la investigación de NHO que son tales con facilidades inexistentes, la falta de antígenos preparados estandarizados y la ausencia de criterios de validación que precisen una respuesta positiva. Los pacientes con sospecha de NHO pueden ser considerados candidatos para la PPI. Sobre todo cuando otras pruebas no han sido de ayuda para precisar el

diagnóstico de NH o en la identificación de un antígeno que no previamente no ha sido relacionado a la NHO.

Sólo escasos estudios han valorado la significancia diagnóstica de la PPI en la NH (44). Casi siempre, la realización de una PPI con un agente ocupacional específico en el laboratorio confirma el diagnóstico, cuando la respuesta es asertiva pero lo mismo no suele suceder cuando se realiza una PPI en el lugar de trabajo dadas las condiciones del entorno laboral que limitan el diagnóstico de NHO.

Antes de ejecutar una PPI, el trabajador debe encontrarse informado. Se requerirá el consentimiento del paciente que incluya un formulario que describa con detalle el procedimiento, y registrará las firmas tanto del paciente y del médico responsable. La prueba de “evitación de antígenos” puede ser una alternativa a la PPI que ayude a precisar al diagnóstico de NHO.

Se realizó un estudio por parte de Tsutsui y col. que describe la variación de los niveles fisiológicos y biomarcadores poco después de realizada la prueba de evitación de antígenos durante dos semanas en 196 individuos con el diagnóstico de NH crónica (con exposición a antígenos de aves) y un grupo control de 43 personas que presentaban otros tipos de EPI.

Para ello, el análisis ROC (característica operativa del receptor) estableció el punto de corte para cada parámetro y se consideró la positividad de dos ó más de estos criterios: a) El aumento mayor al 3% de la CVF (capacidad vital forzada). b) KL-6 disminuído más del 13% en el nivel sérico de Krebs y c) la caída en más del 3% del recuento de glóbulos blancos arrojó una sensibilidad del 51% y una especificidad del 81%.

Muestras y pruebas de laboratorio

Recolectar muestras del ambiente laboral son de ayuda para indentificar al antígeno o después de que se conoce la fuente de uno. Los test miden los anticuerpos de Ig G antígeno específicos (46) que ayudaran al diagnóstico de NHO. Los títulos elevados a estos anticuerpos, en asociación con la clínica y las imágenes de tomografía contribuirán al diagnóstico de NH. Sin embargo, el hallazgo de estos anticuerpos no confirma la enfermedad y su ausencia tampoco la descarta (47).

La presencia de precipitinas es un factor predictor para NH con un odds ratio de 5.3 (IC:95%=2.7 a 10). Se utilizan diferentes métodos cualitativos y cuantitativos para la identificación de anticuerpos de IgG específico que arrojan resultados variables entre uno y otro método.

Broncoscopía

Lavado bronquioalveolar

El lavado bronquialveolar es de gran ayuda diagnóstica de NH aguda y subaguda. Característicamente muestra linfocitosis marcada a predominio de la células T CD8+ (ratio CD4+/CD8+ disminuido). La NH fibrótica puede presentar niveles normales o elevados de linfocitos. Por lo tanto, los niveles altos de CD8+ no descartan de diagnóstico de NH (28).

La ausencia de linfocitosis en el BAL aleja el diagnóstico de NH.

En la actualidad, se reconoce que una elevada linfocitosis alveolar en el LBA aumenta la posibilidad de NH. Un recuento mayor al 30% de linfocitos en el LBA en un paciente con enfermedad intersticial pulmonar aumenta el riesgo de NH, para lo cual ya no sería necesaria la biopsia.

Pruebas de función pulmonar

Las pruebas de función pulmonar son de ayuda para el monitoreo de la enfermedad. Sin embargo, no ayuda a diferenciar la NH de otras patologías con patrón intersticial. Estas pruebas ayudan para valorar la severidad, seguimiento de la progresión de la enfermedad y el pronóstico. El patrón característico es el restrictivo; es decir, la capacidad vital forzada está disminuida, conjuntamente con la disminución de la capacidad de difusión del monóxido de carbono (Dlco) lo que se manifiesta en hipoxemia con la actividad y nos indica que el intersticio está comprometido. La disminución de la CVF y la DLCO sugieren la progresión de la fibrosis pulmonar. Algunos estudios refieren que el atrapamiento de aire se manifiesta con el aumento del volumen residual, asimismo con el aumento de la gradiente del volumen residual (VR) y la capacidad pulmonar total (VR/CPT). DLCO es el parámetro que se altera más frecuentemente; a su vez, llega a estar en rangos normales en alrededor del 22% de individuos. Con menos frecuencia puede hallarse un patrón obstructivo o mixto que se evidencia en la disminución del ratio VEF1/CVF lo que puede manifestarse clínicamente con enfisema y bronquiolitis (48). Por ejemplo, se han realizado estudios como la prueba de los seis minutos de caminata, que considera tanto la tolerancia al ejercicio, el grado de alteración vascular pulmonar, el desempeño del intercambio gaseoso y la movilidad del paciente que en su conjunto ayudan con el seguimiento de la enfermedad y el pronóstico. A pesar de que no se precisa aún el patrón característico de la NH, el acortamiento de la distancia de las caminatas y el aumento de los niveles de desaturación de oxígeno indican enfermedad severa y pobre pronóstico. La disminución en la caminata de los seis minutos está

relacionada con el DLCO y los niveles elevados de desaturación se asocian con niveles bajos de la capacidad vital (CV).

Otro estudio halló que en pacientes con diagnóstico de NH, la tolerancia a largas caminatas es un indicativo de buena respuesta al tratamiento.

Características radiológicas

La tomografía de alta resolución permite evaluar el patrón y la forma de alteración del tejido pulmonar en cada una de estas tres patologías.

Tabla 6.

	NH crónica	Sarcoidosis	FPI
Características TCAR	Áreas lobulares de atenuación disminuida. Nódulos pequeños centrolobulillares.	Áreas irregulares de reticulación. Bronquiectasias por tracción. Distorsión arquitectónica. Quistes en forma de panal. Ampollas y enfisema paracicatricial en zonas superior y media. Bases intactas.	Presencia de panal con predominio en zona inferior. Ausencia de pequeños lóbulos centrolobulillares.

Biopsia pulmonar

Frecuentemente, se piensa que la realización de una biopsia es innecesaria y que el diagnóstico se limita a asociar los antecedentes epidemiológicos, las manifestaciones clínicas, y los resultados de imágenes.

Sin embargo, en algunos casos la biopsia sería relevante. Entre las técnicas para realizar una biopsia de pulmón está la biopsia transbronquial con forceps, la crio-

biopsia transbronquial, o la biopsia pulmonar quirúrgica. Para determinar qué técnica se utilizará se toma en cuenta el tipo de NH, las comorbilidades, el grado de funcionalidad del paciente, los riesgos asociados al procedimiento propiamente como lo es una crisis aguda, el sangrado, el neumotórax y la experiencia del profesional.

Las guías de la ATS, JRS y ALAT recomiendan la técnica biopsia transbronquial con forceps en casos de NH no fibrótica y en los casos de NH fibrótica la criobiopsia transbronquial TBLC o la biopsia pulmonar quirúrgica son las más indicadas.

La técnica de TBLC tiene un alto nivel de detección diagnóstica (82%) pero se ha detectado un incremento del riesgo de sangrado y neumotórax. La biopsia pulmonar quirúrgica es el mejor método para procesar una muestra.

Los diferentes patrones radiológicos de la NH representan las formas histopatológicas descritas hasta el momento.

La morfología de la forma no fibrótica muestra alteraciones tanto en el intersticio y las vías aéreas pequeñas, sobretudo en la zona central del lóbulo pulmonar secundario. Típicamente, se observa inflamación con infiltrado linfocítico simulando una neumonía intersticial celular no específica acorde con una bronquiolitis celular, neumonía focal y granulomas pobremente definidos.

Se observa, además células gigantes dispersas multinucleadas en diferentes zonas del parénquima, preferentemente en el intersticio peribronquial. Se suman otras alteraciones como la presencia de inclusiones citoplasmáticas tales como los cuerpos de Schaumann, hendiduras de colesterol y cuerpos asteroides.

En cuanto a la NH fibrótica, las lesiones muestran también de fondo una neumonía intersticial y bronquiolitis con la superposición de fibrosis. Tanto las zonas de inflamación y fibrosis tienen una distribución central a nivel de los bronquiolos conjuntamente con granulomas y células multinucleadas gigantes, lo que lo diferencia de otras enfermedades intersticiales pulmonares (49).

Otros exámenes

Pueden ser considerados otros exámenes cuando se requiere evidenciar otras fuentes de origen de EPI. El antecedente de una exposición que indique el origen de la enfermedad puede deberse a la presencia de precipitinas (anticuerpos específicos contra el probable antígeno). A pesar de ello, el encontrar precipitinas circulantes no aumenta la sensibilidad o especificidad para un diagnóstico certero de NHO.

En tal caso, la participación de higienistas ambientales será requerida en el entorno laboral para investigar sobre el posible agente desencadenante.

No se detecta eosinofilia y la realización de pruebas dérmicas no es contributorio.

Los test serológicos y cultivos son de utilidad para identificar enfermedades como la psitacosis y otros procesos neumónicos. El incremento de eosinófilos puede indicar cuadros de neumonías crónicas eosinofílicas. La sarcoidosis por su parte es un trastorno que se acompaña de linfadenopatía hiliar y paratraqueal (50,51).

Diferencias de la NHO con el asma relacionado al trabajo:

Tabla 7.

	NH	Asma
Tipo de patrón	Restrictivo	Obstructivo
Área afectada	Vía aérea pequeña	Vía aérea grande (bronquios)
Tipo de hipersensibilidad	III y IV	I

Diagnóstico Diferencial

Lista de enfermedades a tomar en cuenta como diagnóstico diferencial.

Forma aguda

Traqueobronquitis aguda, bronquiolitis o neumonía.

Exposición aguda a endotoxina.

Síndrome tóxico por polvo orgánico.

Aspergilosis alérgica broncopulmonar.

Síndrome de disfunción reactiva de las vías aéreas.

Embolismo pulmonar/Infarto.

Neumonitis por aspiración.

Bronquiolitis obliterante con neumonía organizada.

Daño difuso alveolar.

Forma subaguda

Neumonía recurrente.

Aspergilosis alérgica broncopulmonar.

Enfermedad pulmonar granulomatosa.

Infección por mycobacteria u hongos.

Beriliosis.

Silicosis.

Talcosis.

Histiocitosis de las células Langerhan's.

Síndrome de churg-Strauss.

Granulomatosis de Wegener's.

Sarcoidosis.

Forma crónica

Fibrosis idiopática pulmonar.

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica con fibrosis pulmonar.

Bronquiectasias.

Enfermedad pulmonar por el complejo Mycobacterium avium.

Enfermedades ocupacionales que pueden ser confundidas como no ocupacionales

(52):

Tabla 8.

Enfermedad no ocupacional	Enfermedad ocupacional
Asma.	Asma ocupacional inducido por sensibilizadores.
	Asma inducido por irritantes/ Síndrome de disfunción reactiva de las vías aéreas.
	Asma relacionada al trabajo.
EPOC (Enfermedad pulmonar obstructiva crónica).	EPOC ocupacional.
	Bronquitis irritante (crónica).
Neumonía.	Neumonitis por hipersensibilidad
	Neumonitis química aguda
Fibrosis pulmonar idiopática.	Asbestosis
	Neumoconiosis de trabajadores del

	carbón.
	Neumoconiosis de trabajadores con uranio.
	Enfermedad con metales pesados.
	Neumonitis por hipersensibilidad crónica.
Sarcoidosis.	Enfermedad crónica del berilio.
	Neumonitis por hipersensibilidad crónica.
	Granulomatosis pulmonar inducida por aluminio.

Pronóstico de la enfermedad

El desarrollo de la enfermedad puede estar determinado por diferentes factores tales como el lugar de procedencia, la exposición al antígeno, cronicidad de la enfermedad, ser fumador o no, enfermedades asociadas, la genética y otros datos clínicos.

Se ha reportado que a mayor edad mayor mortalidad. El estudio de Fernández Pérez y col. una mortalidad significativa en personas mayores de 65 años. Este mismo estudio revela una baja sobrevida en varones, respecto a las mujeres que paradójicamente presentaron una elevada prevalencia de NH (4).

Sin embargo, en otros estudios el índice de mortalidad fue la misma para ambos sexos (53). Un estudio retrospectivo de cohorte sugiere el índice EPI-GAF (Enfermedad pulmonar intersticial – género, edad y fisiología) como un asertivo predictor de mortalidad en la NH fibrótica (54). Se ha reportado también que el fumar puede disminuir la incidencia de esta enfermedad; a pesar, de su conocido efecto dañado en el tejido pulmonar en enfermedades como la sarcoidosis y la neumonitis por hipersensibilidad. Es decir, según la literatura la forma aguda de NH es infrecuente en fumadores pero estos mismos son proclives a desarrollar la

forma fibrótica de esta enfermedad. Por lo tanto, el fumar se asocia al empeoramiento de la sobrevida en quienes presentan NH (55).

Para el desarrollo de la NH es necesario la exposición a un antígeno, lo cual significa que evitarlo es lo fundamental para tratar esta enfermedad. Se hace difícil evitar exposiciones posteriores a determinado antígeno cuando sólo es identificado en la mitad de los casos. Hay una amplia información que en algunos casos puede discrepar sobre la repercusión de la exposición al antígeno sobre el desarrollo de esta enfermedad. Estudios demuestran que evitar la exposición reiterada al antígeno detiene el desarrollo de fibrosis en aquellos pacientes con NH no fibrótica y prolonga la expectativa de vida en tanto la forma NH no fibrótica y fibrótica.

Algunos pacientes con NH fibrótica se verán afectados con una fibrosis pulmonar progresiva a pesar de evitar por completo la exposición al antígeno (56).

La tomografía de alta resolución es la prueba de ayuda diagnóstica ideal para la diferenciación entre la NH no fibrótica y la forma fibrótica.

La mortalidad aumenta cuando se encuentra el patrón fibrótico en los estudios radiológicos e histopatológicos. Según Salisbury y col., los pacientes con NH que evidenciaron un patrón de panal de abeja en la tomografía de alta resolución tuvieron una tasa de supervivencia parecida a la de los pacientes con fibrosis pulmonar idiopática (FIP) (28). La tasa de mortalidad es más alta en pacientes con NH con fibrosis y que a su vez muestran el patrón en panal de abeja (57).

Se muestran resultados similares respecto al pronóstico cuando el patrón de neumonía usual intersticial (NUI) es hallado en muestras de biopsia pulmonar.

Por otra parte, el aumento de la sobrevida está relacionado con patrones que muestran opacificación en vidrio esmerilado, mosaico de atenuación y atrapamiento de aire observado en la tomografía de alta resolución (58).

La progresión de esta enfermedad está relacionada con marcadores como la KL-6, YKL-40 y CCL17 o marcadores de autoinmunidad como ANA (anticuerpos antinucleares) positivo y tiroiditis autoinmune (59). En las enfermedades intersticiales pulmonares con base inflamatoria la KL-6 está elevada; lo cual se debe a la liberación desencadenada por la regeneración de los neumocitos tipo II en el pulmón dañado. KL-6 puede ser un marcador de ayuda pronóstica por su capacidad para diferenciar la NH fibrótica de la fibrosis pulmonar idiopática, tomando en cuenta que tanto la NH no fibrótica y la forma fibrótica pueden llegar a presentar inflamación y fibrosis (47).

Es necesario validar estos biomarcadores en otras poblaciones además de la asiática. Se ha detectado una baja respuesta al tratamiento con inmunosupresores debido a la presencia de telómeros acortados y linfocitosis en el LBA en niveles bajos (60).

La hipertensión pulmonar puede ser una complicación producto de la NH fibrótica que puede ser desarrollada en la mitad de los casos lo que resulta en una baja sobrevida y aumento de la severidad de esta enfermedad.

Presentar un nivel bajo de CVF y de %DLCO eleva la tasa de mortalidad en los pacientes con NH. La mortalidad es similar tanto en los pacientes que desarrollan una fibrosis pulmonar progresiva que simula el comportamiento de una fibrosis pulmonar idiopática (61).

Si bien existen diferentes factores pronósticos para la NH, la trascendencia del mismo en la salud de los pacientes es indeterminada. El manejo de cada paciente debe ser individualizado conforme a los hallazgos de las comorbilidades cuyo resultado mejorará el pronóstico y la calidad de vida de estos pacientes.

Por ejemplo, un estudio clasificó tres grupos de pacientes con distintas comorbilidades con diferentes formas de NH y encontró que el grupo con las enfermedades cardiovasculares asociadas tenía una mayor mortalidad y aumento de hospitalizaciones por causas respiratorias (62).

I.3. Vigilancia de la salud de los trabajadores, prevención y tratamiento de la neumonitis por hipersensibilidad ocupacional

La vigilancia de la salud de los trabajadores propensos a desarrollar la NHO está dirigida a aquellos que estén expuestos a la inhalación de polvo orgánico de diferentes proteínas de origen animal y vegetal. Asimismo, existen diferentes actividades laborales que involucran la exposición a sustancias inorgánicas como es el caso de los isocianatos. Lo que conlleva al desarrollo de esta patología en sus distintas formas de presentación.

Ejemplos de los cinco tipos de agentes que pueden causar NHO debido a su exposición en actividades laborales, son:

1. Proteínas séricas y excrementos: desechos de aves, proteínas de la orina de ratas, abonos para setas (*Termoactinomyces*, bacterias y protozoos).

2. Paja y cereales: caña de azúcar, serrín, corcho y heno, cebada y malta con moho, trigo y otros cereales, polvo de grano de café, techos de paja (la mayoría contaminados por hongos).
3. Maderas: polvo y pulpa de madera con moho (Especies *Penicillium*, *Mucor*, *Rizhopus*, *Alternaria*), corteza de arce contaminada.
4. Alimentos y pieles: mohos de queso, harina de pescado, polvo de las pieles de astracán y zorro.
5. Enzimas industriales, sistemas de aire acondicionado e isocianatos : detergentes enzimáticos (*Bacillus subtilis*), polvo de pimentón (*Mucor*), aerosoles de agua contaminada (hongos), partículas de acondicionadores y humidificadores (*Actinomyces*), espuma, adhesivos y pinturas (isocianatos), sulfato de cobre.

En el caso de los isocianatos son partículas de bajo peso molecular que pueden encontrarse como mono, di o poliisocianatos. Los componentes metileno difenil diisocianato y el tolueno diisocianato abarcan el 95% de los diisocianatos utilizados para la producción de polímeros poliuretanos que son requeridos para la fabricación de adhesivos, espumas aislantes, componentes de pintura. Por lo tanto, aquellas personas con antecedentes de exposición a compuestos de poliuretanos obtenidos a partir de disocianatos y que presentan cuadros respiratorios deben ser evaluados para descartar NH cuando se alejan otros diagnósticos (63).

Como parte de la vigilancia de esta enfermedad se debe reconocer los efectos sobre la salud: Resaltando que la forma aguda se manifiesta poco después de la exposición y puede manifestarse con tos seca, disnea, fiebre, escalofríos, con crepitantes basales presentes o no. A su vez, puede haber un cuadro de evolución

insidiosa que puede presentar tos productiva, disnea, astenia y malestar general que puede o no a desarrollar la forma crónica que se acompaña de tos, disnea progresiva, astenia y pérdida de peso moderada.

Implementar un Protocolo Médico, donde la historia ocupacional incluya:

- Información de exposiciones anteriores a labores de riesgo (granjas de cría de aves, graneros, cultivo de setas, pintores, laboratoristas, trabajadores en metalurgia, estilistas, etc).

- Describir la exposición actual al riesgo (sustancias de origen orgánicos, vaporizadores, aerosoles, heno con moho, desechos de aves, harina de trigo, gases inhalados, etc.)

- Tomar en cuenta si se utilizan o no los equipos de protección individual como mascarillas, guantes, gafas, etc.

- Indagar si se cumplen con las medidas de control ambiental en el puesto de trabajo (ventilación, respiradores, filtros, etc.)

- Idealmente, una historia clínica que identifique los criterios diagnósticos mayores y menores (según lo indicado en el capítulo I.2).

Además de considerar los antecedentes personales, familiares y patológicos del paciente. Tales como:

- Antecedentes de enfermedades alérgicas, antecedentes de infecciones respiratorias, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, reflujo gastroesofágico.

- Antecedente de tabaquismo o uso de sustancias (cocaína, marihuana, heroína, otras).

Prevención

-Principalmente, la prevención de la NHO es evitar la exposición al antígeno desencadenante mediante el reemplazo del producto y/ó una adecuada ventilación.

-Incluir el uso del equipo de protección personal cuando la exposición al agente es sólo eventual.

-Si a pesar de las medidas de control y el uso de epp continúa el cuadro respiratorio, el trabajador debe de ser retirado de la exposición y reubicado en otro puesto de trabajo.

-Aquellos trabajadores con un diagnóstico de NHO deben ser evaluados periódicamente, sobretodo si todavía mantiene la exposición al agente causal.

Prevención de la Enfermedad del Pulmón del granjero

Una de las enfermedades intersticiales respiratorias que afecta a los trabajadores que participan en la manipulación y almacenaje de productos agrícolas es la enfermedad del pulmón del granjero, trastorno causado por la inhalación de polvo orgánico. Dado que no siempre es factible el cambio de ambiente de trabajo en esta población laboral, la alternativa está en implementar medidas de control del polvo con técnicas mejoradas y/o hacer uso de mascarillas y filtros de aire. En este sector, facilitar el almacenamiento adecuado de heno es de utilidad para disminuir los antígenos circulantes. Se ha evidenciado que el forraje en forma de fardos cuadrados impide el crecimiento de agentes, pero por su elevada inversión, esta técnica está siendo reemplazada por la presentación en fardos redondos. Su forma redonda hace más simple su almacenaje y manipulación pero es más proclive a retener la humedad por la compresión del heno. Luego, el proceso de vacear el silo debe ser lento para evitar dispersar el polvo que puede contener el antígeno, también se recomienda disminuir el tiempo de exposición. Las áreas de almacenamiento de heno deben mantener una buena ventilación, facilitar la circulación de aire de afuera a adentro con el uso de un extractor (64).

No se precisa la seguridad a largo plazo de usar fungicidas que eviten el desarrollo de microorganismos antigénicos. El mantenimiento y limpieza en los sistemas de ventilación contribuyen a evitar la humedad en ciertos lugares. Por ejemplo, permitir una óptima ventilación de edificios, asegurar el buen funcionamiento de los sistemas de refrigeración y lograr un grado de humedad a no mayor del 60% contribuyen a la prevención de la NHO.

Después de identificar el agente causal la medida curativa como recomendación será el cambio de puesto de trabajo, que si bien no es posible en todos los casos será necesario cuando la enfermedad no es controlada. Particularmente, se menciona la situación de algunos granjeros en quienes esta patología no avanza a pesar de continuar en el puesto de trabajo.

Tratamiento

No existe un consenso para el manejo de NH, a pesar de los avances terapéuticos. El factor desencadenante para esta enfermedad con rasgo inflamatorio es la exposición a un antígeno gatillo; por lo tanto, evitar el antígeno junto al uso de corticoesteroides y medicamentos inmunosupresores son los pilares del tratamiento de NH. Otros fármacos como los antifibróticos evidencian resultados certeros en el tipo NH fibrótico progresivo.

Cuando se trata de una enfermedad avanzada el trasplante de pulmón será la alternativa. Por lo tanto, la identificación y suspender la exposición al antígeno, es la base para la mejoría en los pacientes con NH.

Favorece la intervención de un higienista que contribuirá a la detección de antígenos y a su erradicación del ambiente laboral.

A pesar de la limitada evidencia, se propone que tanto NH no fibrótica y la fibrótica muestran mejoría con el uso de antifibróticos. Sobre todo en aquellos pacientes con NH del tipo fibrótica que muestran progresión de la fibrosis pulmonar a pesar de un tratamiento dirigido.

Hay distintos patrones que indican el empeoramiento de la enfermedad como los síntomas respiratorios per se, la disminución de la CVF y %DLCO, y/o el

incremento de la fibrosis en la tomografía de alta resolución son indicadores de la progresión de la enfermedad.

A pesar de los planteamientos de manejo de las nuevas guías, todavía no queda claro el momento de inicio con terapia antifibrótica, el cual será usado conjuntamente con un inmunosupresor o soló, según sea el caso.

En varios países, ya ha sido aprobado el uso del Nintedanib en casos de NH fibrótica y la Pirfenidona todavía se encuentra en estudio con resultados alentadores (65).

En el tipo NH no fibrótico los medicamentos de primera elección son los corticoides, frecuentemente el tratamiento comprende el uso de una dosis de 0.5 a 1 mg/kg/día durante 1 a 2 semanas, para luego ir nivelando una dosis de mantenimiento de 10 mg/por día.

A pesar de que en la actualidad las guías no precisan el manejo en consenso. Después de un largo periodo de tratamiento con corticoesteroides, se puede disminuir la dosis de manera gradual en base a la mejoría clínica, radiológica y funcional, condicionado al retiro de la exposición.

Algunos estudios muestran una mejoría en los resultados de las pruebas de función pulmonar en un corto periodo. No así, en el seguimiento a largo plazo que no muestra mejora alguna.

En cuanto al tratamiento de NH del tipo fibrótico se recomienda iniciar una dosis promedio en el periodo de 4 a 8 semanas que irá reduciéndose de manera gradual hasta la dosis mínima eficiente que en promedio puede mantenerse en 10 mg/día.

El monitoreo será en base al seguimiento clínico, de imagen y pruebas de función que indicarán la dosis y la duración del tratamiento. Sin embargo, en alrededor de

la mitad de los casos la falta de identificación del antígeno desencadenante y al componente inflamatorio de la enfermedad es factible el uso de inmunosupresores por un largo periodo que puede durar meses o años.

De no ser posible evitar el antígeno o cuando es necesario el uso de corticoesteroides por un largo tiempo o cuando se presentan recaídas sucesivas, se recomienda el uso temprano de ahorradores de esteroide, como el micofenolato (MMF) o la azatioprina (AZA). Ambos pueden ser una alternativa con menos reacciones adversas, sea como monoterapia o en conjuntamente con esteroide a dosis bajas.

A pesar de la mejoría de la función pulmonar después de un año de tratamiento, menos reacciones adversas y buena adherencia al inmunosupresor. El uso de corticoesteroides, Azatioprina y Micofenolato mostró un nivel de mortalidad similar en los casos de NH fibrótica.

Se ha observado ciertos beneficios de los fármacos antifibróticos en pacientes con NH fibrótica que muestran progresión de la fibrosis pulmonar a pesar del tratamiento estándar (66).

Con los años se han realizado avances en cuanto a la NH; sin embargo, todavía existen vacíos que deben ser motivo de investigaciones futuras. Es mandatorio llegar a un consenso que utilice herramientas de diagnóstico validadas como lo son los cuestionarios de exposición, la detección del antígeno en su entorno ambiental, panels para IgG específicos, pruebas estandarizadas y acordar los límites de la leucocitosis en el LBA.

El manejo del tipo NH no fibrótico es más estandarizado en comparación con el manejo de la NH fibrótica que todavía no logra precisarse y es diverso.

Se debe continuar con estudios en cuanto al manejo de la NH con inmunosupresores y valorar los resultados a largo plazo. Además de profundizar en el rol de los antifibróticos en el manejo de la NH fibrótica con fibrosis progresiva.

II. CONCLUSIONES

-La prevalencia e incidencia de la neumonitis por hipersensibilidad es relativamente baja y variable. Se debe tomar en cuenta que uno de los motivos es el subdiagnóstico.

-La NHO pertenece al grupo de las patologías intersticiales que debe sospecharse cuando se observan infiltrados intersticiales en una tomografía de tórax sobretodo de alta resolución.

- Aproximadamente, en sólo la mitad de los casos de NHO se identifica al antígeno causante. Lo cual debe ser motivo para establecer protocolos de vigilancia de los trabajadores para su prevención.

- La NH produce tanto la reacción por hipersensibilidad de tipo III que es aquella mediada por inmunocomplejos y la de tipo IV que es la hipersensibilidad retardada. No se trata de una enfermedad por atopía (tipo I).

- La detección temprana de la enfermedad contribuye a la resolución de la misma y evita el desarrollo de las formas severas de la NHO.

-No hay un único consenso que proponga criterios diagnósticos para la NHO.

- Clínicamente, la NH no fibrótica puede ser confundida con un resfrío o un cuadro de asma y la NH fibrótica con la fibrosis idiopática pulmonar, entre otros trastornos. La forma no fibrótica tiene mejor pronóstico que la forma fibrótica.

- Los patrones radiológico e histopatológico de la forma fibrótica y no fibrótica nos aproximan al diagnóstico de la NHO.

III. RECOMENDACIONES

- Realizar una historia clínica ocupacional en los trabajadores con síntomas respiratorios con sospecha de NHO que recopile información sustancial de los antecedentes laborales, personales, patológicos que contribuyan en la medida de lo posible a identificar el antígeno y direccionar el diagnóstico.
- Implementar un protocolo de vigilancia de salud de los trabajadores expuestos a antígenos e implementar las medidas de control personal y ambiental en el puesto de trabajo.
- Según sea el caso, complementar la evaluación de los pacientes sospechosos de NHO con los exámenes de ayuda diagnóstica que contribuyan a precisar el diagnóstico.
- Realizar más investigaciones sobre la NHO que permitan establecer consensos y herramientas diagnósticas validadas .

IV. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Quirce S, Vandenplas O, Campo P, Cruz MJ, De Blay F, Koschel D, et al. Occupational hypersensitivity pneumonitis: An EAACI position paper. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2016;71(6):765–79.
2. Matyga AW, Chelala L, Chung JH. Occupational Lung Diseases: Spectrum of Common Imaging Manifestations. *Korean J Radiol*. 2023;24(8):795–806.
3. Barnes H, Olin AC, Torén K, McSharry C, Donnelly I, Lärstad M, et al. Occupation versus environmental factors in hypersensitivity pneumonitis: Population attributable fraction. *ERJ Open Res* [Internet]. 2020;6(4):1–11. Available from: <http://dx.doi.org/10.1183/23120541.00374-2020>
4. Perez ERF, Kong AM, Raimundo K, Koelsch TL, Kulkarni R, Cole AL. Epidemiology of hypersensitivity pneumonitis among an insured population in the United States: A claims-based cohort analysis. *Ann Am Thorac Soc*. 2018;15(4):460–9.
5. Raghu G, Wilson KC, Bargagli E, Bendstrup E, Chami HA, Chua AT, et al. Diagnosis of hypersensitivity pneumonitis in adults: An official ATS/JRS/ALAT clinical practice guideline. Vol. 202, *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2020. 36–69 p.
6. Calaras D, David A, Vasarmidi E, Antoniou K, Corlateanu A. Hypersensitivity Pneumonitis: Challenges of a Complex Disease. *Can Respir J*. 2024;2024.
7. Blanc PD, Redlich CA, Annesi-Maesano I, Balmes JR, Cummings KJ, Fishwick D, et al. The occupational burden of nonmalignant respiratory

- diseases an official American thoracic society and european respiratory society statement. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;199(11):1312–34.
8. Sua V., MD., PhDc. LF, Fernández T., MD. L. Neumonitis por hipersensibilidad o alveolitis extrínseca alérgica. Vol. 27, *Revista Colombiana de Neumología*. 2015.
 9. Vasakova M, Morell F, Walsh S, Leslie K, Raghu G. Hypersensitivity pneumonitis: Perspectives in diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;196(6):680–9.
 10. OIT. Lista de enfermedades profesionales de la OIT. *Conf Int del Trab* [Internet]. 2010;1–8. Available from: http://www.ilo.org/wcmsp5/groups/public/@ed_protect/@protrav/@safework/documents/publication/wcms_125164.pdf
 11. Minsa. Resolución Ministerial 480-2008 [Internet]. 2008. p. 1–57. Available from: <https://www.gob.pe/institucion/minsa/normas-legales/247955-480-2008-minsa>
 12. Pereira CAC, Gimenez A, Kuranishi L, Storrer K. Chronic hypersensitivity pneumonitis. *J Asthma Allergy*. 2016;9:171–81.
 13. James PL, Cannon J, Barber CM, Crawford L, Hughes H, Jones M, et al. Metal worker’s lung: Spatial association with *Mycobacterium avium*. *Thorax*. 2018;73(2):151–6.
 14. Lauruschkat CD, Etter S, Schnack E, Ebel F, Schäuble S, Page L, et al. Chronic occupational mold exposure drives expansion of aspergillus-reactive type 1 and type 2 t-helper cell responses. *J Fungi*. 2021;7(9):1–15.
 15. Park RM. Risk Assessment for Metalworking Fluids and Respiratory

- Outcomes. *Saf Health Work* [Internet]. 2019;10(4):428–36. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.shaw.2019.09.001>
16. Walters GI, Mokhlis JM, Moore VC, Robertson AS, Burge GA, Bhomra PS, et al. Characteristics of hypersensitivity pneumonitis diagnosed by interstitial and occupational lung disease multi-disciplinary team consensus. *Respir Med* [Internet]. 2019;155(June):19–25. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2019.06.026>
 17. Barradas A, Iskandar I, Carder M, Gittins M, Fishwick D, Seed M, et al. Trends in occupational respiratory conditions with short latency in the UK. *Occup Med (Lond)*. 2024;74(6):430–7.
 18. Thornéus E, Graff P, Bryngelsson IL, Nordenberg E, Ghafouri B, Johansson H, et al. Occupational Exposure to Metalworking Fluid and the Effect on Health Symptoms—An Intervention Study. *J Occup Environ Med*. 2021;63(10):E667–72.
 19. Fernández Pérez ER, Travis WD, Lynch DA, Brown KK, Johansson KA, Selman M, et al. Diagnosis and Evaluation of Hypersensitivity Pneumonitis: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest* [Internet]. 2021;160(2):e97–156. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2021.03.066>
 20. Barber CM, Wiggans RE, Carder M, Agius R. Epidemiology of occupational hypersensitivity pneumonitis; Reports from the SWORD scheme in the UK from 1996 to 2015. *Occup Environ Med*. 2017;74(7):528–30.
 21. Sullivan A, Shrestha P, Lanham T, Lanham E, Baba M. Bird Fancier’s

- lung: An underdiagnosed etiology of dyspnea. *Respir Med Case Reports* [Internet]. 2020;31(November):101288. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.rmcr.2020.101288>
22. Morisset J, Johannson KA, Jones KD, Wolters PJ, Collard HR, Walsh SLF, et al. Identification of diagnostic criteria for chronic hypersensitivity pneumonitis: An international modified Delphi survey. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;197(8):1036–44.
 23. Sennekamp J, Lehmann E, Joest M. Improved IgG antibody diagnostics of hypersensitivity pneumonitis and pulmonary mycoses by means of newly evaluated serum antibody ranges and frequencies using IgG ImmunoCAP™. *Allergo J Int*. 2022;31(6):172–82.
 24. Vasakova M, Selman M, Morell F, Sterclova M, Molina-Molina M, Raghu G. Hypersensitivity pneumonitis: Current concepts of pathogenesis and potential targets for treatment. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;200(3):301–8.
 25. Barnes H, Jones K, Blanc P. The hidden history of hypersensitivity pneumonitis. *Eur Respir J* [Internet]. 2022;59(1). Available from: <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.00252-2021>
 26. Vongvittapana TS, Nambiar AM. A Low Forced Vital Capacity (FVC)/ Diffusing Capacity of the Lung for Carbon Monoxide (DLCO) Ratio Increases Clinical Suspicion for Fibrotic Hypersensitivity Pneumonitis (FHP) Over Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF). 2024;16(11):1–9.
 27. Ley B, Newton CA, Arnould I, Elicker BM, Henry TS, Vittinghoff E, et al. The MUC5B promoter polymorphism and telomere length in patients with

- chronic hypersensitivity pneumonitis: an observational cohort-control study. *Lancet Respir Med*. 2017;5(8):639–47.
28. Salisbury ML, Gu T, Murray S, Gross BH, Chughtai A, Sayyoub M, et al. Hypersensitivity Pneumonitis: Radiologic Phenotypes Are Associated With Distinct Survival Time and Pulmonary Function Trajectory. *Chest* [Internet]. 2019;155(4):699–711. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2018.08.1076>
 29. Bellanger AP, Reboux G, Rouzet A, Barrera C, Rocchi S, Scherer E, et al. Hypersensitivity pneumonitis: A new strategy for serodiagnosis and environmental surveys. *Respir Med* [Internet]. 2019;150(February):101–6. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2019.02.019>
 30. Patolia S, Kakazu MT, Chami HA, Chua A, Diaz-Mendoza J, Duggal A, et al. Bronchoalveolar lavage lymphocytes in the diagnosis of hypersensitivity pneumonitis among patients with interstitial lung disease. *Ann Am Thorac Soc*. 2020;17(11):1455–67.
 31. Walsh SLF, Richeldi L. Demystifying fibrotic hypersensitivity pneumonitis diagnosis: It’s all about shades of grey. *Eur Respir J* [Internet]. 2019;54(1):11–3. Available from: <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.00906-2019>
 32. Salisbury ML, Gross BH, Chughtai A, Sayyoub M, Kazerooni EA, Bartholmai BJ, et al. Development and validation of a radiological diagnosis model for hypersensitivity pneumonitis. *Eur Respir J* [Internet]. 2018;52(2). Available from: <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.00443-2018>

33. Okamoto T, Dobrinskikh E, Hennessy CE, Liu N, Schwarz MI, Evans CM, et al. Muc5b plays a role in the development of inflammation and fibrosis in hypersensitivity pneumonitis induced by *Saccharopolyspora rectivirgula*. *Am J Physiol - Lung Cell Mol Physiol*. 2022;323(3):L329–37.
34. Lewandowska KB, Sobiecka M, Boros PW, Dybowska M, Barańska I, Jędrych ME, et al. New 6-Minute-Walking Test Parameter—Distance/Desaturation Index (DDI) Correctly Diagnoses Short-Term Response to Immunomodulatory Therapy in Hypersensitivity Pneumonitis. *Diagnostics*. 2023;13(6):1–10.
35. Patel AM, Ryu JH, Reed CE. Hypersensitivity pneumonitis: Current concepts and future questions. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;108(5):661–70.
36. Richerson HB, Bernstein IL, Fink JN, Hunninghake GW, Novey HS, Reed CE, et al. Guidelines for the clinical evaluation of hypersensitivity pneumonitis. Report of the Subcommittee on Hypersensitivity Pneumonitis. *J Allergy Clin Immunol*. 1989;84(5 PART 2):839–44.
37. Cormier Y, Belanger J, Durand P. Factors influencing the development of serum precipitins to farmer's lung antigen in Quebec dairy farmers. *Thorax*. 1985;40(2):138–42.
38. Araujo 2010, Botana MI, Hermida T, Cano-jiménez E, Acu A, González MG, et al. Farmer ' s Lung Disease . A Review □. *Respir Circ*. 2016;52(6):321–8.
39. Lacasse Y, Selman M, Costabel U, Dalphin JC, Ando M, Morell F, et al. Clinical Diagnosis of Hypersensitivity Pneumonitis. *Am J Respir Crit Care*

- Med. 2003;168(8):952–8.
40. Kern RM, Singer JP, Koth L, Mooney J, Golden J, Hays S, et al. Lung transplantation for hypersensitivity pneumonitis. *Chest*. 2015;147(6):1558–65.
 41. Walsh SLF, Wells AU, Desai SR, Poletti V, Piciucchi S, Dubini A, et al. Multicentre evaluation of multidisciplinary team meeting agreement on diagnosis in diffuse parenchymal lung disease: a case-cohort study. *Lancet Respir Med*. 2016;4(7):557–65.
 42. Salisbury ML, Myers JL, Belloli EA, Kazerooni EA, Martinez FJ, Flaherty KR. Diagnosis and treatment of fibrotic hypersensitivity pneumonia: Where we stand and where we need to go. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;196(6):690–9.
 43. Johansson KA, Rose CS, Barnes H, Bellanger AP, Dalphin JC, Fernández Pérez ER, et al. Exposure assessment tools for hypersensitivity pneumonitis: An official American thoracic society workshop report. *Ann Am Thorac Soc*. 2020;17(12):1501–9.
 44. Ishizuka M, Miyazaki Y, Tateishi T, Tsutsui T, Tsuchiya K, Inase N. Validation of inhalation provocation test in chronic bird-related hypersensitivity pneumonitis and new prediction score. *Ann Am Thorac Soc*. 2015;12(2):167–73.
 45. Vandenplas O, Suojalehto H, Cullinan P. Diagnosing occupational asthma. *Clin Exp Allergy*. 2017;47(1):6–18.
 46. Nogueira R, Melo N, Novais e Bastos H, Martins N, Delgado L, Morais A, et al. Hypersensitivity pneumonitis: Antigen diversity and disease

- implications. *Pulmonology* [Internet]. 2019;25(2):97–108. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.pulmoe.2018.07.003>
47. Millerick-May ML, Mulks MH, Gerlach J, Flaherty KR, Schmidt SL, Martinez FJ, et al. Hypersensitivity pneumonitis and antigen identification- An alternate approach. *Respir Med* [Internet]. 2016;112:97–105. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2015.09.001>
 48. Hamblin M, Prosch H, Vašáková M. Diagnosis, course and management of hypersensitivity pneumonitis. *Eur Respir Rev*. 2022;31(163).
 49. Ozasa M, Bychkov A, Zaizen Y, Tabata K, Uegami W, Yamano Y, et al. Effect of the 2020 hypersensitivity pneumonitis guideline on the pathologic diagnosis of interstitial pneumonia. *Sci Rep* [Internet]. 2023;13(1):1–9. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41598-023-35986-9>
 50. Forst LS, Abraham J. Hypersensitivity pneumonitis presenting as sarcoidosis. *Br J Ind Med*. 1993;50(6):497–500.
 51. Marruchella A, Faverio P, Luppi F. Concurrent features of sarcoidosis and hypersensitivity pneumonitis in two patients exposed to fungal antigens. *BMC Pulm Med* [Internet]. 2023;23(1):1–4. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12890-023-02642-x>
 52. Vlahovich KP, Sood A. A 2019 Update on Occupational Lung Diseases: A Narrative Review. *Pulm Ther* [Internet]. 2021;7(1):75–87. Available from: <https://doi.org/10.1007/s41030-020-00143-4>
 53. Wang LJ, Cai HR, Xiao YL, Wang Y, Cao MS. Clinical characteristics and outcomes of hypersensitivity pneumonitis: A population-based study in China. *Chin Med J (Engl)*. 2019;132(11):1283–92.

54. Mendonça Almeida L, Fernandes AL, Gouveia Cardoso C, Lima B, Neves I, Novais-Bastos H, et al. Mortality risk prediction with ILD-GAP index in a fibrotic hypersensitivity pneumonitis cohort. *Ther Adv Respir Dis*. 2022;16:1–9.
55. Baqir M, White D, Ryu JH. Emphysematous changes in hypersensitivity pneumonitis: A retrospective analysis of 12 patients. *Respir Med Case Reports* [Internet]. 2018;24(March):25–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.rmcr.2018.03.012>
56. Nishida T, Kawate E, Ishiguro T, Kanauchi T, Shimizu Y, Takayanagi N. Antigen avoidance and outcome of nonfibrotic and fibrotic hypersensitivity pneumonitis. *ERJ Open Res* [Internet]. 2022;8(1). Available from: <http://dx.doi.org/10.1183/23120541.00474-2021>
57. Hambly N, Farooqi MM, Dvorkin-Gheva A, Donohoe K, Garlick K, Scallan C, et al. Prevalence and characteristics of progressive fibrosing interstitial lung disease in a prospective registry. *Eur Respir J* [Internet]. 2022;60(4). Available from: <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.02571-2021>
58. Chung JH, Zhan X, Cao M, Koelsch TL, Gomez Manjarres DC, Brown KK, et al. Presence of air trapping and mosaic attenuation on chest computed tomography predicts survival in chronic hypersensitivity pneumonitis. *Ann Am Thorac Soc*. 2017;14(10):1533–8.
59. Sema M, Miyazaki Y, Tsutsui T, Tomita M, Eishi Y, Inase N. Environmental levels of avian antigen are relevant to the progression of chronic hypersensitivity pneumonitis during antigen avoidance: Immun

Inflamm Dis. 2018;6(1):154–62.

60. Adegunsoye A, Morisset J, Newton CA, Oldham JM, Vittinghoff E, Linderholm AL, et al. Leukocyte telomere length and mycophenolate therapy in chronic hypersensitivity pneumonitis. *Eur Respir J*. 2021;57(3):3–6.
61. Cottin V. Criteria for Progressive Pulmonary Fibrosis: Getting the Horse Ready for the Cart. *Am J Respir Crit Care Med*. 2023;207(1):11–3.
62. Prior TS, Hoyer N, Hilberg O, Shaker SB, Davidsen JR, Rasmussen F, et al. Clusters of comorbidities in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med*. 2021;185(April):1–8.
63. Nakashima K, Takeshita T, Morimoto K. Occupational hypersensitivity pneumonitis due to isocyanates: Mechanisms of action and case reports in Japan. *Ind Health*. 2001;39(3):269–79.
64. Cano-Jiménez E, Acuña A, Botana MI, Hermida T, González MG, Leiro V, et al. Revisión de la enfermedad del pulmón de granjero. *Arch Bronconeumol*. 2016;52(6):321–8.
65. Tzilas V, Tzouvelekis A, Bouros E, Karampitsakos T, Ntassiou M, Avdoula E, et al. Clinical experience with antifibrotics in fibrotic hypersensitivity pneumonitis: A 3-year real-life observational study. *ERJ Open Res* [Internet]. 2020;6(4):1–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1183/23120541.00152-2020>
66. Adegunsoye A, Oldham JM, Fernández Pérez ER, Hamblin M, Patel N, Tener M, et al. Outcomes of immunosuppressive therapy in chronic hypersensitivity pneumonitis. *ERJ Open Res* [Internet]. 2017;3(3):1–11.

Available from: <http://dx.doi.org/10.1183/23120541.00016-2017>