



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

SECRETARÍA DE SALUD

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS

“ISMAEL COSÍO VILLEGAS”

TÍTULO:

CORRELACION ENTRE LINFOCITOS EN LAVADO BRONQUIOLOALVEOLAR Y FACTORES DE RIESGO AMBIENTALES Y GENÉTICOS EN PACIENTES CON NEUMONITIS POR HIPERSENSIBILIDAD

PROYECTO DE TESIS DE ESPECIALIDAD PARA OBTENER EL GRADO DE

NEUMOLOGÍA

PRESENTA

DRA. LINDA RODRÍGUEZ SALGADO

TUTOR Y ASESOR:

DRA. IVETTE BUENDÍA ROLDÁN

COTUTOR Y COLABORADOR:

DR. RAMCÈS FALFÀN VALENCIA



Ciudad de México, 2018

DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS
"ISMAEL COSÍO VILLEGAS"**

NEUMOLOGÍA

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

DR. JUAN CARLOS VÁZQUEZ GARCÍA

DIRECTOR DE ENSEÑANZA.

PROFESOR TITULAR DE LA ESPECIALIDAD DE NEUMOLOGÍA.

DRA. MARGARITA FERNÁNDEZ VEGA

SUBDIRECTORA DE ENSEÑANZA.

DRA. MARÍA DEL CARMEN CANO SALAS

JEFE DEL DEPARTAMENTO FORMACION DE POSGRADO

DRA. IVETTE BUENDIA ROLDAN

ASESORA Y TUTORA DE TESIS DE TITULACIÓN EN NEUMOLOGÍA

JEFA DEL LABORATORIO DE INVESTIGACIÓN TRASLACIONAL EN
ENVEJECIMIENTO Y FIBROSIS PULMONAR.

**INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS
"ISMAEL COSÍO VILLEGAS"**

NEUMOLOGÍA

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

DR. RAMCES FALFAN VALENCIA

**COTUTOR Y COLABORADOR DE TESIS DE TITULACIÓN EN NEUMOLOGÍA
JEFE DEL LABORATORIO DE HLA**

ABREVIATURAS

EBUS-L O EBUS= ULTRASONIDO ENDOSCOPICO LINEAL

CP-EBUS= ECOGRAFÍA ENDOBRONQUIAL CON SONDA CONVEXA

TBNA= ASPIRACIÓN TRANSBRONQUIAL CON AGUJA

EBUS-TBNA= ASPIRACIÓN TRANSBRONQUIAL GUIADA POR ECOGRAFÍA ENDOBRONQUIAL EN TIEMPO REAL

AJCC= ASOCIACION COMITÉ CONJUNTO AMERICANO SOBRE EL CANCER

IASCL= ASOCIACIÓN INTERNACIONAL PARA EL ESTUDIO DEL CANCER PULMONAR

CPNCP= CANCER PULMONAR DE CELULAS NO PEQUEÑAS

PAAF= ASPIRACION AGUJA FINA

BAL= LAVADO BRONQUIOLOALVEOLAR

CM= CENTIMETROS

G=GAUGE

ATS= SOCIEDAD AMERICANA DE TORAX

EUS= ULTRASONIDO ENDOSCÓPICO ESOFÁGICO

LN= GANGLIOS LINFATICOS

PET/CT= TOMOGRAFIA POR EMISION DE POSITRONES

ACCP= COLEGIO AMERICANO DE NEUMOLOGOS

IHQ= INMUNOHISTOQUÍMICA

ROSE= CITOLOGIA IN SITU

T4= ESTADIFICACION TNM, 4 RELACIONA CON TUMOR MAYOR DE 7CM

N2= ESTADIFICACION TNM, 2 RELACIONA CON GANGLIOS IPSILATERALES AL TUMOR SUBCARINAL Y MEDIASTINAL

DEDICATORIAS Y AGRADECIMIENTOS

A mis padres Silvia Salgado Verduzco y David Rodríguez Galván quienes han sido la inspiración más grande de mi vida y a quienes agradezco su apoyo incondicional a lo largo de mi formación de la especialidad; y sabios consejos que han hecho crecer como ser humano y que me han acompañado a lo largo de este camino.

A mi hermano Omar Vega Mejía, quien ha dado la fortaleza necesaria, apoyo incondicional, sugerencias, en cada paso que doy. A mis abuelos maternos ambos médicos, en memoria del Doctor Manuel Mejía Ceja quien siempre fue pieza fundamental en mi desarrollo como médico cirujano y ahora como especialista; mi abuela Doctora Antonia Mariana Soriano Suarez que ha fungido como mi segunda madre, impulsándome día a día a superarme; ambas muchas gracias por todo lo que han hecho de mí, un gran ser humano, donde el humanismo y la generosidad son la parte más importante para el crecimiento y superación personal.

A mi asesor de tesis la Doctora Ivette Buendía Roldán (gracias por sus consejos, la admiro por ser paciente para compartir y enseñar el conocimiento sobre la broncoscopia, así como ser humano) y a la cotutora Doctora Dina Martínez Mendoza quienes han colaborado para que este proyecto se ha realidad y me han dedicado su tiempo.

Al instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias por haberme permitido formar parte de él, gracias por ser mi casa de estudio, ayudándome día a día a ser mejor profesional y prepararme para un futuro lleno de competencia y retos.

“El médico no es un mecánico que deba arreglar un organismo enfermo como se arregla una máquina descompuesta, es un hombre que se asoma a otro hombre con afán de ayuda y ofreciendo todo lo que tiene, un poco de ciencia y mucho de comprensión y simpatía”

(Ignacio Chávez Sánchez)

ÍNDICE

1. RESUMEN.....	8
2. INTRODUCCIÓN	9
3. MARCO TEÓRICO.....	10
4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	27
5. JUSTIFICACIÓN.....	27
6. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	29
7. HIPOTESIS DE INVESTIGACIÓN	30
8. OBJETIVOS DE INVESTIGACIÓN	30
a) Objetivo general	30
b) Objetivos específicos.....	30
9.MATERIAL Y MÉTODOS	30
a) Lugar del estudio	30
b) Descripción de la población del estudio	30
c) Procedimiento del estudio	30
d) Número necesario de sujetos de investigación.....	30
e) Criterios de inclusión y exclusión	31
f) Captura y procesamiento de la información.....	31
g) Análisis estadístico	32
10. DEFINICIÓN DE OPERACIONAL DE LAS VARIABLES	32
11. CONSIDERACIONES ÉTICAS	34
12. RESULTADOS	34
13. DISCUSIÓN	40
14. CONCLUSIONES.....	40
15. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	41

16. ANEXOS47

1. RESUMEN

INTRODUCCION La neumonitis por hipersensibilidad (NH) representa una de las principales causas de afección intersticial en nuestro país, relacionada siempre a la inhalación de múltiples polvos orgánicos. La prevalencia de la NH es difícil de estimar ya que varía de país a país, y aun dentro de un mismo lugar. Clínicamente, las formas agudas y subagudas son las más frecuentes, pero evolucionan a la cronicidad, como sucede en nuestro país, donde el contacto al antígeno es de baja intensidad y por tiempos prolongados con una mortalidad del 29% a 5 años. El diagnóstico se establece básicamente con la identificación del alérgeno (exposición y anticuerpos), disnea y crepitantes, patrón restrictivo funcional, imagen tomográfica compatible, casi siempre la presencia de vidrio despulido y nódulos broncocéntricos, linfocitosis en el lavado bronquioloalveolar (LBA) y con el patrón histológico de inflamación intersticial linfocítica y granulomas mal definidos. El reconocerla a tiempo tendrá implicaciones no sólo terapéuticas sino también pronósticas, por lo que la finalidad del presente texto es mencionar los aspectos más relevantes de esta entidad pulmonar.

METODOS Pacientes que ingresan a la Unidad de Neumología a cargo de clínica de Intersticiales a través del Servicio de Consulta Externa, Urgencias y Servicios Clínicos en los últimos 5 años que presentan diagnóstico de Neumonitis por hipersensibilidad por consenso, a los cuales se les realizó LBA y toma de muestra de DNA de Enero del 2013 a Junio de 2018. Se describió el forma, tamaño, ecogenicidad, Doppler vascular, signo hilio, signo necrosis, brodes y se realizó biopsias.

RESULTADOS Se analizaron los resultados los datos obtenidos se capturaron en una hoja de cálculo en el programa Microsoft Excel y se analizaron con el programa estadístico SPSS (Versión 23). En el GEN TAPBP se genotipificaron 2 SNPs: El SNP rs2071888 se encontró el genotipo GG con una frecuencia del 83.33% en el grupo de HP-M y 50% en el grupo de HP-L. en los genotipos CG y CC se distribuye el resto de la frecuencia (<25%). En el SNP rs2282851 se encontró el genotipo CT en el grupo de HP-M con una frecuencia del 72.72% en comparación al 39.13% en el grupo de HP-L. en los genotipos CC y TT se distribuye el resto de la frecuencia (<34%), (obteniendo una p de 0.03, OR de 4.10 y un IC de 1.17-14.58).

CONCLUSIONES El análisis de regresión logística reveló que la longitud del eje corto, la forma, el margen y la ecogenicidad eran factores predictivos independientes para la metástasis.

2. INTRODUCCIÓN

La neumonitis por hipersensibilidad es una enfermedad pulmonar difusa, causada por la exposición a la inhalación repetida de una amplia variedad de antígenos de pequeño peso molecular <5 µm orgánicos que incluyen proteínas de mamíferos, aves, hongos, bacterias termófilas y ciertos compuestos químicos de pequeño peso molecular que al unirse con las proteínas del huésped forman haptenos ocasionando en un huésped susceptible una respuesta inmunopatogénica exagerada en la vía aérea y el parénquima pulmonar que puede conducir a daño pulmonar irreversible. (Cuadro 1).^{3,4}

Cuadro 1. Tipo de exposición a polvos orgánicos en la neumonitis por hipersensibilidad (NH), nombre de la entidad de acuerdo al antígeno causal y el lugar de exposición al mismo.

Enfermedad	Antígeno responsable	Origen de la exposición
Pulmón del granjero	<i>Mycopolyspora faeni</i> , <i>Termoactinomices vulgaris</i>	Heno enmohecido, abono
Pulmón de los cuidadores de aves	Proteínas aviarias	Excretas y plumas de palomas, pichones, pericos
Bagazosis	<i>Termoactinomices sacchari</i> , <i>Mycopolyspora faeni</i>	Caña de azúcar enmohecida
Suberosis	<i>Penicillium frequentous</i>	Polvo de corcho enmohecido
Pulmón de los descortezadores del arce	<i>Cryptostoma corticale</i>	Corteza de arce enmohecida
Pulmón de los recogedores de hongos	<i>Mycopolyspora faeni</i> , <i>Termoactinomices vulgaris</i> , <i>Termoactinomices viridis</i>	Estiércol de hongos
Neumonitis por el uso de ventiladores y nebulizadores	<i>Termoactinomices vulgaris</i> , <i>Termoactinomices candidus</i> , <i>Mycopolyspora faeni</i> , varios hongos, amibas	Polvo de equipo de aire acondicionado, hornos de calderas, nebulizadores, humidificadores
Sequeiosis	<i>Pullularia pullulans</i>	Polvo de pinos
Pulmón de los lavadores de quesos	<i>Penicillium caseii</i>	Partículas de queso enmohecidas
NH del verano en población japonesa	<i>Trichosporon cutaneum</i>	Mohos en los hogares en época de verano
Pulmón de los trabajadores de la malta y cebada	<i>Aspergillus clavatus</i>	Polvo enmohecido
Pulmón de los trabajadores con animales de laboratorio	Proteínas de roedores	Orina y caspa de roedores
Pulmón de los inhaladores de pituitaria	Proteínas de bovinos o puercos	Polvo de pituitaria
Pulmón de los trabajadores con resina epóxica	Anhídrido tálico	Resina epóxica
Pulmón de los trabajadores del plástico	Anhídrido trimelico	Anhídrido trimelico
Pulmón de los operadores de máquinas	<i>Pseudomonas fluorescens</i> , <i>Aspergillus niger</i> , <i>Staphylococcus capitis</i> , <i>Rhodococo sp.</i>	Aerosoles de líquido en manufactura de autopartes de metal
Pulmón de los pulidores de porcelanas	Diisocianato de tolueno	Catalizadores de pinturas
Pulmón de los limpiadores de alfombras	Agentes químicos orgánicos e inorgánicos volátiles	Polvo de alfombras
Pulmón de los trabajadores del pescado	Proteínas de pescado (?)	Preparación de alimentos
Pulmón de los trabajadores del café	(?)	Tostado del grano del café
Hot tube	<i>Mycobacterium avium</i>	Tuberías contaminadas en baños

En este cuadro se mencionan algunas de las ocupaciones específicas de riesgo para presentar NH, en él encontramos cuáles son los antígenos causales reconocidos hasta el momento

En México, la NH frecuentemente es inducida por palomas y afecta principalmente a mujeres. Se ha considerado como factor ambiental, sin dejar de lado posibles factores genéticos hormonales. El diagnóstico se basa en la historia exposicional, el cuadro clínico, imagenológico y pruebas funcionales respiratorias (PFR), la presencia de anticuerpos específicos circulantes y la demostración de una enfermedad intersticial. La biopsia pulmonar, piedra angular del diagnóstico, y el lavado bronquioloalveolar (LBA) se consideran útiles para descartar otras entidades y apoyar el diagnóstico.^{7,9,10,11}

3. MARCO TEORICO

Prevalencia

La prevalencia de la NH es difícil de estimar ya que varía de país a país, y aun dentro de un mismo lugar, estas variaciones están influenciadas por ciertas características como son: el clima local, costumbres locales, condiciones geográficas y estación del año, además aunado a ello existe el problema que la NH representa una entidad con diferentes agentes causales. Por otro lado, la incidencia de la NH en población general es muy baja, lo que sugiere que muchos factores de susceptibilidad del huésped y otros factores ambientales son necesarios para que se pueda presentar la enfermedad. Es difícil determinar cuántas personas expuestas a agentes causales, desarrollan NH por la dificultad que encierra el diagnóstico. Entre un 5 a 10% de las personas expuestas a niveles altos de agentes causales desarrollan la enfermedad, pero cuando la exposición se presenta a concentraciones bajas, se desconoce la frecuencia.

Se ha calculado que afecta a menos del 7% de los sujetos expuestos. La forma aguda se considera de buen pronóstico, no así las formas subagudas y crónicas, que tienen mal pronóstico por evolucionar a fibrosis pulmonar, con mortalidad de 29% a cinco años.^{13,14,15,16,17}

FUENTES DE ANTÍGENOS

Existe un amplio espectro de antígenos causales, tales como proteínas de mamíferos, aves, hongos, bacterias, e incluso ciertas sustancias químicas de pequeño peso molecular, compuestos orgánicos volátiles. Una amplia gama de ocupaciones aumenta el riesgo de desarrollar NH. Se han observado brotes de NH en la construcción de edificios residenciales y de oficinas. Varias fuentes de agua pueden actuar como depósitos de microorganismos asociado al desarrollo de NH, incluyendo depósitos de agua caliente, humidificadores, vaporizadores de vapor frío, de madera, cubos de agua, toboganes de agua, alfombras y otras fuentes en las que el agua sea reservorio para el crecimiento de hongos o bacterias.

También se han reportado casos de NH en personas expuestas a agua contaminada por *Mycobacterium avium* en piscinas y jacuzzis.

Un ambiente doméstico contaminado también es una fuente de casos. Ejemplos de exposición en el hogar incluyen el mantenimiento de pájaros, el uso de humidificadores ultrasónicos, y NH de verano, una alveolitis alérgica descrita en Japón que es causada por la contaminación estacional del moho (*Trichosporon asahii* o *Trichosporon mucoides*).^{18,19, 20, 22, 23}

Neumonitis por hipersensibilidad relacionada con las aves

Probablemente la forma más común de NH. Se desarrolla hipersensibilidad entre los individuos expuestos a palomas, los periquitos y otras pequeñas aves enjauladas, como pinzones y canarios, en el hogar. La enfermedad es inducida por la exposición a las excretas y al material proteináceo en el polvo seco finamente disperso de estas aves. La exposición también puede ocurrir a partir de la propagación de excrementos en forma de aerosol. La ventilación de una secadora de ropa, la contaminación de la calefacción, respiraderos de un garaje en el que las aves fueron alojadas, y la exposición a plumas de aves en edredones y almohadas. Los llamados antígenos aviarios representan una compleja mezcla de proteínas, y los pacientes generalmente se sensibilizan a una amplia variedad de estos antígenos. La mucina y la IgA se encuentran en las secreciones gastrointestinales de las aves y el epitelio respiratorio, y parecen ser los principales componentes antigénicos.^{23,24,25,26,27}

Pulmón del granjero

El pulmón del agricultor resulta de la exposición repetida a altas concentraciones o exposición prolongada a bajas concentraciones de antígenos inhalados de heno mohos o paja.

La exposición a microorganismos varía ampliamente con respecto a las granjas y los períodos, pero alcanza un pico durante la cosecha. Las condiciones favorecen la humedad excesiva en el heno.

Las especies más comunes implicadas han sido *Saccharopolyspora rectivirgula* y *Thermoactinomyces Vulgaris*. Estudios recientes en Francia y Finlandia han demostrado que *Absidia corymbifera* y en menor grado, *Eurotium amstelodami* son los principales agentes etiológicos.^{22,34}

Neumonitis por hipersensibilidad inducida por micobacterias

La exposición a aerosoles de oportunistas ambientales micobacterias no tuberculosas, incluyendo el complejo de *Mycobacterium avium* (MAC), *M. terrae*, *M. komossense*, y *M. immunogenum*, han sido implicados en brotes de NH en diversos entornos, incluyendo el líquido para la metalurgia y operaciones de molienda, bañeras de hidromasaje, piscinas, y los edificios dañados por el agua. Las micobacterias pueden ser responsables de muchos brotes de NH en el lugar de trabajo y el hogar debido a su termotolerancia y resistencia a los germicidas químicos.^{35,36,37}

Las micobacterias, incluyendo el crecimiento rápido de especies micobacterianas *M. immunogenum*, han sido recuperados del líquido de trabajo del metal en varios estudios. Los líquidos para trabajar metales son usados en el proceso de fabricación para enfriar y lubricar piezas y eliminar los residuos de metal, y son contaminados fácilmente por bacterias o hongos. Investigaciones ha demostrado

que el uso de hexahidrotiazina como bactericidas incrementa la probabilidad de aumento de crecimiento de micobacterias en líquidos de eliminación de metales.^{13,14,}

Neumonitis por hipersensibilidad inducida por productos químicos.

La inhalación de algunos compuestos químicos de bajo peso molecular puede provocar la enfermedad. Los trabajadores expuestos a diisocianato de tolueno y diisocianato de difenilmetano en el proceso de fabricación de plástico, pintura, y la industria electrónica puede desarrollar NH.

Los mecanismos implicados en la HP todavía no están claros, pero parece que los diisocianatos pueden conjugarse con algunas proteínas humanas, tales como la albumina y provocar una respuesta inmune humoral y celular. Anticuerpos de IgG e IgA han sido detectados en pacientes con NH inducida por diisocianatos y linfocitos circulantes proliferan y expresan diversas citoquinas proinflamatorias en presencia de diisocianatos.^{15,16,17}

Fumar cigarrillos y su efecto paradójico sobre la Neumonitis por hipersensibilidad.

El papel paradójico del consumo de cigarrillos HP es menos frecuente en fumadores que en no fumadores bajo el mismo riesgo de exposición. Los mecanismos protectores del humo de tabaco no están claros, pero parecen estar relacionados con su inmunosupresión sobre los macrófagos alveolares. Estudios experimentales de ratones con *S. rectivirgula* atribuyen este efecto a la nicotina. La nicotina mostró una disminución significativa de la inflamación pulmonar afectando la activación de macrófagos alveolares por disminución de la expresión de las moléculas coestimuladoras B7 (CD80 Y CD86) de los macrófagos, disminuye la proliferación de linfocitos y afecta la función de las células T. La activación del receptor de acetilcolina nicotínico $\alpha 7$ reduce la secreción de varias citocinas proinflamatorias incluyendo el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), interleucina (IL12), interleucina (IL10), óxido nítrico, e interferón-gamma (IFN- γ), mientras que en linfocitos disminuye la reactividad de Th1 y Th17 aumentando la respuesta Th2. La exposición aguda al humo del cigarrillo también puede provocar la apoptosis de macrófagos alveolares.^{35,36,37}

Es importante que la evidencia indica que aunque HP se desarrolla con mayor frecuencia en no fumadores, cuando HP ocurre en fumadores, pueden desarrollar una enfermedad crónica curso clínico con más episodios recurrentes y una significativa peor tasa de supervivencia en comparación con los pacientes no fumadores.^{35,36,}

La razón es desconocida, pero puede estar asociada con un aumento en las células T CD4 + y en la relación CD4 + / CD8 +.

El humo del cigarrillo también es una fuente de radicales libres que pueden aumentar la lesión dañando las proteínas estructurales del pulmón.^{35,36,37}

Inmunopatogenesis

La NH es un trastorno inmunopatológico que se presenta en individuos donde tanto los mecanismos humorales como celulares participan en el desarrollo de las lesiones pulmonares. Sin embargo, la base genética de la enfermedad es poco conocida. Dado su papel en regulando la respuesta inmune, se ha puesto atención en el complejo mayor de histocompatibilidad (MHC). El alto nivel de polimorfismo y heterocigosidad dentro de la región genómica del MHC proporciona al sistema inmune una ventaja selectiva contra la diversidad de patógenos, pero tiene el riesgo adicional de generar diversos trastornos inmunopatológicos. Algunos estudios indican que los polimorfismos genéticos del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) clase II, están implicados en el riesgo de desarrollar la enfermedad y en consecuencia, polimorfismos asociados con HLA-DR y DQ tienen se ha asociado con un mayor riesgo de HP en las poblaciones con diferentes antecedentes genéticos. Asimismo, la subunidad catalítica inmunoprotectora, tipo 8 (PSMB8), que participa en la degradación de la ubiquitina proteína que genera péptidos presentados por MHC clase I también está implicado. Los pacientes con HP tuvieron un significativo aumento de la frecuencia de genotipo PSMB8 KQ en comparación con sujetos de control. Del mismo modo los polimorfismos asociados con genes de procesamiento de antígenos (TAP) se ha demostrado que aumentan la susceptibilidad para HP. El TAP transporta péptidos para cargar en moléculas de clase I MHC que los presentan a las células T citotóxicas en la superficie celular.^{45,46,44}

El TAP desempeña un papel importante transportando péptidos a través de la membrana del retículo endoplásmico para el ensamblaje de la molécula del MHC clase I. La respuesta de casi todas las células T está controlada por la interacción molecular entre el receptor de células T $\alpha\beta$ expresado clonotípicamente y los receptores afines al péptido-MHC.^{45,47}

Típicamente, las células T CD8+ reconocen los péptidos, se unen a moléculas de MHC de clase I y median lisis de células diana, mientras que las células T CD4 + reconocen pMHCII restringido a ligandos y desempeñan un papel más complejo en la coordinación de respuestas inmunes adaptativas.^{36,37}

Los alelos específicos estrechamente relacionados difieren sólo por uno o unos pocos aminoácidos en el sitio de unión a péptidos son frecuentemente asociados con la susceptibilidad a la enfermedad.

Sin embargo, es difícil definir con precisión qué gen o genes dentro del MHC son responsables de la susceptibilidad a la enfermedad debido a un fuerte desequilibrio en el sitio de enlace, que contiene un gran número de genes relevantes para la respuesta inmune incluyendo los genes MHC clase I y clase II, factor de necrosis tumoral (TNF), genes del complemento, genes TAP y antígeno leucocitario humano (HLA).^{45,46,44}

La exposición a algunos factores ambientales también puede aumentar el riesgo de HP, como la infección viral respiratoria también puede contribuir al desarrollo de NH. Así, las proteínas del virus de la influenza A se han encontrado en los macrófagos del lavado broncoalveolar de la mayoría de los pacientes con NH aguda. La infección viral induce la sobreexpresión de las moléculas coestimuladoras B7 (CD80, CD86), aumentando la capacidad de presentación de antígeno por los macrófagos alveolares.

Por lo anterior, la teoría hoy día mejor aceptada es la de los dos golpes, en la que se establece que ante una exposición de un individuo genéticamente vulnerable a antígenos conocidos se desencadena una respuesta inmunológica explosiva, que en una fase aguda corresponde a una reacción de hipersensibilidad tipo III (por depósito de inmunocomplejos e incremento de neutrófilos con un pico máximo a las 48 horas).

Más tarde, en una fase subaguda y crónica, la respuesta inmunológica vira hacia la respuesta celular (hipersensibilidad tipo IV), en la que la migración y la activación de los linfocitos se vuelve máxima, predominando los CD8 (citotóxicos) sobre los CD4 (Helper), de tal manera que en el LBA es común encontrar linfocitosis con predominio de CD8 y por ende un índice CD4/CD8 menor de 1.

^{15,16,17}

Mecanismos inmunopatológicos de la enfermedad

La NH aguda parece estar mediada por complejos inmunes como evidencia se presentan altos títulos de inmunoglobulina sérica precipitadora específica de antígeno (IgG), y un aumento de neutrófilos pulmonares. En contraste las formas subagudas y crónicas fuerte evidencia apoya que la NH es caracterizada por una respuesta inmune inflamatoria exagerada mediada por células T. incrementando la migración, proliferación local y disminución de la muerte celular programada contribuyendo a las características de alveolitis por linfocitos T. Por otro lado varios estudios indican que la respuesta inmune en NH se polariza hacia una reacción similar a T (Th) 1 que está mediada en gran medida por la citoquina IFN- γ . Este proceso depende del factor de transcripción STAT-4, el cual es activado por IL-12, y también en T-bet, el cual es considerado como regulador maestro de la línea Th1. Estudios recientes en experimentales han revelado que IL-17 está asociada con la gravedad de la enfermedad, lo que sugiere que el Th17 está

involucrada en este proceso. Es importante destacar que el receptor para la IL-17 ha demostrado ser regulado en los pulmones de pacientes con NH, sugiriendo además que la vía Th17 también es relevante en la enfermedad.^{15,16,17}

La diferenciación de las células Th17 se induce mediante el factor de crecimiento transformante β (TGF- β) e IL-6 y IL-21, que regulan positivamente la expresión de la Th17, factor de transcripción específico de la célula ROR γ .^{16,17}

El prototípico Th17, IL-17A e IL-17F puede tanto unirse al receptor de IL-17RA como inducir varias citoquinas/quimiocinas proinflamatorias, incluyendo CXCL8, IL-6, CCL2, TNF- α , IL-1 β , factor estimulante de colonia de granulocitos (G-CSF) y factor estimulante de colonia granulocito-macrófago- (GM-CSF). Sin embargo, la interacción de los subconjuntos de células T en HP son complejos, y la enfermedad no puede ser fácilmente categorizada como una enfermedad mediada por Th1 o Th17.^{15,18,}

Las anomalías inmunológicas asociadas con la progresión a fibrosis no son claras. Un aumento en la relación CD4 /CD8, una disminución de las células $\gamma\delta$ T, una inclinación hacia Th2 en lugar de Th1, y el agotamiento de las células T CD8 efectoras han sido también encontrados en pacientes crónicos que progresan a la fibrosis. Además el aumento de células Th17 puede promover el depósito de colágeno en el pulmón en respuesta a la exposición crónica de los antígenos.^{45,46,44}

Presentación clínica:

La Neumonitis por hipersensibilidad puede ocurrir en varias formas clínicas aguda, subaguda o crónica. Lo cual depende de varios factores, incluyendo la naturaleza de la partícula inhalada, la intensidad, la frecuencia, cantidad y duración de la exposición al antígeno; u otros factores genéticos que participan en la respuesta inmunopatológica.^{15,16,17}

NH aguda—Ocurre 4-8 horas después de la exposición intermitente e intensa al antígeno provocando síntomas y signos abruptos. Consisten en un síndrome de tipo gripe caracterizado por fiebre, escalofríos, dolor de cabeza y malestar. Pueden presentar disnea severa, opresión torácica y tos seca. Los síntomas disminuyen gradualmente en los próximos días, pero a menudo se repiten después de la inhalación del antígeno causante. Al examen físico presentan taquipnea y estertores finos difusos.^{15,16,17}

HP Subaguda- La forma subaguda de HP se debe a un bajo nivel de exposición a antígenos inhalados pero continuo o más probablemente a la progresión de una HP aguda no diagnosticada. Se caracteriza por tos productiva y disnea durante varios días a semanas después de la exposición continua al antígeno. Pueden presentar fiebre durante las primeras semanas, así como fatiga, anorexia, y

pérdida de peso se observan comúnmente. Al examen físico presentan taquipnea, estertores crepitantes inspiratorios bibasales, pueden presentar sibilancias.^{25,26,27}

HP crónica- Es el resultado de dos escenarios clínicos diferentes:

(1) De episodios agudos / subagudos no reconocidos.

(2) De una enfermedad de progresión lenta en pacientes expuestos a bajos niveles de antígeno y sin antecedentes de episodios agudos. Se presenta con disnea progresiva al esfuerzo, tos, fatiga, malestar y pérdida de peso. Pueden estabilizarse o incluso mejorar después de la evitación al antígeno y tratamiento antiinflamatorio/inmunosupresor. Sin embargo, a menudo progresan, evolucionando hasta fibrosis. Al examen físico presentan acropaquias.^{15,16,17}

Exacerbaciones agudas en HP crónica- Se caracteriza por deterioro repentino y rápido de la disnea, aumento de la hipoxemia y la aparición de nuevas opacidades en vidrio esmerilado o consolidación. Este proceso grave se asocia con el sexo masculino, hábito de fumar, menos linfocitos y aumento de neutrófilos en el LBA, más fibrosis y peor función pulmonar al momento del diagnóstico. Generalmente requieren ventilación asistida y tienen un mal pronóstico. Histológicamente se evidencia daño alveolar difuso y neumonía organizada.^{45,46,}

Pruebas de función pulmonar- Las anomalías de la función pulmonar desempeñan un papel en la gravedad de la enfermedad durante la primera evaluación y el seguimiento, pero no son específicos ni de diagnóstico.

Los pacientes HP presentan una disminución de la capacidad vital forzada (CVF) y la capacidad pulmonar total (TLC). Sin embargo, debido a que afecta a las vías respiratorias pequeñas, puede observarse un patrón mixto en algunos pacientes. Una disminución temprana de la capacidad de difusión de monóxido de carbono (DLCO) se presenta a menudo. Presentan hipoxemia en reposo que suele empeorar con el ejercicio. Los pacientes con enfermedad leve o moderada pueden estar normoxémicos en reposo, y presentar desaturación de oxígeno al ejercicio. La correlación entre anomalías funcionales pulmonares y el pronóstico de HP no se ha evaluado adecuadamente. Sin embargo, algunos pacientes con deterioro severo pueden recuperarse, mientras que otros con anomalías funcionales relativamente leves al inicio de la enfermedad pueden desarrollar fibrosis pulmonar progresiva o obstrucción de la vía aérea.^{45,46,44}

Diagnóstico

El diagnóstico de HP depende de un alto nivel de sospecha clínica, el reconocimiento de antecedentes de exposición al antígeno, y una correlación de hallazgos clínicos, radiológicos, de laboratorio y patológicos. Desafortunadamente, a menudo es imposible identificar un antígeno causal, o el intervalo entre la

exposición y el inicio de los síntomas es tan largo que la relación de causa y efecto es difícil de establecer.

Los elementos que contribuyen al diagnóstico son:

Diagnóstico de NH aguda basado en:

1. Evidencia de exposición (generalmente sustancial), documentada por antecedentes y anticuerpos específicos contra el antígeno ofensor.
2. Un síndrome gripal.
3. Aumento de neutrófilos LBA y linfocitos.
4. Mejora significativa después de eliminar el antígeno sospechoso, y el empeoramiento después de la reexposición.

El diagnóstico de NH subaguda incluye:

- 1) Evidencia de exposición y anticuerpos específicos contra el antígeno ofensor.
- 2) Disnea progresiva;
- 3) Linfocitosis LBA (generalmente > 40% en no fumadores).
- 4) Opacidades de vidrio deslustrado, centrilobulares, atenuación en mosaico fase inspiratoria, atrapamiento de aire en fase espiratorias.
- 5) Patrón funcional restrictivo con hipoxemia y reducción de la capacidad de difusión para el monóxido de carbono (DLCO).
- 6) Mejoría parcial después de retirar al paciente el alérgeno sospechoso con empeoramiento después de la reexposición.

El diagnóstico de HP crónica se basa en:

1. Evidencia de exposición y anticuerpos específicos contra el antígeno (o proliferación de linfocitos inducida por antígenos).
2. Comportamiento clínico del ILD crónico.
3. Linfocitosis en LBA.
4. Opacidades reticulares superpuestas a cambios subagudos en tomografía de alta resolución.
5. Patrón funcional restrictivo con hipoxemia y DLCO reducida;
6. Biopsia pulmonar si no hay suficiente evidencia para el diagnóstico.^{45,46,44}

ESTUDIOS DE IMAGEN

Radiografía de tórax

La radiografía de tórax puede ser normal hasta en el 20 %, la razón de este hallazgo se desconoce, aunque se sugiere que los granulomas son tan pequeños o tan escasos y la neumonitis tan sutil como para ser aparentes en la radiografía. Se encuentran hallazgos combinados de atenuación transitoria difusa, consolidación del espacio aéreo, micronódulos, imágenes reticulares y panal de abejas. En ocasiones se encuentra una leve dilatación de los ganglios linfáticos

mediastinales. Se puede encontrar cardiomegalia puede como resultado de una enfermedad pulmonar crónica hipertensión y cor pulmonale.^{35,36,44}

Tomografía de alta resolución

La tomografía de tórax de alta resolución (TCAR), es un método más sensible para evaluar el parénquima pulmonar comparativamente con la radiografía convencional de tórax, facilita el diagnóstico en casos sutiles de la enfermedad. Siendo el estudio de elección para examinar pacientes con enfermedades pulmonares intersticiales. Realiza cortes delgados de 0.625 mm a 1.5 mm, permite reconstrucción de imágenes utilizando un algoritmo espacial de alta frecuencia utilizando un multidetector volumétrico. De esta manera permite definir la anatomía del lóbulo secundario pulmonar y determinar la localización, extensión y características de las alteraciones del parénquima pulmonar. Las imágenes de fase espiratoria permiten evaluar opacidades pulmonares así como atrapamiento aéreo causado por una bronquiolitis concomitante que representa signos concomitantes de obstrucción en la vía aérea pequeña.^{31,46,}

En las formas agudas de la NH se presenta un aumento de la densidad parenquimatosa con una atenuación en vidrio despulido en parches o difusa del espacio aéreo.^{32, 33, 47}

En la fase subaguda predominan los nódulos centrolobulillares, redondos, mal definidos en vidrio despulido, pequeños <5mm con distribución bronquiolocéntrica, se hallan en forma difusa en todo el parénquima pulmonar, en la fase inspiratoria de imagen de perfusión en mosaico, en la fase espiratoria presentan opacidades en vidrio deslustrado en parches y áreas de atrapamiento aéreo. En la fase crónica presentan un patrón reticulonodular de predominio central con engrosamiento del intersticio broncovascular, bronquiectasias por tracción que en forma paulatina progresan a una imagen de conglomerados fibróticos o áreas quísticas o en panal de abeja.^{15,16,}

La presencia de una imagen quística, se puede presentar hasta en el 13% de los casos con NH en sus formas subagudas y crónicas.^{31, 33}

IMPORTANCIA DEL LAVADO BRONQUIOLO ALVEOLAR COMO DIAGNÓSTICO DE INTERVENCIÓN PARA PACIENTES CON SOSPECHA DE EPID

La TCAR puede identificar de manera no invasiva patrones de imagen específicos que pueden ser virtualmente diagnósticos o apoyar fuertemente ciertas formas de EPID.^{15,26}

El uso generalizado de TCAR para evaluar pacientes con ILD ha disminuido la necesidad de procedimientos diagnósticos invasivos, aunque el muestreo se sigue

realizando para confirmar o asegurar un diagnóstico. El análisis de LBA se realiza en pacientes con sospecha clínica de ILD a pesar de una HRCT normal ya que ocasionalmente pacientes cuya TCAR se interpretó como normal tienen evidencia de ILD en LBA o biopsia pulmonar.^{15,16,17}

El análisis del LBA rara vez es diagnóstico por sí mismo, pero los resultados del patrón pueden apoyar un diagnóstico y/o reducir el diagnóstico diferencial cuando se considera en el contexto de la historia (exposiciones ocupacionales y ambientales, ingestión de drogas, radioterapia previa), examen físico (anomalías extrapulmonares), y hallazgos radiológicos (TACAR).^{31,46,}

Sin embargo un conteo celular diferencial en el LBA normal no excluye la presencia de anomalías microscópicas en el tejido pulmonar.^{32, 33, 37}

Se realiza fácilmente, se tolera bien y se ha realizado con seguridad en pacientes agudos. Rara vez se ha reportado que precipite exacerbaciones agudas o progresión de ILD. Está contraindicado de manera relativa si el paciente tiene inestabilidad cardiopulmonar o una diátesis hemorrágica severa donde las técnicas alternativas de muestreo incluyen biopsia transbronquial (TBLB) y biopsia pulmonar quirúrgica (SLB).^{32, 33, 47}

La seguridad del BAL se mejora si se establece un protocolo de seguridad estándar. Seguimiento análisis, tinción y cultivo para la infección micobacteriana y fúngica, citopatología lo cual proporciona un fuerte apoyo para ayudar a reducir el diagnóstico diferencial.^{22, 33, 45}

Realización, manipulación y tratamiento del lavado bronquioloalveolar

El LBA recupera secreciones que recubren las superficies apicales del epitelio bronquial y alveolar (diluido por la solución salina que se utiliza para realizar LBA). Muchos factores pueden afectar la cantidad de líquido recuperado, así como los componentes celulares y acelulares de las secreciones recuperadas. Por lo tanto, la técnica es extremadamente importante.^{31,46,}

Preparación del procedimiento

Los pacientes con sospecha de ILD para los cuales el clínico está considerando el LBA se deben someter a una evaluación clínica de rutina antes del procedimiento. La TCAR realizada antes del procedimiento, ayuda a identificar aéreas geográficas para realizar el LBA con mayor probabilidad de proporcionar muestras diagnósticas. Se recomienda realizar la TCAR dentro de las 6 semanas previas al procedimiento.^{33, 47}

Procedimiento LBA

Durante la broncoscopia flexible estándar, el broncoscopio es colocado en una posición de cuña dentro del segmento broncopulmonar seleccionado. Se instila

solución salina normal (a temperatura ambiente) a través del broncoscopio, con un volumen total entre 100 y 300 ml y se divide en tres a cinco alícuotas. Después de la instilación de cada alícuota, la solución salina instilada se recupera generalmente utilizando una presión de succión negativa inferior a 100 mm Hg. Lo negativo de la presión de succión debe ajustarse para evitar el colapso de la vía aérea. El volumen total mínimo recuperado debe ser mayor igual o superior al 5% del volumen instilado (idealmente >30%). Si se recupera menos del 5% de cada volumen de alícuota instilada, el procedimiento debe ser suspendido para evitar retención de más líquido en el pulmón y daño al paciente. Un volumen mínimo de 5 ml de una muestra de LBA combinada es necesario para el análisis celular. (El volumen óptimo es 10-20 ml).^{31,46,}

Manejo del líquido LBA

El líquido LBA debe ser recogido en recipientes que no promuevan la adherencia celular a las superficies de los recipientes (por ejemplo, vidrio o polipropileno u otros plásticos que estén diseñados para cultivo de tejido en suspensión). Su método de transporte depende de cuánto tiempo se anticipa que tomará llevar la muestra para análisis al laboratorio. Puede ser transportado en "fresco" a temperatura ambiente si el laboratorio se encuentra dentro del mismo lugar y hay un mínimo de retraso entre la recuperación de líquidos de LBA y la entrega al laboratorio. Si la entrega al laboratorio toma de 30 a 60 minutos después de la recuperación, entonces los especímenes deben ser transportados a 4°C (es decir, sobre hielo). Si se prevé un tiempo de entrega superior a 1 hora, las células deben ser centrifugadas a una velocidad que mantiene la integridad celular (250–300 veces durante 10 min) y luego colocarse en un medio suplementado con nutrientes (por ejemplo, MEM25 mM HEPES o RPMI 1640+25 mM HEPES) y almacenados a 4°C, donde pueden permanecer hasta 24 horas. Si no se dispone de centrifugado se puede agregar MEM o RPMI a la muestra de lavado reunida con almacenamiento subsiguiente a 4°C hasta por 12 horas. La muestra debe ser transportada al laboratorio lo antes posible, se desaconseja un intervalo prolongado entre el LBA y procesamiento de laboratorio.^{32, 33, 48}

Procesamiento

Procesamiento rápido del líquido del LBA o suspensión celular proporciona resultados óptimos. Los especímenes con moco grueso pueden disolverse con ditiotreitol, si es necesario. El espécimen debe ser centrifugado a una velocidad apropiada, resuspendido y analizado.^{32, 33, 37}

El LBA que no va a ser analizado inmediatamente debe centrifugarse, y almacenarse en una solución nutritiva, luego se refrigera a 4°C para 24 horas. Las células que ya estaban suspendidas en un nutriente pueden refrigerarse a 4°C.

Los especímenes obtenidos por más de 24 horas no son adecuados para el análisis.³²

Análisis del LBA en el diagnóstico de EPID

Se puede realizar una variedad de estudios diagnósticos en el LBA. En los pacientes con sospecha de EPI, los estudios diagnósticos incluyen un recuento diferencial de células, estudios microbiológicos para micobacterias, hongos y citopatología.^{32, 33, 47}

Para pacientes con sospecha de ILD que se someten a LBA se recomienda realizar un conteo diferencial de células. Esto incluye linfocitos, neutrófilos, eosinófilos y mastocitos. La muestra restante puede ser utilizada para la citología celular microbiológica, virológica y /o maligna.^{32, 33, 47}

La razón del análisis celular de rutina cada vez que se realiza LBA en un paciente con sospecha de EPI es la identificación o exclusión de un patrón celular predominantemente inflamatorio (aumento de los linfocitos, eosinófilos y/o neutrófilos).^{31,45,}

Apoyar un tipo específico de EPI ayuda a reducir el diagnóstico diferencial cuando se considera en el contexto de la clínica, así como patrón tomográfico.^{33, 47}

Técnica de análisis de LBA

El análisis celular debe realizarse dentro de 1 hora si el LBA se encuentra en medios pobres en nutrientes (por ejemplo, solución salina) o dentro de 2 a 3 horas para obtener resultados óptimos si el líquido de LBA se encuentra en un medio suplementado con nutrientes. El recuento total de células (células inmunitarias nucleadas) suele ser obtenido a través de un hemocitómetro, y se determina la viabilidad celular por exclusión de azul Trypan. Se realizan recuentos diferenciales de células mediante citocentrifugación con tinción (Wright-Giemsa o May-Grunwald-Giemsa) y la enumeración de al menos 400 células.^{32, 33}

La presencia y el número relativo de eritrocitos, células epiteliales escamosas sugieren que el líquido de LBA está contaminado con secreciones de las vías respiratorias superiores, y la presencia de grandes cantidades de las células epiteliales bronquiales sugiere que el LBA puede no tener adecuadamente los espacios aéreos distales.^{33, 34}

El exceso de líquido de LBA puede ser cultivado para micobacterias y hongos en el laboratorio de microbiología, así como cribado para células neoplásicas. Estas pruebas son debido a que las infecciones y las neoplasias difusas se pueden disfrazar como EPID o coexisten con la misma.^{31,44}

Interpretación de los recuentos celulares diferenciales LBA

TABLA 1. RESUMEN DE LOS PATRONES CELULARES DE LBA EN ADULTOS SANOS NO FUMADORES Y EN PACIENTES CON ENFERMEDADES PULMONALES INTERSTICIALES (PATRONES CONSISTENTES Y UTILIDAD CLÍNICA)

I. Adultos normales (no fumadores)		Recuento diferencial de células en LBA	
Macrófagos alveolares		85%	
Los linfocitos (CD41/CD8 = 0,9-2,5)		10-15%	
Neutrófilos		<3%	
Eosinófilos		<1%	
Epitelio escamoso/células epiteliales cilíndricas ciliadas		<5%	
II. Enfermedades pulmonares intersticiales			
a. Trastornos asociados con un aumento del porcentaje de tipos específicos de células en el LBA			
<i>Patrón celular linfocítico</i>	<i>Patrón celular eosinofílico</i>	<i>Patrón celular neutrófilico</i>	
>15%	>1%	>3%	
Sarcoidosis	Neumonías eosinofílicas	Enfermedades vasculares del colágeno	
NINE	Neumonitis inducidas por drogas	Fibrosis pulmonar Idiopática	
Neumonitis por hipersensibilidad	Trasplante de médula ósea	Neumonía por aspiración	
Neumonitis inducida por drogas	Asma, bronquitis	Infección por bacterias y hongos	
Enfermedades vasculares del colágeno	Síndrome de Churg Strauss	Bronquitis	
Neumonitis por radiación	Aspergillosis broncopulmonar alérgica	Asbestosis	
Neumonía organizada criptogénica	Bacterias, hongos, helmintos, infección por	Síndrome de distres respiratorio agudo	

	Pneumocystis	
Trastornos linfoproliferativos	Enfermedad de Hodgkin	Daño alveolar difuso
b. Patrones anormales de células diferenciales en el LBA que sugieren tipos específicos de ILD		
<p>Un recuento diferencial de linfocitos > 25% sugiere enfermedad granulomatosa (sarcoidosis, neumonitis de hipersensibilidad o enfermedad crónica de berilio), Neumonía intersticial inespecífica celular, reacción a fármacos, neumonía intersticial linfoide, neumonía organizada criptogénica o linfoma.</p> <p>CD4+/CD8+ > Es altamente específico para la sarcoidosis en ausencia de una proporción aumentada de otros tipos de células inflamatorias.</p> <p>Un recuento diferencial de linfocitos >50% sugiere neumonitis por hipersensibilidad o neumonía intersticial inespecífica celular.</p> <p>Un conteo diferencial de neutrófilos >50% sugiere lesión pulmonar aguda, neumonía por aspiración o infección supurativa.</p> <p>Un recuento diferencial de eosinófilos >25% es prácticamente diagnóstico de neumonía eosinofílica aguda o crónica.</p> <p>Un recuento diferencial celular de >1% de mastocitos, >50% de linfocitos y >3% de neutrófilos es sugestivo de neumonitis por hipersensibilidad aguda</p>		
c. Otros hallazgos anormales en el lavado		
<p>Infección por microorganismos</p> <p>Células malignas (microscopía óptica, citometría de flujo)</p> <p>Fluido sanguinolento que aumenta en alícuotas sucesivas</p> <p>Líquido lácteo con ácido periódico positivo tinción de Schiff y restos amorfos</p> <p>Respuesta proliferativa de los linfocitos in vitro al antígeno específico del berilio</p>	<p>Infecciones respiratorias inferiores</p> <p>Cáncer</p> <p>Hemorragia pulmonar</p> <p>Daño alveolar difuso</p> <p>Proteinosis alveolar pulmonar</p> <p>La enfermedad crónica del berilio</p>	

Un mayor número de células inmunitarias nucleadas, anormales y proporciones de tipos de células inmunes pueden sugerir o apoyar tipos de EPID.

En ausencia de una infección el patrón celular mezclado se puede observar con cualquier EPID. Cuando se observan patrones celulares mixtos, el tipo de célula dominante puede ser el más consistente con un diagnóstico específico de EPID.

Un recuento diferencial de células de líquido de LBA con más del 15% de linfocitos, mayor que 3% de neutrófilos, mayor que 1% de eosinófilos o más de

0,5% de mastocitos indica LBA (con patrón celular linfocítico, patrón celular neutrofílico), patrón celular eosinofílico), o mastocitosis en el LBA respectivamente.^{32, 33}

Un recuento diferencial de linfocitos mayor o igual al 25% sugiere enfermedad pulmonar granulomatosa (por ejemplo, sarcoidosis, HP, NSIP, enfermedad crónica del berilio, reacción al fármaco, NL, NOC, o linfoma), mientras que un recuento diferencial de linfocitos mayor al 50% es particularmente sugerente de HP o NSIP celular. Un recuento diferencial de eosinófilos mayor o igual al 25% es prácticamente el diagnóstico de enfermedad pulmonar eosinofílica en entorno clínico. Un recuento diferencial de neutrófilos mayor o igual al 50% apoya fuertemente la lesión pulmonar aguda, la neumonía por aspiración o infección supurativa. Finalmente, un mastocito recuento diferencial superior al 1% combinado con un recuento linfocítico diferencial superior al 50% y un recuento de neutrófilos, superior al 3% es sugerente de HP.^{32, 33, 47}

El predominio de los macrófagos que contienen las inclusiones con aumentos o no en otros tipos de células es compatible con EPID relacionados con el tabaquismo, tales como DIP, RBILD, histiocitosis de células de Langerhans. El predominio de macrófagos cargados de hemosiderina es sugestivo de síndromes de hemorragia alveolar resultantes de hemosiderosis pulmonar o en el daño alveolar difuso.^{32, 33, 47}

Hay otras pruebas que se pueden realizar en LBA en casos clínicos específicos como la tinción con hemossinina si se sospecha de macrófagos cargados de hemosiderina. La microsonda electrónica de energía dispersiva se puede realizar un análisis si se sospecha partículas de polvos inorgánicos dentro de los macrófagos.⁴⁷

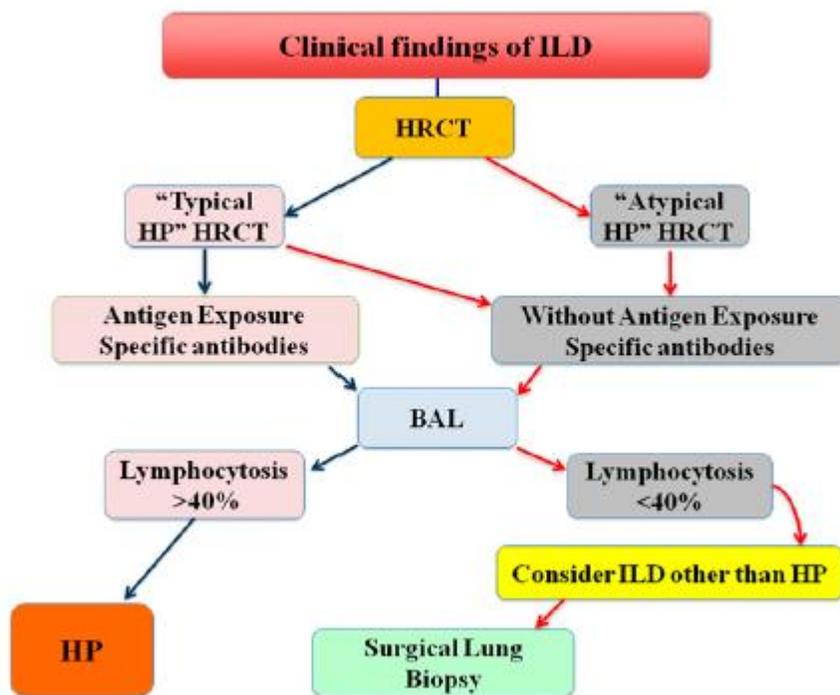
Por lo tanto el análisis celular e inmunocitoquímico del LBA es de gran interés en la valoración diagnóstica de las EPID ya que es útil para distinguir HP de otras formas de enfermedades pulmonares intersticiales.^{22, 33, 47}

El análisis bioquímico y la determinación de inmunoglobulinas no aportan datos de interés. No se ha demostrado que la práctica seriada del LBA tenga interés en la valoración del pronóstico o de la respuesta al tratamiento. El LBA puede evitar la necesidad de practicar una biopsia pulmonar en algunas EPID como en la neumonitis por hipersensibilidad.^{33, 44}

Algoritmo diagnóstico en Neumonitis por hipersensibilidad.

El algoritmo diagnóstico para la Neumonitis por hipersensibilidad subaguda y crónica toma en consideración 2 hallazgos importantes para sospechar neumonitis por hipersensibilidad: antecedente de exposición basada en la presencia de anticuerpos específicos, así como hallazgos clínicos y funcionales de enfermedad pulmonar intersticial. Tanto el antecedente de exposición como la presencia de anticuerpos específicos circulantes son necesarios en países con alta prevalencia

de exposición a antígenos. El análisis de LBA no es requerido en todos los casos; Sin embargo la presencia de TACAR típica y linfocitosis en el lavado hacen que el diagnóstico sea seguro. Las características típicas que se encuentran en la TACAR son opacidades en vidrio deslustrado, nódulos pequeños, mal definidos y áreas irregulares de perfusión en mosaico en parche por atrapamiento aéreo en la fase espiratoria. Cualquier otra combinación hace el diagnóstico más difícil, y ante la ausencia de otro diagnóstico se recomienda la biopsia pulmonar. Aunque la biopsia transbronquial a menudo se realiza con el LBA, es poco común encontrar características para rendimiento diagnóstico de HP; Requiriendo de una biopsia pulmonar quirúrgica.^{32, 33, 47}



Biopsia pulmonar

El diagnóstico definitivo y específico de las EPID requiere en muchos casos el análisis histológico del parénquima pulmonar. La biopsia transbronquial realizada mediante fibrobroncoscopia puede permitir el diagnóstico de varias EPID incluyendo la neumonitis por hipersensibilidad. Por el contrario no es rentable para el diagnóstico de las neumonías intersticiales idiopáticas (excepto la NOC). El hallazgo de parénquima pulmonar normal no descarta la presencia de EPID. La biopsia pulmonar abierta por minitoracotomía o por videotoracoscopia está indicada en todos los casos en que no se ha obtenido un diagnóstico específico de EPID. La videotoracoscopia supone un menor tiempo operatorio, menos incidencia

de complicaciones postoperatorias y reducción de la estancia hospitalaria. Su indicación debe valorarse en cada caso en particular, ya que dependerá del estado clínico del paciente y de las ventajas que pueda implicar desde el punto de vista diagnóstico y terapéutico. Las áreas a biopsiar deben ser predeterminadas por los hallazgos de la TACAR. Deben tomarse muestras de al menos dos áreas diferentes, una con aspecto macroscópico patológico, y otra con aspecto macroscópico normal. La biopsia pulmonar transparietal con aguja no debe utilizarse, debido al pequeño tamaño de las muestras obtenidas y a la gran incidencia de neumotórax secundario.^{29, 31, 33}

HISTOPATOLOGÍA

Los cambios observados por histopatología son similares, independientemente del antígeno causal de la NH, pero dependiendo de la cronicidad de la misma se encuentran algunas diferencias.³²

Neumonitis por hipersensibilidad aguda: En las formas agudas estos datos son poco precisos, debido que rara vez se realiza una biopsia quirúrgica. Se ha encontrado infiltrado linfoplasmocitario, deposición de fibrina e infiltrado neutrofílico y eosinofílico en los espacios alveolares así como depósito de inmunoglobulina y complemento en los vasos.^{12, 13, 27}

Neumonitis por hipersensibilidad subaguda: Se encuentra un infiltrado inflamatorio intersticial linfocítico que involucra la pared alveolar y en el 70% de los casos la presencia de granulomas los cuales son no necrotizantes pobremente, pequeños menor a 150 micras de diámetro, con distribución en la pared de los bronquios, alveolos y raramente en vasos sanguíneos. Estos pueden durar 6 meses y desaparecer después de evitar la exposición al antígeno. La catepsina-K es un marcador inmunohistoquímico, sensible para la detección de microgranulomas.

La bronquiolitis celular involucra el bronquiolo respiratorio con hiperplasia linfoidea preribronquial, así como fibrosis preribronquiolar y obstrucción luminal. Fibrosis luminal: también llamada cuerpos de Masson es frecuentemente observada en los conductos alveolares ocasionando bronquiolitis obliterante. Los macrófagos espumosos a veces se acumulan en la luz alveolar extendiendo la fibrosis intraluminal cuando ocurre en un lóbulo desarrolla el patrón de neumonía organizada y fibrosis.^{32, 33, 47}

Neumonitis por hipersensibilidad crónica: Las características histopatológicas desarrollan varios patrones de NINE, NIU, NOC. Se encuentra fibrosis periférica en parches, fibrosis preribronquiolar, la cual se extiende hacia la periferia y los cuerpos de Schaumann.^{32, 36}

4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La **linfocitosis en el LBA** de la (NH) *tiene un papel diagnóstico* y también **pronóstico**, pues los porcentajes elevados sugieren una mejor evolución de la enfermedad.^{21, 43, 47}

Por otro lado, la observación de que sólo una parte de las personas expuestas a un antígeno desarrollan enfermedad nos sugiere que factores adicionales al huésped y/o ambientales pudieran jugar un papel clave en la predisposición al padecimiento.^{22, 33, 37}

5. JUSTIFICACIÓN:

- La **linfocitosis en el LBA** de la (NH).

Tiene un papel diagnóstico y también **pronóstico**, pues los porcentajes elevados sugieren una mejor evolución.

La linfocitosis en el LBA puede predecir la respuesta al tratamiento

- En México los pacientes con NH, tienen un menor número de linfocitos que los comparados internacionalmente.
- Lo cual se relaciona con el valor diagnóstico y pronóstico.
- En pacientes con linfocitos > 68% se puede esperar buena respuesta al tratamiento.
- Los pacientes con número de linfocitos <68% se espera mala respuesta al tratamiento.^{32, 33, 49}

En un estudio realizado en el INER de 26 pacientes con diagnóstico de NH inducida por palomas que hubieran llevado tratamiento por dos años se encontró que todos los pacientes presentaron linfocitosis en el LBA, pero el grupo con mejoría tuvo un mayor porcentaje de linfocitos (79±16 vs 53±15%), estadísticamente significativo ($p < 0.001$) comparado con el grupo que empeoró. Se estableció un límite de corte de 68% de linfocitos en el conteo celular. Con una sensibilidad del 84% y especificidad del 77% (con un valor predictivo positivo del 78%) para predecir buena respuesta al tratamiento.^{31, 33, 47}

La neumonitis por hipersensibilidad se caracteriza por un marcado incremento de linfocitos en el LBA, típicamente linfocitos tipo T en el número absoluto y porcentual en más del 50%, acompañado de disminución de macrófagos alveolares independientemente de la clínica y el tipo de antígeno inhalado.^{32, 33, 48}

Los linfocitos en el LBA de HP muestran los niveles más altos de todas las EPD. Este aumento es inusual en otros diagnósticos diferenciales, incluyendo FPI. Sin embargo, los pacientes con NH crónica o fumadores presentan un incremento menor de linfocitos en el lavado comparado con la presentación aguda o subaguda.^{32, 33, 47}

Por el contrario, la evaluación de fenotipos de células T CD4+/ CD8+, ha mostrado resultados inconsistentes.^{32, 33, 47}

Varios estudios han reportado un incremento de las células T CD8+ con una disminución en la relación CD4+ /+ CD8.

Algunos estudios muestran que ambas subpoblaciones se acumulan sin cambios en la relación, sin embargo, otros estudios han reportado un claro predominio de células T CD4+ con el aumento de la relación CD4+/CD8+.^{12, 13, 27}

Varias razones pueden explicar esta variabilidad, incluyendo el tipo de HP, el cuadro clínico de presentación, así como el tiempo transcurrido entre la última exposición al antígeno y la realización del lavado. También se ha reportado una disminución de la relación células T CD4+/ CD8+ durante el verano.^{32, 33,}

Del mismo modo, los fumadores y los pacientes con formas crónicas o fibróticas de la enfermedad presentan niveles más altos de CD4+. Así como una acumulación predominante de CD8+ se ha visto principalmente en los no fumadores con NH aguda o subaguda.^{12, 13, 27}

La relación CD4 +/ CD8+ varía, y en la actualidad no existe una norma para distinguir cuando una o la otra aumenta.^{22, 13}

En estudios realizados en el INER Ismael Cosío Villegas en el LBA de pacientes Mexicanos con NH, se encontraron porcentajes más bajos de linfocitos a lo descrito internacionalmente, con predominio de neutrófilos, lo cual predice mala respuesta al tratamiento en estos pacientes. Por lo tanto se considera que una de las múltiples diferencias posibles, entre los enfermos de nuestro país y los de otros países, es el ambiente en el que se desarrolla la enfermedad y/o factores genéticos asociados que pudieran explicar esta disminución de linfocitos.^{32, 33,}

La NH puede, en un porcentaje importante de los casos, desencadenar fibrosis pulmonar con la consecuente invalidez física y muerte a mediano plazo. Esta mala progresión de la NH es extremadamente rara en otros países, donde la evolución de los pacientes afectados suele ser benigna a pesar de tener estrecha convivencia con aves. La NH se asocia con varios antígenos ocupacionales pero sólo un pequeño porcentaje de personas expuestas desarrolla la enfermedad. Lo cual sugiere fuertemente que la NH es probablemente el resultado de un proceso de dañar dos veces primero el factor de riesgo ya sea debido a alteraciones genéticas, y/o exposición ambiental, seguido del factor inductor con la exposición al antígeno. Aun no se conoce como la exposición al antígeno, medio ambiente y alteraciones genéticas interaccionan para inducir la NH. Pero el papel de los factores genéticos del huésped en la determinación de susceptibilidad a

enfermedades poligénicas es evidente pero difícil de evaluar. En HP varios genes son propensos a estar involucrados, pero los estudios son escasos y se han centrado en el complejo mayor de histocompatibilidad. Mediante el uso de PCR se ha demostrado que varios alelos y haplotipos del complejo principal de histocompatibilidad de clase II están implicados en conferir susceptibilidad (HLA-DRB1 * 1305 / HLA-DQB1 * 0501) o la resistencia (HLA-DRB1 * 0802) de HP relacionado con la exposición a aves en pacientes Mexicanos.^{32, 33, 48}

Así mismo el análisis de polimorfismos de la región promotora 5V del gen TNF- α mostró que los pacientes que exhiben el (308) alelo TNF-2-eran más jóvenes, con inicio de la enfermedad en menor tiempo de exposición a aves, y se muestra un proceso inflamatorio más activo. Los polimorfismos TNF- α también se han examinado en el pulmón del granjero junto con el polimorfismo TNF-b intrón. La frecuencia del alelo TNF-a2, un genotipo asociado al aumento de la expresión de TNF- α fue mayor en los pacientes con pulmón del granjero.^{12, 13, 27}

En otro estudio realizado en la ciudad de México se determinó la asociación entre la zona urbana de origen del paciente en la ciudad de México y la prevalencia de neumonitis por hipersensibilidad inducida por antígeno aviario. Se dividió la Ciudad de México en cinco zonas geográficas. Se encontró que existe un riesgo aumentado (3.8 veces) de desarrollar NH en quienes tienen convivencia con aves, como las palomas, y viven en la franja que incluye el SE y NE lo cual se asoció a la presencia de un el basurero de la ciudad de México durante más de 20 años, albergando una gran cantidad de desechos orgánicos que pueden disecarse y quedar suspendidos en el aire ambiente. Estas partículas orgánicas podrían actuar como antígenos o coadyuvar al efecto del antígeno aviario y precipitar la enfermedad si fueran inhalados en forma continua por personas susceptibles. La combinación de susceptibilidad a la exposición del antígeno aviario más la inhalación de partículas orgánicas dispersas en el aire que se respira actúan de forma sinérgica para desencadenar el cuadro de inflamación que se observa en los pacientes con NH.^{33, 43, 47}

6. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Existe correlación entre la disminución de linfocitosis en el LBA de pacientes diagnosticados con NH y factores de riesgo ambientales y genéticos?

7. HIPÓTESIS

Una de las múltiples diferencias entre los enfermos de nuestro país comparado con otros países es la disminución de la linfocitosis, por lo tanto se espera encontrar factores de riesgo asociados al medio ambiente en el que se desarrolla la enfermedad, determinados polimorfismos genéticos asociados a la proteína de transporte TAP (transportador asociado con la presentación de antígeno). Así como determinar si la neumonitis por hipersensibilidad se encuentra asociada a otras enfermedades inmunológicas.

8. OBJETIVOS DE INVESTIGACIÓN

a) OBJETIVO GENERAL:

- Correlacionar factores de riesgo relacionados con mal pronóstico en pacientes con NH con disminución de linfocitos en el LBA.
-

b) OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Establecer un punto de corte de linfocitos para la cronicidad de la enfermedad en México.
- Comparar el número de linfocitos con FVC <60%, DLCO <40%, PSAP >30 mm Hg, edad 40 años como factores de riesgo de mortalidad temprana.
- Comparar la respuesta al tratamiento entre aquellos tratados con esteroides y aquellos a los que se les inicio tratamiento con esteroide e inmunosupresor.

9. MATERIAL Y METODOS

Estudio de tipo descriptivo observacional, retrospectivo.

a) **Lugar del estudio**

Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, en la Ciudad de México.

b) **Descripción de la población de estudio**

Estudio anidado a partir de la cohorte de Neumonitis por hipersensibilidad del pabellón 1. No requiere consentimiento informado.

c) Procedimientos del estudio

Contamos con el consentimiento informado del pabellón 1 para estudios de investigación.

d) Número necesario de sujetos de investigación

A convenir

e) Criterios de inclusión y exclusión

• **Criterios de inclusión**

- ✓ Pacientes de la clínica de enfermedades intersticiales del INER
- ✓ Mayores de 18 años con diagnóstico de NH por consenso
- ✓ Reporte de LBA con patrón de linfocitosis entre 40-68%.
- ✓ Pacientes con exposición a aves (antígeno aviario positivo)
- ✓ Antígeno aviario positivo

• **Criterios de exclusión**

- ✗ Pacientes con evidencia de otra neumopatía intersticial.
- ✗ Que no quiera participar en el estudio

f) Captura y procesamiento de la información



g) Análisis estadístico

Para resumir las variables cualitativas se utilizaron frecuencias absolutas y relativas, mientras que para las variables cuantitativas se utilizará el promedio y desviación estándar o, en caso de no tener una distribución normal, mediana y extremos. Se utilizó la prueba t Student pareada para comparación entre los grupos. Se utilizó la prueba de chi cuadrada para comparar entre los grupos las variables nominales. Se utilizó un modelo de regresión para tratar de determinar qué variables pudieran estar relacionadas con una mayor sintomatología. En todos los casos se consideró un valor de $p < 0.05$ de dos colas para significancia estadística.

10. DEFINICIÓN OPERACIONAL DE LAS VARIABLES

VARIABLE	TIPO DE VARIABLE	DEFINICIÓN OPERACIONAL
Edad	Cuantitativa discreta	Años cumplidos al momento del diagnóstico
Género	Cualitativa nominal	Según sexo biológico
Hábito tabáquico	Cualitativa nominal	Presencia o historia de tabaquismo
Factores de riesgo	Cualitativa nominal	Presencia o ausencia de factores de riesgo para neumonitis por hipersensibilidad
Principales síntomas	Cualitativa nominal	Frecuencia de síntomas específicos
Gravedad de la disnea	Cuantitativa discreta	Grado de disnea medida con escala MMRC.
Principales hallazgos del examen físico	Cualitativa nominal	Frecuencia de hallazgos físicos específicos
FVC (Lts/%)	Cuantitativa continua	Capacidad vital forzada expresada en litros y en porcentaje del predicho
FEV 1(Lts/%)	Cuantitativa continua	Volumen espiratorio forzado en el primer segundo expresado en litros y en porcentaje del predicho.
TLC (Lts/%)	Cuantitativa continua	Capacidad pulmonar total expresada en litros

		y en porcentaje del predicho.
CV (Lts/%)	Cuantitativa continua	Capacidad vital expresada en litros y en porcentaje del predicho.
VR (Lts/%)	Cuantitativa continua	Volumen residual expresado en litros y en porcentaje del predicho.
DLCO (%)	Cuantitativa continua	Difusión de monóxido de carbono sado en porcentaje del predicho.
CM6M	Cuantitativa continua	Metros caminados en 6 minutos
Antígeno aviario	Cuantitativa continua	Antígeno aviario positivo o negativo.
Anticuerpos circulantes	Cuantitativa discreta	Presencia y niveles séricos
PSAP >30 mm	Cuantitativa continua	Presión arterial pulmonar medida en mm Hg
Número de linfocitos	Cuantitativa discreta	Número de linfocitos reportado en el LBA

VARIABLES			
	Cualitativa	Cuantitativa	Tipos
Edad		X	Discreta
Sexo	X		Nominal
FVC (Lts/%)		X	Continua
DLCO <40%,		X	Continua
PSAP >30 mm		X	Continua
Número de linfocitos		X	Discreta

11. CONSIDERACIONES ÉTICAS

Esta investigación fue realizada sin riesgo. El tipo de riesgo debe ser considerado de acuerdo a lo establecido en el Art. 17 del REGLAMENTO de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud. Este protocolo de investigación se aprobó por el comité de bioética del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias el 18 de Octubre del 2017 con código asignado por el comité.

12. RESULTADOS

	Variables	Mediana /N: 47	DE/ Porcentaje	Límite Mínimo	Límite máximo	Distribución(Shapiro-Wilk)	
Demográficas	Edad medias	52	11.34	49.13	55.79	Normal	
	Sexo(H/M)	12 35	25.5 74.5				
	Exposición Aves	36	76.6				
	Tiempo de exposición a las aves (Años)	10	8.17	0.5	30	No normal	
Síntomas	Tiempo de síntomas (meses)	12	24.83	1	120	No normal	
	Disnea (Si)	43	91.5				
	MRC(n:45)						
		0 2	4.3				
		1 12	25.5				
		2 20	42.6				
		3 11	23.4				
		Tos (Si)	43	91.5			
		Pérdida de Peso(Si)	21	44.7			
	Xeroftalmia(Si)	5	10.6				
Paraclínicos	Antígeno Aviario	31	66				
	Antígeno aviario (valor)	1.081	1.19	0.19	4.45	No normal	

LBA	Patrón de predominio (n:44)					
	Macrofagico	23	48.8			
	Linfocitico	21	44.7			
	Linfocitos(n:47, Valor)	49	22.79	3	87	
Gasométricos (n:44)	pH	7.34	0.44	4.44	7.48	Normal
medias	PaO2	53.36	18.08	20	116	Normal
	PaCO2	36.73	6.33	25.8	52	Normal
	SatO2	78.9	18.16	1.5	98.1	Normal
PFR	FEV1/ FVC	0.87	0.071	0.68	1.07	No Normal
	FEV 1 %	68	21.8	27	110	No Normal
	FVC %	64	21.86	28	112	No Normal
	DLCO	49	26.71	1	96	No normal
Ecocardiograma (n:27)	FEVI(%)	70	6.9	56	85	No normal
	PSAP (%)	38.48	15.4	18	95	Normal
	TAPSE (%)	24.63	4.84	18	38	normal

Asociación genética

Se analizaron 5 genes codificantes para proteínas involucradas en el procesamiento y presentación antigénica en pacientes con neumonitis por hipersensibilidad (n=47), dividiéndose en dos subgrupos con respecto al predominio celular en el lavado broquioloalveolar (LBA) como macrofágicos (HP-M) y linfocíticos (HP-L). Se realizó genotipificación de 18 polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs) a través de PCR en tiempo real empleando sondas comerciales taqman. Las características de los genes y SNPs evaluados se presentan en la tabla 1.

TABLA 1.

Gen		SNP		
Símbolo	Nombre	Id	Cambio	Localización
<i>PSMB9</i>	Proteasome subunit beta 9	rs241418	T>C	3' UTR
		rs2071534		Variante intron
		rs17587	G>A	Missense
<i>PSMB8-AS1</i>	Proteasome subunit beta 8	rs2071542	T>C	Variante intron, codon sinonimo, variante río arriba 2 KB. (intron variant,synonymous codon,upstream variant 2KB)
		rs2071543	C>A	Intron variant,missense,upstream variant 2KB
		rs9276810	G>A	Intron variant,upstream variant 2KB
<i>GEN TAP1</i>	Transporter 1, ATP binding cassette subfamily B member	rs1057141	G>A	Missense
		rs2127679	T>C	Missense
		rs4148882	T>C	Variante intron
		rs41561219	A>G	Missense
		rs1057149	G>A	Missense
<i>GEN TAP2</i>	Transporter 2, ATP binding cassette subfamily B member	rs3763365	T>C	Upstream variant 2KB
		rs241441	G>A	Synonymous codon
		rs13501	G>A	intron variant,utr variant 3 prime
		rs2071544	G>A	Intron variant
		rs241433	T>G	Intron variant
<i>GEN TAPBP</i>	TAP binding protein	rs2071888	G>C	Missense
		rs2282851	C>T	Intron variant

En el gen *PSMB9* se genotipificaron 3 SNPs, el rs241418 se encontró monomorfo en ambos grupos, es decir, el 100% de los sujetos de ambos subgrupos presentan solo el alelo T. En el rs2071534 se encontró el genotipo GG con una frecuencia mayor al 65% en el grupo HP-L, mientras que para el grupo HP-M este genotipo alcanza el 80%. En los genotipos AG y AA se distribuye el resto de la frecuencia (<20%). En el SNP rs17587 se encontró el genotipo GG con una frecuencia mayor al 95% para ambos grupos. No se encontró ninguna diferencia estadística significativa en las frecuencias ni de genotipos ni alelos en los grupos de estudio (tabla 2).

TABLA 2.

FRECUENCIAS GENOTIPOS							
GEN <i>PSMB9</i>	HP MACROFÁGICOS		HP LINFOCITICOS		p	OR	IC 95%
	n	FG%	n	FG%			
rs241418							
TT	22	100.00	24	100.00	NA		
CT	0	0.00	0	0.00	NA		
CC	0	0.00	0	0.00	NA		
total	22	100.00	24	100.00			
rs2071534							
GG	16	80.00	13	65.00	0.48	2.15	0.51-9.0
AG	0	0.00	3	15.00	0.23	0.00	Und-Und
AA	4	20.00	4	20.00	1.00	1.00	0.21-4.70
total	20	100.00	20	100.00			
rs17587							
GG	21	95.45	23	95.83	1.00	0.91	0.05-15.53
AG	1	4.54	0	0.00	0.47	Und	Und-Und
AA	0	0	1	4.16	1.00	0.00	Und-Und
total	22	100.00	24	100.00			

En el gen *PSMB8-AS1* se genotipificaron 3 SNPs: En el SNP rs2071542 se encontró el genotipo CT con una frecuencia mayor al 60% para ambos grupos. En el genotipo TT con una frecuencia del >30% para ambos grupos. El resto de la frecuencia (<5%) se distribuye en el genotipo CC. En el SNP rs2071543 se encontró el genotipo AA con una frecuencia del 52% en el grupo HP-L, mientras

que para el grupo HP-M este genotipo alcanza el 42%. El resto de la frecuencia <10% se distribuye en el genotipo CA. En el SNP rs9276810 se encontró el genotipo GG con una frecuencia del 75% para ambos grupos. En los genotipos AG y AA se distribuye el resto de la frecuencia (<25%). No se encontró ninguna diferencia estadística significativa en las frecuencias ni de genotipos ni alelos en los grupos de estudio (tabla 4).

TABLA 4.

GEN PSMB8- AS1	HP MACROFÁGICOS		HP LINFOCITICOS				
	n	FG%	n	FG%			
rs2071542							
TT	7	33.33	7	31.81	1.00	1.07	0.29-3.83
CT	14	66.66	14	63.63	1.00	1.14	0.32-4.01
CC	0	0.00	1	4.54	1.00	0.00	Und-Und
total	21	100.00	22	100.00			
rs2071543							
CC	10	47.61	11	47.82	1.00	0.99	0.30-3.24
CA	2	9.52	0	0.00	0.22	Und	Und-Und
AA	9	42.85	12	52.17	0.56	0.68	0.20-2.26
total	21	100.00	23	100.00			
rs9276810							
GG	15	75.00	18	75.00	1.00	1.00	0.25-3.93
AG	5	25.00	6	25.00	1.00	1.00	0.25-3.93
AA	0	0	0	0.00	NA		
total	20	100.00	24	100.00			

En el gen *TAP1* se genotipificaron 5 SNPs: En el SNP rs1057141 se encontró el genotipo GG con una frecuencia mayor al 86%, en el grupo HP-L, mientras que para el grupo HP-M este genotipo alcanza el 94.4%. En el genotipos AG se distribuye el resto de la frecuencia (<15%). Mientras que el genotipo AA no se encontró en ningún grupo. En el SNP rs2127679 se encontró monomorfo en ambos grupos, es decir, el 100% de los sujetos de ambos subgrupos presentan solo el alelo T. En el SNP rs4148882 se encontró el genotipo TT con una frecuencia mayor al 50% en el grupo HP-M, mientras que para el grupo HP-L este genotipo alcanza el 58.2%. En los genotipos CT y CC se distribuye el resto de la frecuencia (<30%). En el SNP rs41561219 se encontró el genotipo AA con una frecuencia mayor al 84% en el grupo HP-M, mientras que para el grupo HP-L este

genotipo alcanza el 100%. El genotipo AG no se encontró en ningún grupo. En el genotipo GG se distribuye el resto de la frecuencia (<15%) en el grupo de HP-M, mientras que para el grupo HP-L este genotipo no se encontró. En el SNP rs1057149 se encontró el genotipo AG con una frecuencia mayor al 64% en el grupo HP-M, mientras que para el grupo HP-L este genotipo alcanza el 100%. Los genotipos GG y AA no se encontraron en el grupo de HP-L mientras que en el grupo de HP-M se distribuye el resto de la frecuencia (<30%). No se encontró ninguna diferencia estadística significativa en las frecuencias ni de genotipos ni alelos en los grupos de estudio (tabla 4).

En el gen TAP2 se genotipificaron 5 SNPs: En el SNP rs3763365 se encontró el genotipo TT con una frecuencia mayor al 47% en el grupo de HP-M, mientras que para el grupo HP-L este genotipo alcanza frecuencia mayor al 56%. En los genotipos CT y CC se distribuye el resto de la frecuencia (<30%). En el SNP rs241441 se encontró el genotipo GG con una frecuencia mayor al 80% para ambos grupos. El resto de la frecuencia (<5%) se distribuye en el genotipo AG. El genotipo AA no se encontró en ninguno de los grupos. En el SNP rs13501 se encontró el genotipo GG con una frecuencia del 57.14% en el grupo de HP-M, mientras que en el grupo de HP-L alcanza el 62.5%. El resto de la frecuencia se distribuye en el genotipo AG con una frecuencia del 42.85% para el grupo de HP-M y 37.5% en el grupo de HP-L. El genotipo AA no se encontró. En el SNP 2071544 se encontró el genotipo GG con una frecuencia del 60% en el grupo de HP-M, mientras que para el grupo de HP-L este genotipo alcanza el 56.25%. En los genotipos AG y AA se distribuye el resto de la frecuencia (<30%). En el SNP rs241433 se encontró el genotipo TT en el grupo de HP-L con una frecuencia del 100%, mientras que para el grupo de HP-M alcanza una frecuencia de 40%. En los genotipos GT y GG se distribuye el resto de la frecuencia 40% y 20% respectivamente en el grupo de HP-M, sin encontrarse en el grupo de HP-L. No se encontró ninguna diferencia estadística significativa en las frecuencias ni de genotipos ni alelos en los grupos de estudio (tabla ##).

En el GEN TAPBP se genotipificaron 2 SNPs: El SNP rs2071888 se encontró el genotipo GG con una frecuencia del 83.33% en el grupo de HP-M y 50% en el grupo de HP-L. En los genotipos CG y CC se distribuye el resto de la frecuencia (<25%). En el SNP rs2282851 se encontró el genotipo CT en el grupo de HP-M con una frecuencia del 72.72% en comparación al 39.13% en el grupo de HP-L. En los genotipos CC y TT se distribuye el resto de la frecuencia (<34%), (obteniendo una p de 0.03, OR de 4.10 y un IC de 1.17-14.58).

13. DISCUSIÓN

La neumonitis por hipersensibilidad (NH) representa una de las principales causas de afección intersticial en nuestro país, relacionada siempre a la inhalación de múltiples polvos orgánicos. La prevalencia de la NH es difícil de estimar ya que varía de país a país, y aun dentro de un mismo lugar. Clínicamente, las formas agudas y subagudas son las más frecuentes, pero evolucionan a la cronicidad, como sucede en nuestro país, donde el contacto al antígeno es de baja intensidad y por tiempos prolongados con una mortalidad del 29% a 5 años. El diagnóstico se establece básicamente con la identificación del alérgeno (exposición y anticuerpos), disnea y crepitantes, patrón restrictivo funcional, imagen tomográfica compatible, casi siempre la presencia de vidrio despulido y nódulos broncocéntricos, linfocitosis en el lavado bronquioloalveolar (LBA) y con el patrón histológico de inflamación intersticial linfocítica y granulomas mal definidos. El reconocerla a tiempo tendrá implicaciones no sólo terapéuticas sino también pronósticas, por lo que la finalidad del presente texto es mencionar los aspectos más relevantes de esta entidad pulmonar.

14. CONCLUSIONES

El análisis bioquímico y la determinación de inmunoglobulinas no aporta datos de interés. No se ha demostrado que la práctica seriada del LBA tenga interés en la valoración del pronóstico o de la respuesta al tratamiento. El LBA puede evitar la necesidad de practicar una biopsia pulmonar en algunas EPID. A pesar de ello, en la mayoría de los casos el valor diagnóstico del LBA va a ser orientativo, permitiendo apoyar un diagnóstico provisional o sugerir una alternativa diagnóstica. En la Neumonitis por hipersensibilidad caracterizada por la alveolitis linfocítica, se ha demostrado la expresión aumentada de CCL18, mediador atrayente de los linfocitos T, lo que indicaría que su bloqueo terapéutico podría disminuir la infiltración de linfocitos que caracteriza a esta enfermedad. El análisis celular e inmunocitoquímico del lavado broncoalveolar (LBA) es de gran interés en la valoración diagnóstica de las EPID ya que es útil para distinguir HP de otras formas de enfermedades pulmonares intersticiales.

15. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Mejía Ávila M. E, Estrada Garrido A, Suárez Landa, T, Alonso Martínez D, Gaxiola Gaxiola, M. Carrillo Rodríguez, J. G. La linfocitosis en el lavado bronquioloalveolar puede predecir la respuesta al tratamiento en pacientes con neumonitis por hipersensibilidad. *Rev Inst Nal Enf Resp Mex.* 2007; 20: 183-188.
2. Mejía Ávila M. E, Estrada Garrido A, Suárez Landa, T, Alonso Martínez D, Gaxiola Gaxiola, M. Carrillo Rodríguez, J. G. Neumonitis por hipersensibilidad. *Neumología y Cirugía De Tórax*, Vol. 66, No. 3, 2007.
3. Carrillo-Rodríguez J. G, Sansores, R. Castrejón, A. Pérez-Padilla R, Ramírez-Venegas, A. Selman, M. Neumonitis por hipersensibilidad en la ciudad de México. *Salud pública de México.* Vol.42, No.3, Mayo-Junio de 2000. 201-206.
4. Moisés Selman, M.D. Ivette Buendía-Roldán, M.D. Immunopathology, diagnosis, and management of hypersensitivity pneumonitis. *Semin Respir Crit Care Med.* 2012; 33: 543–554.
5. Moisés Selman, MD. Hypersensitivity pneumonitis: a multifaceted deceiving disorder. *Clin Chest Med.* 2004. Vol. 25; 531–547
6. Tamiko Takemura, Takumi Akashi, Yoshio Ohtani, Naohiko Inase and Yasuyuki Yoshizawa. Pathology of hypersensitivity pneumonitis. *Curr Opin Pulm Med* 2008, 14:440–454.
7. Ferran Morell, MD, Ana Villar, MD, Iñigo Ojanguren, MD2, Xavier Muñoz, MD2, María-Jesús Cruz, PhD. Hypersensitivity Pneumonitis: Challenges in diagnosis and management, avoiding surgical lung biopsy. *Journal of Cancer* 2016; Vol. 7: 395-403.
8. Karen C. Patterson, MD, Cecile S. Rose, MD, MPH. Hypersensitivity pneumonitis. Capítulo 64. *Clinical Respiratory Medicine.* P. 1153-1164.
9. Craig S. Glazer. Chronic hypersensitivity pneumonitis: Important considerations in the work-up of this fibrotic lung disease. *Curr Opin Pulm Med* 2015; Vol. 21:171–177.
10. Shinichiro Ohshimo, Francesco Bonella, Josune Guzman, Ulrich Costabel. Hypersensitivity Pneumonitis. *Immunol Allergy Clin N Am:* 2012; Vol. 32: 537–556.

Kumar, V., A. K. Abbas, N. Fausto y J. C. Aster Robbins y Cotran. Patología estructural y funcional. Capítulo 6. Trastornos de la inmunidad. Ed. Elsevier, nos de la inmunidad, 8ª ed. P 199-212.

11. Yasunari Miyazaki, MD; Tomoya Tateishi, MD; Takumi Akashi, MD; Yoshio Ohtani, MD; Naohiko Inase, MD; and Yasuyuki Yoshizawa. Clinical predictors and histologic appearance of acute exacerbations in chronic hypersensitivity pneumonitis. *Chest* 2008; Vol. 134:1265–1270.

12. Mariana S. Lima, Ester N.A.M. Coletta, Rimarcs G. Ferreira, Dany Jasinowodolinski, Jaquelina S.O. Arakaki. Subacute and chronic hypersensitivity pneumonitis: Histopathological patterns and survival. *Respiratory Medicine*. 2009. Vol. 103; 508-515.

13. Keith C. Meyer, Ganesh Raghu, Robert P. Baughman, Kevin K. Brown, Ulrich Costabel, Roland M. du Bois, Marjolein Drent, Patricia L. Haslam, Dong Soon Kim, Sonoko Nagai, Paola Rottoli, Cesare Saltini, Moises Selman, Charlie Strange, and Brent Wood, American Thoracic Society Documents. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline: The Clinical Utility of Bronchoalveolar Lavage Cellular Analysis in Interstitial Lung Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012; Vol 185:9;1004–1014.

Moisés Selman, Annie Pardo, and Talmadge E. King, Jr. Hypersensitivity Pneumonitis Insights in Diagnosis and Pathobiology. *m J Respir Crit Care*. 2012; Med Vol 186:4. 314–324.

14. A. Xaubeta , J. Ancocheab , R. Blanquerc , C. Monterod , F. Morelle , E. Rodríguez, A. Sueirog y V. Villenah. Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades pulmonares intersticiales difusas. *Arch Bronconeumol* 2003;39(12):580-600.

15. Glazer CS, Rose CS, Lynch DA (2002) Manifestaciones clínicas y radiológicas de la neumonitis por hipersensibilidad. *J Thorac Imaging* 17 (4): 261-272

16. Thomeer MJ, Costabe U, Rizzato G, Poletti V, Demedts M (2001) Comparación de los registros de enfermedades pulmonares intersticiales en tres países europeos. *Eur Respir J Suppl* 32: 114 s-118

17. Pereira CA, Gimenez A, Kuranishi L, Storrer K (2016) Pneumonitis por hipersensibilidad crónica. *J Asthma Allergy* 9: 171-181.

18. Patel AM, Ryu JH, Reed CE (2001) Neumonitis por hipersensibilidad: conceptos actuales y preguntas futuras. *J Allergy Clin Immunol* 108 (5): 661-670.
19. Selman M (2004) Neumonitis por hipersensibilidad: un trastorno engañoso multifacético. *Clin Chest Med* 25 (3): 531-547.
20. Lacasse Y, Selman M, Costabel U, Dalphin JC, Morell F, Erkinjuntti-Pekkanen R, Mueller NL, Colby TV, Schuyler M, Jomphe V, Cormier Y, Grupo HPS (2009) Clasificación de la neumonitis por hipersensibilidad: una hipótesis. *Int Arch Allergy Immunol* 149 (2): 161-166.
21. Zacharisen MC, Schlueter DP, Kurup VP, Fink JN (2002) El resultado a largo plazo en formas agudas, subagudas y crónicas de la neumonía por hipersensibilidad a la enfermedad de la panícula. *Ann Allergy Asthma Immunol* 88 (2): 175-182.
22. Churg A, Sin DD, Everett D, Brown K, Cool C (2009) Patrones patológicos y supervivencia en la neumonitis crónica por hipersensibilidad. *Am J Surg Pathol* 33 (12): 1765-1770.
23. Sahin H, Brown KK, Curran-Everett D, Hale V, CD Cool, Vourlekis JS, Lynch DA (2007). Neumonitis por hipersensibilidad crónica: la TC ofrece una comparación con la evidencia patológica de fibrosis y supervivencia. *Radiology* 244 (2): 591-598.
24. Vourlekis JS, Schwarz MI, Cherniack RM, Curran-Everett D, Cool CD, Tuder RM, King TE Jr, Brown KK (2004) El efecto de la fibrosis pulmonar sobre la supervivencia en pacientes con neumonitis por hipersensibilidad. *Am J Med* 116 (10): 662 - 668.
25. Wang P, Jones KD, Urisman A, Elicker BM, Urbania T, Johannson KA, Assayag D, Lee J, Wolters PJ, Collard HR, Koth LL (2017) Los hallazgos anatomopatológicos y el pronóstico en una gran cohorte prospectiva de neumonitis crónica por hipersensibilidad. *Chest* 152 (3): 502-509.
26. Raghu G, Collard HR, Egan JJ, Martínez FJ, Behr J, Brown KK, Colby TV, Cordier JF, Flaherty KR, Lasky JA, Lynch DA, Ryu JH, Swigris JJ, Wells AU, Ancochea J, Bouros D, Carvalho C, Costabel U, Ebina M, Hansell DM, Johkoh T, Kim DS, King TE Jr, Kondoh Y, Myers J, Muller NL, Nicholson AG, Richeldi L, Selman M, Dudden RF, Griss BS, Protzko SL, Schunemann HJ, Fibrosis AEJACoIP (2011) Una declaración oficial de ATS / ERS / JRS / ALAT: fibrosis pulmonar idiopática: guías basadas en la evidencia para el diagnóstico y el tratamiento. *Am J Respir Crit Care Med* 183 (6): 788-824.

27. Raghu G, Rochweg B, Zhang Y, García CA, Azuma A, Behr J, Brozek JL, Collard HR, Cunningham W, Homma S, Johkoh T, Martínez FJ, Myers J, Protzko SL, Richeldi L, Rind D, Selman M, Theodore A, Wells AU, Hoogsteden H, Schunemann HJ (2015) Una guía oficial de práctica clínica ATS / ERS / JRS / ALAT: tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática: una actualización de la Guía de práctica clínica de 2011. *Am J Respir Crit Care Med* 192 (2): e3-e19.
28. Mooney JJ, Elicker BM, Urbania TH, Agarwal MR, Ryerson CJ, Nguyen MLT, Woodruff PG, Jones KD, Collard HR, King TE Jr, Koth LL (2013) La puntuación de fibrosis radiográfica predice la supervivencia en la neumonitis por hipersensibilidad. *Chest* 144 (2): 586-592.
29. Salisbury ML, Myers JL, Belloli EA, Kazerooni EA, Martínez FJ, Flaherty KR (2017) Diagnóstico y tratamiento de la neumonía por hipersensibilidad fibrótica: dónde estamos y hacia dónde tenemos que ir. *Am J Respir Crit Care Med* 196 (6): 690-699.
30. Ryerson CJ, Vittinghoff E, Ley B, Lee JS, Mooney JJ, Jones KD, Elicker BM, Wolters PJ, Koth LL, King TE Jr, Collard HR (2014) Predecir la supervivencia a través de la enfermedad pulmonar intersticial crónica: el modelo ILD-GAP. *Chest* 145 (4): 723-728.
31. Morell F, Villar A, Montero MA, Muñoz X, Colby TV, Pipvath S, Cruz MJ, Raghu G (2013) Hipersensibilidad crónica neumonitis en pacientes diagnosticados con fibrosis pulmonar idiopática: un estudio prospectivo de casos y cohortes. *Lancet Respir Med* 1 (9): 685-694.
32. Lacasse Y, Selman M, Costabel U, Dalphin JC, Ando M, Morell F, Erkinjuntti-Pekkanen R, N Muller, Colby TV, Schuyler M, Cormier Y, Grupo HPS (2003) Diagnóstico clínico de neumonitis por hipersensibilidad. *Am J Respir Crit Care Med* 168 (8): 952-958.
33. Morell F, Roger A, Reyes L, Cruz MJ, Murio C, Muñoz X (2008) El pulmón de los pájaros fanáticos: una serie de 86 pacientes. *Medicina* 87 (2): 110-130.
34. Silva CI, Muller NL, Lynch DA, Curran-Everett D, Brown KK, Lee KS, Chung MP, Churg A (2008) Hipersensibilidad crónica neumonitis: diferenciación de la fibrosis pulmonar idiopática y la neumonía intersticial no específica mediante el uso de TC de sección delgada. *Radiology* 246 (1): 288-297.
35. Silva CI, Churg A, Muller NL (2007) Neumonitis por hipersensibilidad: espectro de TC de alta resolución y hallazgos patológicos. *AJR Am J Roentgenol* 188 (2): 334-344.

36. Fernández Pérez ER, Swigris JJ, Forssen AV, Tourin O, Solomon JJ, Huie TJ, Olson AL, Brown KK (2013) La identificación de un antígeno incitante se asocia con una mejor supervivencia en pacientes con neumonitis crónica por hipersensibilidad. *Chest* 144 (5): 1644-1651.
37. Morisset J, Johannson KA, Jones KD, Wolters PJ, Collard HR, Walsh SLF, Ley B, colaboradores HPD (2017) Identificación de criterios de diagnóstico para la neumonitis crónica por hipersensibilidad: una encuesta internacional modificada de Delphi. *Am J Respir Crit Care Med*.
38. Mooney JJ, Koth LL (2014) Biopsia pulmonar quirúrgica sobre lavado broncoalveolar en neumonitis por hipersensibilidad crónica. *Am J Respir Crit Care Med* 189 (3): 371-372.
39. Balami JS, White PM, McMeekin PJ, Ford GA, Buchan AM (2017) Complicaciones del tratamiento endovascular para el accidente cerebrovascular isquémico agudo: prevención y tratamiento. *Int J Stroke*.
40. Okamoto T, Miyazaki Y, Ogura T, Chida K, Kohno N, Kohno S, Taniguchi H, Akagawa S, Mochizuki Y, Yamauchi K, Takahashi H, Johkoh T, Homma S, Kishi K, Ikushima S, Konno S, Mishima M, Ohta K, Nishioka Y, Yoshimura N, Munakata M, Watanabe K, Miyashita Y, Inase N (2013) Encuesta epidemiológica a nivel nacional de la neumonitis crónica por hipersensibilidad en Japón. *Respir Investig* 51 (3): 191-199.
41. Gilman MJ, Wang KP (1980) biopsia pulmonar transbronquial en la sarcoidosis: un enfoque para determinar el número óptimo de biopsias. *Am Rev Respir Dis* 122 (5): 721-724.
42. Lacasse Y, Fraser RS, Fournier M, Cormier Y (1997) Precisión diagnóstica de la biopsia transbronquial en la enfermedad pulmonar aguda del granjero. *Cofre* 112 (6): 1459-1465
43. Sheth JS, Belperio JA, Fishbein MC, Kazerooni EA, Lagstein A, Murray S, Myers JL, Simon RH, Sisson TH, Sundaram B, White ES, Xia M, Zisman D, Flaherty KR (2017) Utilidad del pulmón transbronquial versus quirúrgico biopsia en el diagnóstico de sospecha de enfermedad pulmonar intersticial fibrótica. *Chest* 151 (2): 389-399.
- Ahmad M, Livingston DR, Golish JA, Mehta AC, Wiedemann HP (1986) La seguridad de la biopsia transbronquial ambulatoria. *Cofre* 90 (3): 403-405

44. Simpson FG, Arnold AG, Purvis A, Belfield PW, Muers MF, Cooke NJ (1986) Encuesta postal de práctica broncoscópica realizada por médicos en el Reino Unido. *Thorax* 41 (4): 311-317
45. Jo HE, Glaspole IN, Levin KC, McCormack SR, Mahar AM, Cooper WA, Cameron R, Ellis SJ, Cottee AM, Webster SE, Troy LK, Torzillo PJ, Corte P, Symons KM, Taylor N, Corte TJ (2016) Impacto clínico del servicio multidisciplinario de enfermedad pulmonar intersticial. *Respirology* 21 (8): 1438-1444.
46. Coleman A, Colby TV (1988) Diagnóstico histológico de alveolitis alérgica extrínseca. *Am J Surg Pathol* 12 (7): 514-518
47. Reyes CN, Wenzel FJ, Lawton BR, Emanuel DA (1982) La patología pulmonar de la enfermedad pulmonar del agricultor. *Cofre* 81 (2): 142-146
48. Ohtani Y, Saiki S, Kitaichi M, Usui Y, Inase N, Costabel U, Yoshizawa Y (2005) Pulmón crónico de aves: correlación histopatológica y clínica: una aplicación de la clasificación de consenso ATS / ERS 2002 de las neumonías intersticiales idiopáticas. *Thorax* 60 (8): 665-671.
49. Gaxiola M, Buendia-Roldán I, Mejía M, Carrillo G, Estrada A, Navarro MC, Rojas-Serrano J, Selman M (2011) Diversidad morfológica de la enfermedad crónica de las palomas reproductoras: características clínicas y supervivencia. *Respir Med* 105 (4): 608-614.
50. Hanak V, Golbin JM, Ryu JH (2007) Causas y características de presentación en 85 pacientes consecutivos con neumonitis por hipersensibilidad. *Mayo Clin Proc* 82 (7): 812-816.

16. ANEXOS

CUESTIONARIO DE FACTORES DE RIESGO PARA NEUMONITIS POR HIPERSENSIBILIDAD.

NOMBRE: _____ **EDAD:** _____
_____. **SEXO:** _____ **FECHA:** _____

¿A qué se dedica usted?

¿Cuánto tiempo tiene laborando?

Mencione sus trabajos previos y tiempo de laborar en ellos.

1. _____
Tiempo _____
2. _____
Tiempo _____
3. _____
Tiempo _____
4. _____
Tiempo _____
5. _____
Tiempo _____

¿Cómo es el techo de su vivienda?

¿Cuánto tiempo tiene viviendo en su domicilio actual?

¿Usted tiene aves o ha tenido (palomas, periquitos australianos, canarios, pinzones, pollos, pavos)?

Si _____ . No _____

¿Por _____ cuánto _____ tiempo?

¿En su casa anidan (palomas, periquitos australianos, canarios, pinzones, pollos, pavos)?

¿Por cuánto tiempo?

¿Es usted cuidador primario?

Si _____ . No _____

¿Desde cuándo?

¿Tiene en casa edredones o almohadas de plumas de aves?

Si _____ . No _____

¿Desde cuándo?

¿En su casa hay murciélagos?

Si _____ . No _____

¿Desde cuándo?

¿Usted utiliza o ha utilizado bañeras de hidromasaje?

Si _____ . No _____

¿Qué tan seguido las utiliza?

¿Usted visita con frecuencia albercas?

Si _____ . No _____

¿Cuántas veces en el último año?

¿Usted utiliza aire acondicionado?

Sí _____ . No _____

¿Cuántas horas al día?

¿Cuándo usted se baña se forma niebla por el agua caliente?

Sí_____ . No_____

¿Cuántas veces a la semana se forma niebla por el agua caliente?

¿Usted fuma?

Sí_____ . No_____

¿Cuántos cigarrillos diarios?

¿Por cuantos años?

¿Usted utiliza espuma para peinar?

Sí_____ . No_____

¿Cuántas veces a la semana?

NOMBRE Y FIRMA

NOMBRE:	LABORATORIO DE INVESTIGACIÓN TRASLACIONAL EN ENVEJECIMIENTO Y FIBROSIS PULMONAR PROTOCOLO C60-17
----------------	---

SEXO:	EDAD:	TELEFONO:	EXPEDIENTE:
--------------	--------------	------------------	--------------------

ANTECEDENTES DE IMPORTANCIA:

FACTORES DE RIESGO:

Consumo de Esteroides:

PA:

BHC:	
Leucocitos	
Neutrófilos	
Linfocitos	
Monocitos	
Eosinófilos	
Eritrocitos	
Hemoglobina	
Hto	
MCV	
MCH	
Plaquetas	

QS:	
Glucosa	
Urea	
BUN	
AU	
Cr	

Pruebas de coagulación:	
TP	
INR	
TPT	

ES:	
Sodio	
Potasio	
Cloro	
Calcio	
Magnesio	
Fosforo	

PFH:	
PT	
Albumina	
Globulina	
Rel. A/G	
BT	
BD	
BI	
TGO	
TGP	
DHL	
FA	
CPK	



EGO	
Color	
Aspecto	
Densidad	
pH	
Leucocitos	
Nitritos	
Proteínas	
Glucosa	
Cetona	
Urobilinogeno	
Bilirrubina	
Hemoglobina	
Microscópico	
Células	
Leucocitos	
Eritrocitos	
Bacterias	
Cristales	
Leveduras	
Cilindros	

PERFIL INMUNOLÓGICO		
Ig G		750-1360
Ig A		82-433
Ig M		46-304
Ig E		1-171
C3		79-152
C4		16-38
PERFIL REUMATOLÓGICO		
Antiestreptolisina		0-200
PCR		0-0,80
Factor Reumatoide		0-20

Especificidades		
Anti CCP		<5 Ru/ml neg
Anti DNA		< 100 U/ml. neg
Anti SSB- B (La)		< 20 Ru/ml neg
Anti SSB- A (Ro)		< 20 Ru/ml neg
ANCA		Negativo
Anti-MPO		< 20 Ru/ml neg
Anti Proteinase 3		< 20 Ru/ml neg
Anti-MBG		< 20 Ru/ml neg
Anti-Jo-1		< 20 Ru/ml neg
Anti-SCL 70		< 20 Ru/ml neg

PERFIL DE MIOSITIS	
Anti-Mi-2	
Anti-Ku	
Anti-PM-SCL 100	
Anti-PM-SCL 75	
Anti-Jo-1	
Anti-SRP	
Anti-PL 7	
Anti-PL-12	
Anti-EJ	
Anti-OI	
Anti-Ro- 52	

PERFIL DE ESCLERODERMIA	
Anti- Ro- 52	
Anti- Ku	
Anti-PM-SCL 75	
Anti- PM-SCL 100	
Anti- PM-SCL 70	
Anti-CENP A	
Anti-CENP A	
Anti-RP 11	
Anti- Eftalacio	
Anti- NOR 90	
Anti- Tn/To	
Anti- PDGFR	

ANTIGENO AVIARIO

ANAS

Broncoscopia:
LM
Lingula

Diagnostico:

BIOPSIA PULMONAR:			
% Fibrosis	% Inflamación	% Extensión	Grado de Lesión
LM			
LINGULA			
DIAGNÓSTICO:			
Hallazgos quirúrgicos:			

BIOPSIA DE GLANDULA SALIVAL
Descripción microscópica:
Diagnóstico:

LAVADO BRONQUIOLOALVEOLAR	
Macrófagos	
Linfocitos	
Neutrófilos	
Eosinófilos	
Células contadas	
Total células	

PRUEBAS DE FUNCIONAMIENTO RESPIRATORIO:

Gasometría: pH ___ CO2 ___ pO2 ___ HCO3 **ecf** ___ Sat O2 ___ lactato ___

ESPIROMETRÍA:	TRATAMIENTO:
R ₂₅ FEV1/FVC: ___ LLN () FEV1 ___ () FVC ___ ()	
R ₂₅ FEV1/FVC: ___ LLN () FEV1 ___ () FVC ___ ()	
DLCO:	
Ajustado por altura: _____	

PLETISMOGRAFÍA:
ITGV: RV: VC: IC: ERV: TLC: TLC/RV:

Caminata de 6 minutos:
Camino: _____ mts. Inicia: FC: ___ Sat O2: ___ BORG Disnea: ___ Fatiga: ___ T/A: ___
Oxígeno: lts. Finaliza: FC: ___ Sat O2: ___ BORG Disnea: ___ Fatiga: ___ T/A: ___

ECOCARDIOGRAMA:	INER
PSAP: FEVI: TAPSE:	