

UNIVERSIDAD DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

FACULTAD DE MEDICINA Y ODONTOLOGÍA

TRABAJO FIN DE GRADO DE MEDICINA

Título: Valor predictivo pronóstico de la linfocitosis en el lavado broncoalveolar en una cohorte de pacientes diagnosticados de enfermedad del pulmón de granjero.

AUTOR: Francisco Tomé, Marcos

TUTOR: González Quintela, Arturo

COTUTOR: Cano Jiménez, Esteban Alberto

Departamento: Servicio de Neumología del HULA, Servicio de Medicina Interna del CHUS.

Curso académico: 2019/2020

Convocatoria: Primera

ÍNDICE:

1. Resumen.....	2
1.1 Resumen	
1.2 Abstract	
1.3 Resúmo	
2. Enfermedad pulmonar intersticial difusa.....	4
2.1 Definición	
2.2 Clasificación	
2.3 Epidemiología	
2.4 Etiología	
2.5 Diagnóstico	
3. Neumonitis por hipersensibilidad	8
3.2 Definición	
3.3 Prevalencia	
3.4 Formas de neumonitis por hipersensibilidad	
4. Enfermedad del pulmón del granjero, una forma de NH	11
4.2 Apunte histórico	
4.3 Epidemiología	
4.4 Etiología y patogenia	
4.5 Diagnóstico	
4.6 Tratamiento	
5. Material y métodos	16
5.1 Diseño del estudio	
5.2 Criterios de inclusión y exclusión	
5.3 Recogida de datos	
5.4 Análisis estadístico	
5.5 Cohorte final incluida en el estudio	
6. Resultados.....	19
6.1 Características clínicas y demográficas	
6.2 Contraste de hipótesis	
7. Discusión de resultados	27
8. Bibliografía.....	30

1. Resumen de contenidos.

1.1 RESUMEN:

La neumonitis por hipersensibilidad (NH) es una de las más de 200 enfermedades que afectan al intersticio pulmonar. Uno de los subtipos más prevalentes de NH es la enfermedad del pulmón de granjero (EPG). La EPG se desencadena, en individuos susceptibles, a consecuencia, principalmente, de la exposición a microorganismos que proliferan en el heno o el grano enmohecidos. Esto desencadena una reacción inflamatoria con predominio linfocitario de la vía aérea periférica y del tejido intersticial circundante. La EPG está probablemente infradiagnosticada en nuestro entorno por lo que es conveniente aumentar nuestro grado de sospecha, sobre todo ante un paciente con sintomatología y exposición antigénica compatibles. Dado que las formas crónicas o fibróticas (FC) se asocian a mayor progresión que las agudas o inflamatorias (FAS) resulta importante establecer una estratificación pronóstica de los pacientes con la mayor antelación y precisión posibles, con el objetivo de individualizar las pautas terapéuticas y de seguimiento más adecuadas en cada caso. Teniendo en cuenta esto, en este estudio de carácter retrospectivo se analizó, en una cohorte de 46 pacientes (29 con FAS, 17 con FC) del área sanitaria de Lugo, la correlación entre la linfocitosis en la muestra de lavado broncoalveolar (LBA) y la evolución radiológica o sintomática de los pacientes, también se estudió su correlación con diferentes marcadores de función pulmonar, evaluados estos, tanto al inicio como al final del seguimiento, todo ello con el objetivo de determinar el valor predictivo de los resultados del LBA con respecto al pronóstico de los pacientes. Aunque se obtuvo una relación inversa débil entre el resultado del LBA y el valor aislado de la FVC al principio del seguimiento ($r = -0,34$; $p = 0,019$), en este estudio, no se obtuvo evidencia de la validez de la linfocitosis en LBA como predictor pronóstico del resto de los aspectos estudiados.

1.2 ABSTRACT:

Hypersensitivity pneumonitis (HP) is one of the more than 200 diseases that affect the lung interstitium. One of the most prevalent subtypes of NH is Farmer's Lung Disease (FLD). FLD is triggered in susceptible individuals mainly as a result of exposure to microorganisms that proliferate in mouldy hay or grain. This triggers an inflammatory reaction with predominantly lymphocytic activity in the peripheral airway and surrounding interstitial tissue. FLD is probably under-diagnosed in our environment so it is advisable to increase our degree of suspicion, especially in the presence of a patient with compatible antigenic symptoms and exposure. Since chronic or fibrotic forms (cHP) are associated with greater progression than acute or inflammatory forms, it is important to establish a prognostic stratification of patients as early and accurately as possible, with the aim of individualizing the most appropriate therapeutic and follow-up guidelines in each case. Considering this, in this retrospective study we analyzed, in a cohort of 46 patients (29 with acute form and 17 with cHP) from the health area of Lugo, the correlation between lymphocytosis in the sample of bronchoalveolar lavage (BAL) and the radiological or symptomatic evolution of the patients. We also studied its correlation with different markers of lung function, which were evaluated both at the beginning and at the end of the follow-up, all with the aim of determining the predictive value of the results of BAL, regarding the prognosis of the patients. Although a weak negative correlation relationship was obtained between the BAL result and the isolated value of FVC at the beginning of the follow-up ($r = -0.34$; $p = 0.019$), in this study, no evidence was obtained of the validity of lymphocytosis in BAL as a prognostic predictor of the rest of the aspects studied.

1.3 RESUMO:

A pneumonite por hipersensibilidade (PH) é una das máis de 200 enfermidades que afectan o intersticio pulmonar. Un dos subtipos máis prevalentes de PH é a enfermidade do pulmón de granxeiro (EPG). A EPG desencadease en persoas susceptíbeis a consecuencia, principalmente, da exposición a microorganismos que proliferan no feo e no gran mofentos, isto desencadea unha reacción inflamatoria de predomínio linfocitario da vía aérea periférica e do seu tecido intersticial intersticial circundante. A EPG atópase probablemente nunha situación de infradiagnose na nosa contorna polo que é conveniente aumentar o noso grao de sospeita, sobre todo ante pacientes con sintomatoloxía e exposición antixénica compatíbeis. Dado que as formas crónicas ou fibróticas (FC) asócianse a maior progresión cas agudas ou inflamatorias resulta importante establecer unha estratificación prognóstica dos pacientes coa maior antelación e precisión posíbeis co obxectivo de individualizar as pautas terapéuticas e seguemento máis axeitadas a cada caso. Tendo en conta isto, neste estudo de carácter retrospectivo analizouse, nunha cohorte de 46 pacientes (29 con formas agudas, 17 con FC) da área sanitaria de Lugo, a correlación entre a linfocitose na mostra de lavado broncoalveolar (LBA) e a evolución radiolóxica ou sintomatolóxica dos pacientes. Estudouse tamén a súa correlación con diferentes marcadores de función pulmonar, avaliados estes, tanto o comezo coma o final do seguemento, todo elo co obxectivo de determinar o valor predictivo dos resultados do LBA con respecto ao prognóstico dos pacientes. Aínda que se obtivo unha relación inversa débil entre o resultado do LBA e o valor illado da FVC o comezo do seguemento ($r = -0,34$; $p = 0,019$), neste estudo non se obtivo evidencia da validez da linfocitose no LBA como predictor prognóstico do resto dos aspectos estudados.

2. Enfermedad pulmonar intersticial difusa.

2.1 DEFINICIÓN:

Las enfermedades pulmonares intersticiales difusas (EPID) comprenden un grupo heterogéneo de patologías respiratorias que presentan similares características clínicas, radiológicas y de función pulmonar [1].

Aunque las principales alteraciones afectan a estructuras alveolo-intersticiales, a menudo, coexisten daños a nivel de la vasculatura pulmonar y pequeña vía aérea [2,3].

2.2 CLASIFICACIÓN:

Bajo el acrónimo EPID se engloban más de 200 entidades diferentes [4,5]. Desde la neumonía intersticial crónica, descrita por Osler en 1892, varias clasificaciones diferentes han intentado agrupar las enfermedades intersticiales [4]. En la actualidad se distinguen tres grandes grupos de EPID (tabla 1). El primero está constituido por las neumonías intersticiales idiopáticas. En un segundo grupo se engloban las EPID cuya etiología es conocida, es decir aquellas debidas a fármacos, polvos orgánicos o inorgánicos,... también se incluyen en este grupo aquellas que asociadas a ciertas enfermedades entre las que destacan, por ejemplo, algunas enfermedades hereditarias y las asociadas a enfermedades del colágeno. Al último grupo pertenecen aquellas entidades que, aun siendo idiopáticas, poseen unas características anatomopatológicas y clínicas claramente definidas [1].

TABLA 1. Clasificación enfermedades pulmonares intersticiales difusas [1,6,7]

Neumonías intersticiales idiopáticas
<ol style="list-style-type: none">1. Neumonías intersticiales idiopáticas principales:<ul style="list-style-type: none">• Fibrosis pulmonar idiopática.• Neumonía intersticial idiopática no específica.• Bronquiolitis respiratoria con enfermedad pulmonar intersticial.• Neumonía intersticial descamativa.• Neumonía organizativa criptogénica.• Neumonía intersticial aguda.2. Neumonías intersticiales idiopáticas raras:<ul style="list-style-type: none">• Neumonía intersticial linfocítica idiopática.• Fibroelastosis pleuroparenquimatosa idiopática.3. Neumonías intersticiales idiopáticas no clasificables.
EPID de causa conocida o asociadas
<ol style="list-style-type: none">1. Asociadas a enfermedades del colágeno.2. Inducidas por fármacos o radioterapia.3. Causadas por polvos orgánicos (neumonitis por hipersensibilidad).4. Causadas por polvos inorgánicos (neumoconiosis).5. Asociadas a enfermedades hereditarias.
EPID primarias o asociadas a procesos no bien definidos
<ol style="list-style-type: none">1. Sarcoidosis.2. Proteínosis alveolar.3. Linfangioleiomiomatosis.4. Eosinofilia pulmonares.5. Histiocitosis X.6. Amiloidosis.7. Microlitiasis alveolar.8. Otras EPID.

2.3. EPIDEMIOLOGÍA:

La incidencia y prevalencia de las EPID ha sido estudiada en diferentes países, a pesar de esto, actualmente, continúan sin conocerse con precisión, ya que los datos varían sustancialmente entre los diferentes estudios [8]. Algunos de los factores causantes de esta situación son, la dificultad de obtener un diagnóstico específico [8] y la heterogeneidad, tanto en la definición de las diferentes entidades como en las clasificaciones empleadas, o la variabilidad de metodologías utilizadas para su cálculo en los estudios [9]. Otro factor a tener en cuenta, es que gran parte de los registros epidemiológicos de prevalencia e incidencia de EPID, se han llevado a cabo mediante cuestionarios dirigidos específicamente a servicios de neumología, este hecho, posiblemente, provoca una infraestimación de casos al obviar los diagnósticos realizados por otras especialidades [1].

En cuanto a España, según la Sociedad española de neumología y cirugía torácica (SEPAR), se estima una incidencia de EPID en torno a 7,6 casos/100.000 habitantes. Además, la fibrosis pulmonar idiopática (FPI) es la entidad más incidente en nuestro país con 1,6 casos/100.000 habitantes y año [10].

2.4. ETIOLOGÍA:

Están descritas más de un centenar de etiologías involucradas en el desarrollo de EPID [3]. Entre las causas exógenas encontramos polvos orgánicos causantes de neumonitis por hipersensibilidad (NH), materia inorgánica causante de neumoconiosis, reacciones a fármacos como la amiodarona, la bleomicina, el metotrexato, ... o infecciones [8]. En entidades como la FPI se postula que, en un sujeto genéticamente predispuesto, la acción de factores exógenos (como el tabaco, fármacos antidepresivos...) o endógenos (como el reflujo gastroesofágico) puedan estar detrás de esta enfermedad que, a día de hoy, continúa siendo de cauda desconocida [2,11].

En relación con las enfermedades del colágeno el 20% de los pacientes con artritis reumatoide y hasta un 10% de los diagnosticados de lupus presentan alteraciones pulmonares intersticiales asociadas [8].

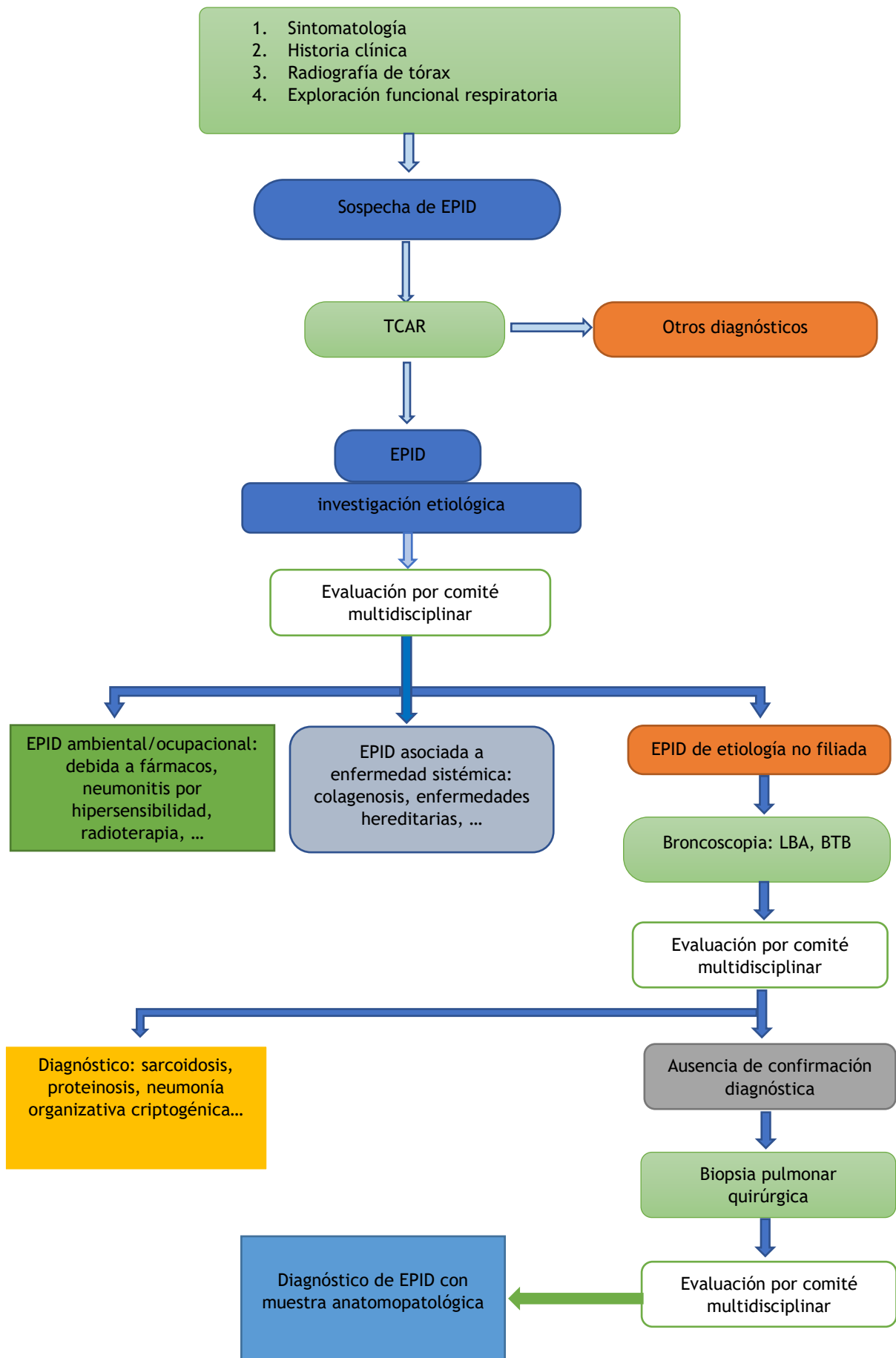
Aun así, a pesar de todas las causas y asociaciones descritas, la mayoría de las EPID son idiopáticas y tan solo se consigue establecer una relación causal en un 35-40% de los casos [4].

2.5. DIAGNÓSTICO:

El abordaje diagnóstico de las EPID exige descartar diferentes entidades que afectan al intersticio pulmonar. Es un proceso complejo con diferentes pruebas disponibles. Esto implica que sea necesario seguir un algoritmo diagnóstico secuencial y estructurado [2], uno de ellos puede ser el reflejado en la figura 1 [3].

Tradicionalmente, el análisis histopatológico fue considerado el “gold standard” en el diagnóstico de las EPID, y más aún entidades tan prevalentes como la FPI. El gran inconveniente de este patrón oro es la necesidad de realizar, como es lógico, una biopsia pulmonar para la obtención de la muestra [12]. Supone, por tanto, un procedimiento invasivo, y no aplicable a gran cantidad de pacientes ya que, debido a su situación funcional o comorbilidad, no son candidatos a ser sometidos a un procedimiento quirúrgico [13].

Figura 1. Algoritmo diagnóstico en caso de sospecha de EPID [3].



La historia clínica debe incluir, como datos relevantes en el diagnóstico diferencial, los síntomas del paciente y su evolución en el tiempo, la presencia de enfermedades del colágeno, exposición a fármacos, tabaquismo, ... Un dato especialmente relevante es la exposición ambiental a determinados agentes tanto orgánicos como inorgánicos. En esta línea, debe ser reflejada detalladamente la actividad laboral desempeñada [14]. La importancia de la elaboración de una anamnesis adecuada queda patente en el hecho de que para el diagnóstico de neumonía intersticial idiopática deben excluirse causas conocidas de EPID como fármacos, exposiciones ambientales de riesgo y demás causas desencadenantes [7].

En cuanto a la sintomatología, es típica la presencia tos y disnea, siendo esta última el síntoma predominante [15,16]. Es importante cuantificar el grado de disnea, entendido este como limitación de la actividad que conlleva, y debemos hacerlo con un método reproducible, pues su severidad está relacionada con el estadio de la enfermedad [17, 18]. La tos es típica de patologías como la sarcoidosis, la NH, la neumonía organizativa criptogénica. Así mismo, la tos seca es, también, un síntoma común en la FPI [13].

Desde el punto de vista de la función respiratoria la presentación como un patrón restrictivo unido a una alteración en la difusión de monóxido de carbono es la presentación más habitual. Aun así, la ausencia de este patrón respiratorio no excluye el diagnóstico de EPID pues una parte de los pacientes pueden presentar un patrón obstructivo o volúmenes pulmonares conservados [19] sobre todo en enfermedades intersticiales con afectación peribronquiolar.

En ocasiones, el primer hallazgo de enfermedad intersticial pulmonar es una prueba de imagen con hallazgos anómalos. Son hallazgos típicos patrones como las opacidades en vidrio deslustrado, el patrón reticular o incluso una mezcla de ambos. Estos hallazgos junto con la clínica contribuyen a establecer una sospecha inicial de EPID [18].

La TCAR (tomografía computerizada de alta resolución) es una prueba clave en el algoritmo diagnóstico de las EPID, aportando una mayor sensibilidad que la radiografía de tórax. Además, una presentación típica en la TCAR es muy sugerente, e incluso, en determinados pacientes, es suficiente (por ejemplo, pacientes con sospecha inicial de FPI no candidatos a biopsia), para realizar el diagnóstico definitivo cuando el patrón radiológico es de neumonía intersticial usual (NIU) en ausencia de otros hallazgos que sugieran otras entidades [20].

El lavado broncoalveolar (LBA) resulta útil como paso previo a una biopsia pulmonar (transbronquial con pinza o criosonda y/o quirúrgica). Aunque en la mayoría de los casos el valor diagnóstico será solo orientativo, apoyando un diagnóstico provisional o sugiriendo una alternativa. En algunos puede evitar la necesidad de realización de la biopsia pulmonar. Por otra parte, todavía no se ha demostrado que la práctica seriada del LBA tenga interés en la valoración del pronóstico o de la respuesta al tratamiento [3].

Asignar un diagnóstico concreto a un paciente con enfermedad intersticial es difícil. Se ha visto que la precisión del diagnóstico aumenta cuando este se consigue por medio de un consenso en el seno de un equipo multidisciplinar compuesto por un clínico, un radiólogo y un patólogo experimentados [21]. Además, la combinación de datos clínicos, pruebas radiológicas y muestras histológicas pronostica con mayor fiabilidad que cada modalidad por separado [22].

3. Neumonitis por hipersensibilidad.

3.1 DEFINICIÓN:

La NH es un tipo de EPID de etiología conocida resultado de la exposición repetida, de un sujeto susceptible, principalmente, a antígenos orgánicos [23]. Existen gran variedad de antígenos identificados tales como hongos, bacterias, proteínas animales y ciertos compuestos químicos de bajo peso molecular que se comportan como haptenos [24].

3.2 PREVALENCIA:

Como ya sucedía de forma general en las EPID, estimar con precisión la prevalencia e incidencia de NH es complicado. La prevalencia entre países varía significativamente. Según los datos recogidos en tres países europeos, la NH supone entre un 4% y un 15% de todos los casos de EPID [25]. La variabilidad en los datos disponibles es debida principalmente a la falta de homogeneidad en los criterios diagnósticos, pero también al probable infradiagnóstico de esta enfermedad. Por otra parte, la prevalencia de la NH varía significativamente de país a país, pero también incluso en diferentes áreas del mismo país influenciada por factores climáticos, estacionales e incluso geográficos [26].

3.3 FORMAS DE NEUMONITIS POR HIPERSENSIBILIDAD:

El término NH engloba una familia de enfermedades con características comunes, pero también rasgos diferenciadores. Uno de los factores diferenciadores, que resulta útil de cara a realizar una clasificación, es la fuente del antígeno desencadenante. En la tabla 2 [24] se ejemplifican algunas de las múltiples entidades descritas, todas ellas se engloban bajo el término NH.

Se han descrito una gran variedad de síntomas, entre los más frecuentes se encuentran la disnea, que se observa hasta en un 98% de los casos, tos (91%), crepitantes inspiratorios (87%) y pérdida de peso (42%). Otros síntomas que aparecen en una menor proporción de casos son, por ejemplo, los escalofríos (34%) o la fiebre, presente en hasta un 19% de los casos, entre otros [27]. En líneas generales, dependiendo de la duración de la exposición antigénica, la intensidad y, posiblemente también de determinados factores individuales [28] la NH puede tener un curso clínico agudo, subagudo o crónico [29].

- Cuadro agudo:

Las formas agudas suelen ser intermitentes y no progresivas. La sintomatología puede ser indistinguible de la que se presenta en una infección vírica con fiebre, escalofríos, mialgias, dolor de cabeza, tos seca, disnea ... En algunos casos los síntomas respiratorios pueden estar ausentes o ser muy leves, dando lugar a un cuadro menos florido, presentándose como una fiebre inespecífica [23]. La sintomatología típicamente aparece tras 4-6 horas de exposición al antígeno con mejora espontánea tras su supresión [30].

- Cuadro subagudo:

La forma subaguda suele aparecer gradualmente con la exposición antigénica después de días o semanas y está caracterizada por tos y disnea. En ocasiones este cuadro puede tener una presentación severa con disnea intensa y cianosis precisando ingreso hospitalario urgente [28].

Cabe destacar que diferenciar entre el cuadro agudo y el subagudo es, a menudo, difícil. Ambas probablemente representan diferentes manifestaciones de una misma enfermedad, estando estas más determinadas por el patrón de exposición antigénica que por el mecanismo patogénico del antígeno en sí [29].

- Cuadro crónico:

Típicamente aparece tras una exposición prolongada a baja dosis de concentración antigénica. Clínicamente tiene un inicio insidioso con disnea de esfuerzo progresiva, tos seca y pérdida de peso. En la exploración física podremos objetivar crepitantes secos bibasales y, en caso de existencia de *cor pulmonale*, también acropaquías, aunque estas no estarán presentes en un gran número de casos [27].

Tabla 2. Ejemplos de agentes etiológicos causantes de neumonitis por hipersensibilidad. Adaptada de Selman et al. Clin Chest Med 2004;25:131-47.

Enfermedad	Fuente	Antígeno
Hongos y bacterias		
Pulmón del trabajador de madera	Polvo de cedro, roble, pino...	<i>Alternaria sp.</i>
Enfermedad de pulmón del granjero	Mohos del heno, granos o silos	<i>Saccharopolyspora rectivirgula</i> , <i>Thermoactinomyces vulgaris</i> , <i>Absidia corymbifera</i>
Neumonitis por ventilador, enfermedad pulmonar por humidificador.	Sistemas de aire contaminados y reservorios de agua.	<i>Thermoactinomyces vulgaris</i> , <i>Thermoactinomyces sacchari</i> , <i>Thermoactinomyces candidus</i> , <i>Cytophaga</i> .
Neumonitis de verano	Casas viejas contaminadas	<i>Trichosporon cutaneum</i>
Pulmón de jacuzzi	Moho de humedad	Complejo <i>Mycobacterium avium</i> , <i>Cladosporium sp.</i>
Pulmón de los empleados queseros	Moho del queso	<i>Penicillium casei</i>
Pulmón del usuario de sauna	Agua de sauna contaminada	<i>Aureobasidium sp.</i> <i>Pullularia</i>
Sequiosis	Moho del aserrín	<i>Pullularia</i>
Suberosis	Polvo de corcho	<i>Penicillium frequentans</i> , <i>Aspergillus fumigatus</i>
Stipatosis	Fibras de esparto	<i>Aspergillus fumigatus</i>
Proteínas animales		
Enfermedad del criador de palomas	Palomas, pavos, pollos, periquitos	Heces, plumas y suero de aves
Pulmón del peletero	Pieles de animales	Polvo de piel de animales
Pulmón del cuidador de animales; pulmón de trabajador de laboratorio	Orina, sueros, proteínas de pieles	Ratas y monos
Químicos		
Resina epóxica	Calentamiento de resina epóxica	Anhídrido ftálico
Pulmón de trabajador de industria química	Espuma de poliuretano, pinturas en spray, elastómeros, gomas especiales.	Isocianatos, anhídrido trimelítico
Neumonitis por piretroides	Insecticidas	Piretroides
Alveolitis del reactivo de Pauli	Sulfato de diazobenceno sódico	Reactivo de laboratorio

A pesar de las diferencias previamente descritas, esta clasificación según la evolución de la enfermedad en aguda, subaguda o crónica posee escaso valor pronóstico [30]. Por otra parte, la forma subaguda es, como ya se ha comentado, en muchas ocasiones difícil de diferenciar de la forma aguda y probablemente no represente un grupo separado de esta, sino una variante con síntomas similares pero atenuados y que perduran durante días o semanas [31]. Debido a esto, la tendencia actual es la clasificación en dos categorías, formas agudas/inflamatorias y formas crónicas/fibróticas, establecidas en base a diferencias clínicas, radiológicas y anatomopatológicas [32].

4. Enfermedad de pulmón del granjero, una forma de NH.

4.1 APUNTE HISTÓRICO:

Entidad clínica descrita por primera vez por Campbell en 1932 cuando publicó “síntomas agudos después del trabajo con heno” que afectaba a los trabajadores agrícolas en Westmorland.

En 1931 la recogida de las cosechas de heno había sido realizada en condiciones inusuales de alta humedad, esto provocó la proliferación de moho en el heno durante el almacenamiento posterior. Así, en 1932, con el uso de ese heno enmohecido varios granjeros desarrollaron síntomas como disnea, cianosis, tos seca ...

Pero será Pickels quien en 1944 use por primera vez el término enfermedad del pulmón del granjero. Así denominó este cuadro clínico, cuando reportó en Yorkshire un caso similar a los descritos anteriormente por Campbell.

En 1962 serán Pepys et al. quienes detecten precipitinas contra antígenos contenidos en extractos de heno enmohecido presentes en suero de granjeros afectados. Un año más tarde conseguirán identificar *Thermopolyspora Polyspora* (ahora llamada *Micropolyspora faeni*) como fuente de antígenos principal de esta enfermedad [26].

4.2 DEFINICIÓN:

La enfermedad del pulmón del granjero es una forma de NH resultado de la exposición repetida a microorganismos presentes en heno enmohecido, polvo de grano o paja almacenados en ambientes con elevada humedad [24]. La figura 2 muestra formas típicas de almacenamiento que podrían favorecer la proliferación de microorganismos [33].

Figura 2. Diferentes formas de almacenamiento del heno, compactado (A) y recubierto (B). Esta forma de almacenamiento, en las condiciones climáticas adecuadas, favorece el crecimiento de microorganismos causales de la EPG. Imágenes cedidas por E. Cano-Jiménez.



4.3 EPIDEMIOLOGÍA:

A pesar de que existen pocos estudios en nuestra área geográfica [34], se estima que de un 0.5% a un 3% de los granjeros podrán desarrollar un cuadro de EPG [33]. Un estudio, realizado en 5880 granjeros en activo de la provincia china de Liaoning, ha descrito una prevalencia algo menor del 6% [35]. Debemos tener en cuenta que es difícil determinar adecuadamente la prevalencia debido a que esta se ve influenciada por factores como el clima, las costumbres locales y diferencias en la naturaleza o intensidad de la exposición antigénica [35] en este sentido es más frecuente en climas fríos, húmedos y al final del invierno [3].

4.4 ETIOLOGÍA Y PATOGENIA:

Se han detectado diversos agentes etiológicos causantes de EPG. La mayoría de los casos son debidos a antígenos procedentes de bacterias de la clase actinomiceto termófilos. Entre estos encontramos, la bacteria *Saccharopolyspora rectivirgula* (microorganismo más frecuentemente relacionado [36], *Thermoactinomyces vulgaris* [37], *Th. thalpophilus* y *Saccharomonospora viridis* [38] como algunos de los agentes etiológicos más habituales.

Aunque en menor frecuencia, también se han detectado antígenos procedentes de hongos como causa de EPG. Algunos de los identificados son *Lichtheimia Corymbifera* [39], *Alternaria* o *Aspergillus fumigatus* [36,38].

La patogenia de la EPG es común a la de las otras NH, la enfermedad se desarrolla en un paciente susceptible tras la exposición repetida a un antígeno determinado. Los antígenos implicados darán lugar a una reacción de hipersensibilidad de tipo III de Gell y Coombs, esto da lugar a la formación de complejos antígeno-anticuerpo, principalmente del tipo Ig G, a partir de los cuales se produce una activación del complemento. Por otra parte, se produce una respuesta citotóxica mediada por linfocitos CD8+ [33]. También se desarrolla una reacción de hipersensibilidad tipo IV o hipersensibilidad retardada la cual está mediada por células, predominantemente linfocitos de estirpe Th1, responsables de la alveolitis linfocitaria y de la formación de granulomas [3]. En algunos estudios también se han implicado reacciones de hipersensibilidad inmediata desencadenadas por inmunoglobulinas del tipo IgG4 [13, 40].

A nivel genético, se ha demostrado la expresión aumentada de CCL18, un mediador atrayente de linfocitos T en pacientes afectados de neumonitis por hipersensibilidad [41].

4.5 DIAGNÓSTICO:

Debido a que es una forma de EPID de etiología conocida la demostración de causalidad antigénica cobra gran importancia en el algoritmo diagnóstico específico de la EPG. Una forma de aproximación diagnóstica ante posible caso de EPG sería la reflejada en la figura 3 [32].

La sospecha clínica, al igual que en otras EPID, se establece ante un paciente con clínica respiratoria y alteración funcional pulmonar compatible. Estos datos, unidos a la exposición manifiesta a moho del heno, polvo de grano o paja son sugestivos de EPG.

Radiológicamente observaremos, en fase aguda, múltiples imágenes nodulillares de contornos mal definidos con predominio en lóbulos medios e inferiores. También es posible observar opacidades alveolares bilaterales con broncograma aéreo. En la fase crónica es característica la presencia de fibrosis con afectación predominante en campos medios y superiores [42].

La realización de una TCAR constituye un pilar fundamental en el proceso diagnóstico. Las imágenes obtenidas serán también diferentes según se trate de un proceso agudo o crónico. Así, en fase aguda veremos un patrón difuso en vidrio deslustrado, un patrón nodular o un patrón mixto. En la fase crónica predominan áreas sugerentes de fibrosis con un patrón reticular con afectación sobre todo en áreas subpleurales y peribroncovasculares, imágenes en panal de abejas,

bronquiectasia por tracción y desestructuración del parénquima pulmonar; es habitual la coexistencia de zonas sugerentes de actividad subaguda con áreas en vidrio deslustrado y afectación micronodular [3]. También se han descrito formas enfisematosas [42]. En lo que respecta a la determinación serológica de anticuerpos Ig G precipitantes específicos (precipitinas) frente a los antígenos sospechados, existe evidencia suficiente en cuanto a su utilidad en la demostración de exposición y sensibilización frente al agente causal. Es importante tener en cuenta, sobre todo en las formas crónicas, que la ausencia de detección serológica de precipitinas no excluye el diagnóstico, ya que pueden negativizarse tras un tiempo sin exposición del paciente al antígeno causal [33].

Aunque no se incluye en el algoritmo propuesto, otra prueba útil y a tener en cuenta, es el test cutáneo de hipersensibilidad inmediata. Aunque se ha visto que un resultado positivo en su lectura retardada es muy inespecífico [33], su lectura inmediata (lectura tras 10-15 minutos) muestra una sensibilidad del 83% y especificidad del 72% considerándose, por tanto, una prueba útil en el proceso diagnóstico [43]. El LBA es método de gran sensibilidad en el diagnóstico. Todos los pacientes con NH presentan alteraciones en el LBA, así si la realización de la prueba es óptima, un resultado normal excluye el diagnóstico de EPG. El perfil citológico típico presentará linfocitosis con predominio de CD8. Como excepción en la forma de presentación aguda, en las primeras 48-72 horas puede predominar la neutrofilia pasando posteriormente al predominio linfocítico [3].

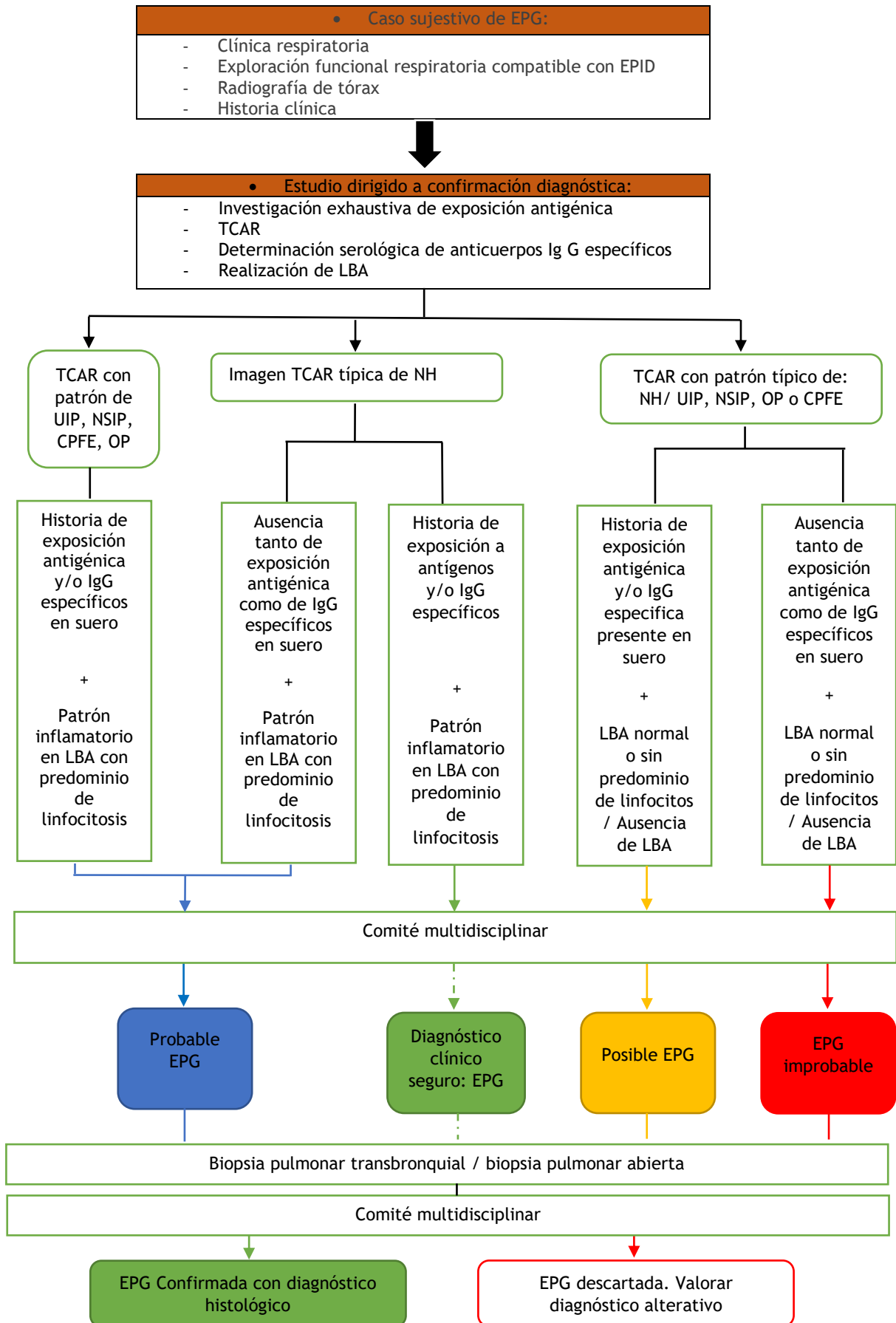
Este patrón no es exclusivo de las NH así, por ejemplo, un recuento diferencial de linfocitos >20-25% en el fluido obtenido del LBA sugiere presencia de enfermedad granulomatosa (dentro de ellas podemos encontrar la sarcoidosis, la neumonitis por hipersensibilidad o la beriliosis crónica). Un recuento de linfocitos mayor del 50% es sugestivo de NH, pero también puede deberse a neumonía intersticial no específica (NSIP) y neumonía intersticial linfoide (NIL) [44].

Cuando los resultados obtenidos en las diferentes pruebas no sean concluyentes, la prueba de inhalación específica (PIE) frente antígenos sospechosos puede ser de ayuda para confirmar el diagnóstico. Este test, con un valor predictivo positivo que puede llegar al 94%, es de gran utilidad en determinadas circunstancias ya que, con estos datos, un resultado positivo en la prueba puede ser prácticamente diagnóstico de la enfermedad [45]. Además, su realización presenta la ventaja de producir pocos efectos adversos, así en aquellos centros donde esté disponible es recomendable realizar una PIE previamente a la realización de una biopsia quirúrgica, especialmente en aquellos casos en los que esta esté contraindicada [33,35].

Muy pocos casos de EPG van a requerir una biopsia quirúrgica para establecer el diagnóstico. En las formas agudas de EPG suele ser sencillo establecer una relación causal por lo que se suele llegar al diagnóstico sin necesidad de practicar una biopsia [43]. Las alteraciones tisulares observadas en cada caso dependerán de que se trate de un cuadro agudo o crónico. La reacción inflamatoria se puede observar a nivel intersticial pero también en alveolos y bronquiolos terminales. En la fase aguda de la EPG la afectación predominante será la infiltración alveolar de neutrófilos, con presencia de eosinófilos y vasculitis necrosante de pequeño vaso [46]. Posteriormente, se apreciará la afectación inflamatoria en forma de alveolitis y bronquiolitis con formación de granulomas, además de la presencia de infiltrado linfocitario intersticial con una distribución focal predominantemente peribronquiolar. Es habitual también en el cuadro agudo/subagudo la aparición en los cortes histológicos de un aumento del número de neutrófilos, histiocitos y células plasmáticas [3].

Los hallazgos histopatológicos en la fase crónica se corresponden con la triada clásica descrita por Coleman y Colby [47] o Myers [48] y que consisten en la presencia de granulomas no necrotizantes, bronquiolitis crónica con diferentes grados de fibrosis peribronquial y neumonía intersticial linfocítica. Aunque estos hallazgos típicos no siempre coexisten y en algunas ocasiones los granulomas pueden estar ausentes [49], una biopsia que muestre estos hallazgos es altamente sugestiva de EPG [50].

Figura 3. Algoritmo diagnóstico de un caso de EPG. Adaptado de Vasakova et al. Hypersensitivity Pneumonitis: Perspectives in Diagnosis and Management. Am J Respir Crit Care Med. 2017;196(6):680 - 689.



Con todo esto, y en consonancia con el algoritmo diagnóstico propuesto en la figura 3 ante un paciente en el que la sospecha diagnóstica sea EPG, comenzaremos por investigar mediante una historia clínica detallada la exposición del paciente a antígenos causantes de EPG. Además, procederemos también a la determinación serológica de anticuerpos IgG específicos (precipitinas) y a la realización de TCAR en todos los casos. La demostración de exposición a antígenos responsables de EPG (mediante historia clínica o presencia de precipitinas) junto con una imagen típica en la TCAR y un LBA de predominio linfocítico nos permite establecer de forma confiable un diagnóstico clínico de EPG [32].

En esta línea Morell et al proponen que el diagnóstico de NH y por extensión también de EPG podría alcanzarse en ausencia de biopsia pulmonar cuando, una vez establecida la sospecha diagnóstica (historia clínica, pruebas de función respiratoria, pruebas de imagen...) obtengamos un resultado positivo tanto en la determinación serológica de anticuerpos IgG específicos contra alguno de los antígenos conocidos causantes de EPG, como en la lectura inmediata del test cutáneo de hipersensibilidad. Cuando esto sea así y además se objetive mejoría significativa del funcionalismo respiratorio del paciente al eliminar la exposición al antígeno desencadenante, podremos realizar un diagnóstico concluyente de EPG [43].

4.6 TRATAMIENTO:

La principal medida en el tratamiento de la NH, y por tanto de la EPG, es el cese de la exposición al antígeno, confirmado o sospechado, tras el diagnóstico. La evitación antigénica puede efectuarse eliminando el antígeno del medio laboral, mediante el uso de medidas de protección personal o la mejora de los métodos de almacenamiento del forraje en la industria agrícola. El uso de secadores y otros medios técnicos en el almacenamiento de heno ha mostrado reducir significativamente la cantidad de bacterias termofílicas [51].

En aquellos pacientes en los que la eliminación antigénica no produce una recuperación completa, puede estar indicado el tratamiento con glucocorticoides. Su uso se restringe a las formas agudas sintomáticas, en pacientes con afectación funcional respiratoria [3]. A pesar de esta indicación, los glucocorticoides no han demostrado mejorar la evolución a largo plazo de la enfermedad [52].

En algunos casos de NH se probado el uso de rituximab, anticuerpo monoclonal anti CD20, obteniendo mejoría funcional respiratoria, siendo la experiencia todavía escasa [53,54]. El uso de otros fármacos inmunosupresores, como micofenolato de mofetilo o azatioprina, parece reducir los efectos adversos debidos al tratamiento con respecto a la monoterapia con prednisona, pero no se ha obtenido mejoría adicional en la supervivencia, ni en la evolución funcional respiratoria de los pacientes tratados con ellos [55].

En las formas crónicas o fibróticas cada vez existe más evidencia del uso de tratamientos antifibróticos para frenar la progresión de la enfermedad, pero pocos son aún los ensayos clínicos diseñados a tal fin [56].

5. Material y métodos.

5.1 DISEÑO DEL ESTUDIO:

Estudio observacional retrospectivo realizado en el Hospital Universitario Lucus Augusti de Lugo, que cubre un área sanitaria de 221.441 personas. Se revisaron las historias clínicas de todos los pacientes con el diagnóstico de NH, alveolitis alérgica extrínseca o EPG desde 1997 hasta el 31 de diciembre del 2014. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de Galicia (número de registro 2015/416).

5.2 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN:

Se incluyeron en el estudio aquellos pacientes que cumplían los siguientes criterios:

- Exposición reconocida al antígeno (en este caso, heno o silo).
- Manifestaciones clínicas, hallazgos físicos y función pulmonar compatibles con el diagnóstico de EPG.
- Radiología (radiografía de tórax y TC de alta resolución) congruente con el diagnóstico de EPG.
- Anticuerpos IgG específicos en plasma positivos contra un antígeno asociado a la enfermedad y/o histología (biopsia transbronquial o quirúrgica) que descarte otros procesos y que sea compatible con EPG (infiltrados inflamatorios intersticiales, granulomas no caseificantes y bronquiolitis celular, con o sin zonas de fibrosis).

Los criterios de Richerson no contemplan inicialmente la necesidad de una biopsia, pero decidimos incluir esta exigencia porque se ha demostrado que muchos pacientes no presentan anticuerpos IgG específicos positivos contra los antígenos analizados de forma ordinaria, sobre todo en las formas crónicas. Se excluyeron todos los pacientes que, aun diagnosticados de EPG, no cumplían alguno de los criterios expuestos anteriormente o presentaban otras neumopatías crónicas concomitantes.

5.3 RECOGIDA DE DATOS:

Se elaboró una hoja de recogida de datos con una detallada historia clínica que incluyó los datos antropométricos, la forma de presentación clínica, los síntomas y su duración, el mes del año en que se realizó el diagnóstico, el valor inicial de la PaO₂, datos bioquímicos, análisis de anticuerpos IgG específicos en plasma (*Saccharopolyspora rectivirgula*, *Penicillium*, *Aspergillus*, *Trichosporon* y *Thermoactinomyces vulgaris*), estudio de la función pulmonar (espirometría, determinación de volúmenes pulmonares y de la DLco), hallazgos histológicos y radiológicos («vidrio deslustrado», «patrón en mosaico», «patrón micronodulillar» o «patrón reticular/bronquiectasias de tracción/engrosamiento septal»). Para la disnea se utilizó la escala de la MRC que evalúa dicha variable. En la aparición de síntomas recurrentes post exposicionales se excluyeron aquellos episodios en los que se identificó una causa infecciosa subyacente. La forma de presentación clínica se dividió entre aguda, subaguda y crónica en función del tiempo de evolución clínica (superior o inferior a 6 meses) y, sobre todo, de los hallazgos radiológicos. En la TCAR torácica, en las fases agudas es característica la presencia de imágenes en vidrio deslustrado, imágenes hiperlucentes y, en menor medida, nodulillos centrolobulillares. En las formas crónicas destaca la presencia de imágenes en panal, ocasionalmente enfisema y el

componente inflamatorio es escaso o está ausente. Para el análisis se agruparon en formas agudas-subagudas (FAS) y crónicas (FC) según la clasificación propuesta por Lacasse et al. [31].

Se revisó la evolución desde el diagnóstico hasta la última visita a la consulta. La realización de la evitación antigénica se valoró según la historia clínica. El tratamiento contemplado fue glucocorticoides, azatioprina y rituximab. Se clasificó a los pacientes dentro de uno de los siguientes grupos: 1) progresión de la enfermedad (cumplía cualquiera de los siguientes puntos: empeoramiento radiológico, caída de la FVC $\geq 10\%$, caída de la DLco $\geq 10\%$ o muerte secundaria a EPG); 2) mejoría de la enfermedad (cumplía cualquiera de los siguientes puntos: mejoría radiológica, mejoría de la FVC $\geq 10\%$ con mejoría o estabilidad radiológica, mejoría de la DLco $\geq 10\%$ con mejoría o estabilidad radiológica), y 3) resolución (resolución radiológica con normalización de las pruebas funcionales respiratorias).

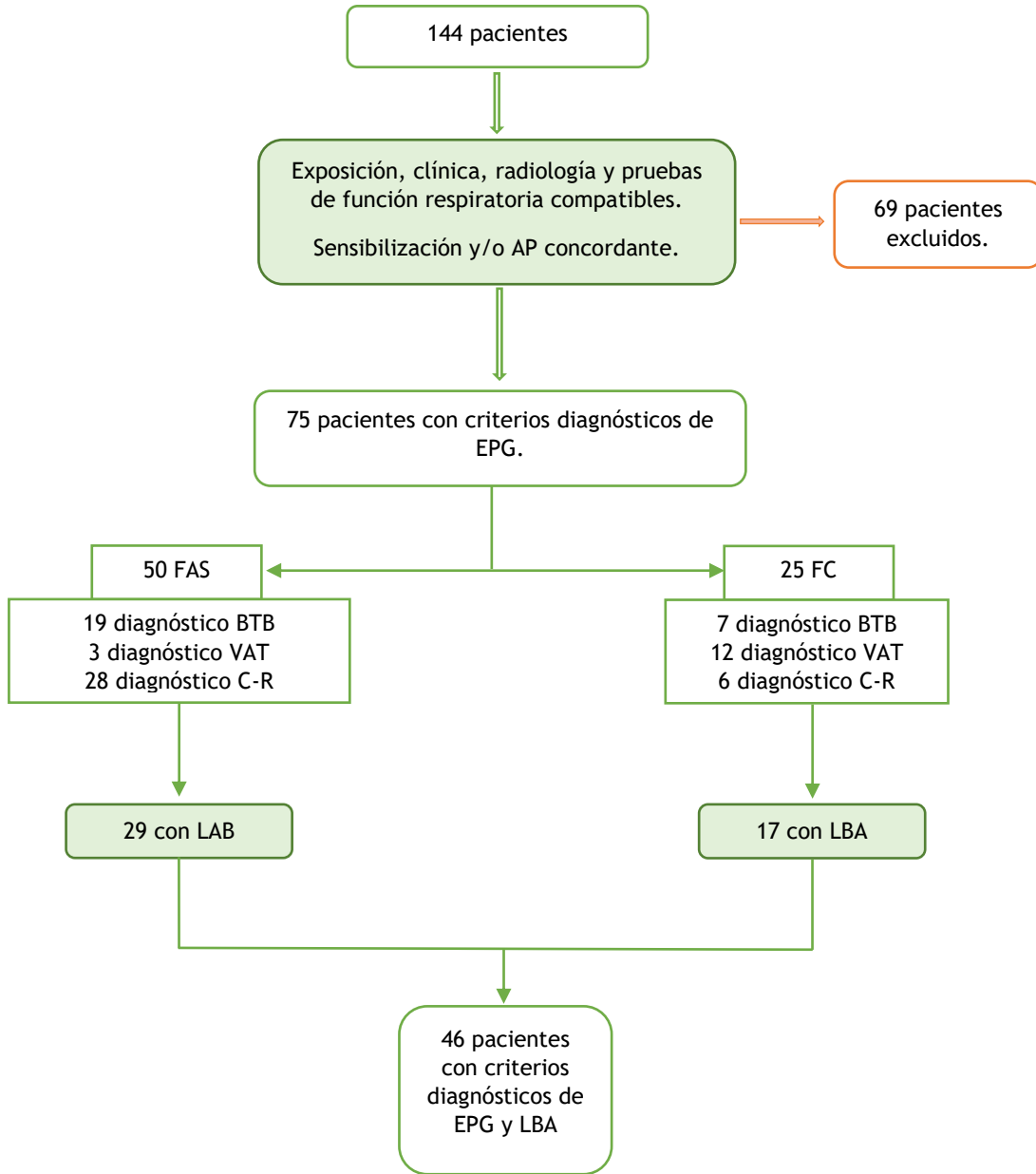
5.4 ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

Los datos se presentan como media y desviación estándar o mediana y rango intercuartílico para las variables cuantitativas. Se expresan como porcentajes las variables cualitativas. Las diferencias entre variables cuantitativas se calcularon con la prueba de t de Student (distribución normal) y con el test de Wilcoxon (distribución no normal). Las diferencias entre porcentajes se analizaron con el test exacto de Fisher. Los resultados de la función pulmonar al inicio y al final del seguimiento se compararon usando el test t de Student para datos pareados y el test de Wilcoxon. Se proporcionan los intervalos de confianza del 95%. Se consideró estadísticamente significativa una $p < 0,05$.

5.5 COHORTE FINAL INCLUIDA EN EL ESTUDIO:

Partiendo de las historias clínicas de 144 pacientes diagnosticados de NH, se seleccionaron un total de 75 pacientes (32 hombres y 43 mujeres) con diagnóstico de EPG y que cumplieran los criterios de selección antes citados. De esa cohorte inicial de 75 pacientes fueron finalmente incluidos en el estudio los 46 (30 mujeres y 16 hombres) en los que se disponía de una prueba de LBA realizada satisfactoriamente. La figura 4 muestra de forma gráfica el proceso de selección seguido hasta alcanzar la cohorte final a estudio.

Figura 4. Diseño del estudio.



AP: anatomía patológica; BTB: biopsia transbronquial; C-R: clínico-radiológico; FAS: forma aguda-subaguda; FC: forma crónica; VAT: biopsia pulmonar por videotoroscopia; LBA: lavado broncoalveolar. EPG: enfermedad del pulmón de granjero; LBA: lavado broncoalveolar.

6. Resultados.

6.1. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y DEMOGRÁFICAS:

Las principales características de los 75 pacientes (32 hombres y 43 mujeres) con diagnóstico de EPG que formaban la cohorte inicial se reflejan en la tabla 3. La edad media de estos pacientes fue de 61 ± 11 años y la mediana del tiempo de seguimiento fue de 53,9 [6-192].

En la cohorte final a estudio, formada por 46 pacientes diagnosticados de EPG y en los que se disponía de prueba de LBA realizada satisfactoriamente, las características clínicas y demográficas más destacables se reflejan de forma resumida en la tabla 4. La edad media en esta cohorte fue de 61 ± 11 años. En cuanto a la forma de presentación clínica 29 de los 46 pacientes corresponden a la forma aguda/subaguda (FAS) y 17 a la forma crónica (FC).

Tabla 3. Principales características de la cohorte de pacientes con enfermedad de pulmón de granjero.

	Total (n=75)	aguda/subaguda (n=50)	Crónica (n=25)
Edad (años) media \pm DE	61 \pm 11	60 \pm 11	62 \pm 11
Sexo (H/M)	32/43	21/29	11/14
Peso (kg) media \pm DE	70,1 \pm 12,4	71,9 \pm 13,2	66,3 \pm 10
Tabaco (fumador/nunca fumador)	11/63	8/41	3/22
FVC (%), media \pm DE	79,3 \pm 17,3	83,69 \pm 11,79	70,51 \pm 22,80
FEV1 (%), media \pm DE	84,8 \pm 20,7	87,89 \pm 16,41	78,65 \pm 26,87
FEV1/FVC (%), media \pm DE	81,3 \pm 12,7	79,62 \pm 10,76	84,61 \pm 15,60
DLco(%), media \pm DE	64,2 \pm 14,8	65,58 \pm 13, 21	61,25 \pm 17,95
Sat O2 (%), media \pm DE	90,1 \pm 4,4	89,5 \pm 4,4	91,25 \pm 4,2
Ac IgG específicos (si/no):	51/21	39/8	12/13
- Saccharopylispora rectivirgula	12	9	3
- Penicillium	7	6	1
- Thermoactinomyces vulgaris	2	1	1
- Aspergillus	28	22	6
- Trichosporon	2	1	1
- Sin anticuerpos	21	8	13

DE: desviación estándar; FVC: capacidad vital forzada; FEV1: volumen de aire espirado en el primer segundo; DLco: capacidad de difusión de monóxido de carbono; SatO₂: saturación de oxihemoglobina; H: hombre; M: mujer.

En los pacientes con forma de presentación aguda la edad fue de 61 ± 11 años, en las formas crónicas la edad media fue de 60 ± 12 años. El sexo predominante fue el femenino suponiendo un 65,21% de total de participantes (30 mujeres de 46 pacientes), un 72,41 % de las formas agudas/subagudas (21 mujeres del total de 29 sujetos) y un 58,82 % de las formas crónicas (10 de 17). En cuanto al peso en el momento del diagnóstico fue de media $68,93 \pm 10,64$ kg, un 85,13% nunca habían sido fumadores.

En cuanto a la función pulmonar, al principio del proceso asistencial de los pacientes de la cohorte el valor del porcentaje de la capacidad vital forzada (FVC) respecto al valor predicho fue de $79,63 \pm 13,64\%$, la capacidad de difusión de monóxido de carbono (DLco) fue de $65,99 \pm 11,03\%$ y el cociente FEV1/FVC fue de media $80,58 \pm 9,43\%$. La saturación media de O₂ fue de $89,92 \pm 4,39\%$. Las variables de función pulmonar también fueron determinadas al final del proceso, en este caso, la FVC porcentual fue de $80,17 \pm 13,99\%$, la DLco media fue de $70,35 \pm 17,31\%$, la FEV1 $85,27 \pm 12,34$ % y el cociente FEV1 / FVC resultó $81,21 \pm 8,39\%$.

Se detectaron precipitinas específicas en 31 de los 46 pacientes. El microorganismo predominante fue *Aspergillus* frente al cual presentaron anticuerpos IgG específicos 14 de los 46 pacientes.

Tabla 4. Principales características de la cohorte de pacientes con EPG y LBA realizado.

	Total (n=46)	aguda/subaguda (n=29)	Crónica (n=17)
Edad (años) media \pm de	61 \pm 11	61 \pm 11	60 \pm 12
Sexo (H/M)	16 / 30	9 / 20	7 / 10
Peso (kg) media \pm DE	68,93 \pm 10,64	70,14 \pm 11,56	66,9 \pm 8,8
Tabaco (fumador / nunca fumador)	7 / 39	5 / 24	2 / 15
FVC al diagnóstico (%), media \pm DE	79,63 \pm 13,14	83,99 \pm 5,09	72,2 \pm 18,63
FVC final (%), media \pm DE	80,17 \pm 13,99	83,82 \pm 6,66	73,78 \pm 20,34
FEV1 al diagnóstico (%), media \pm DE	84,74 \pm 14,58	88,14 \pm 8,07	78,94 \pm 20,66
FEV1 final (%), media \pm DE	85,27 \pm 12,34	87,50 \pm 7,81	81,36 \pm 17,36
FEV1/FVC al diagnóstico (%), media \pm DE	80,58 \pm 9,43	78,59 \pm 6,04	83,97 \pm 12,91
FEV1/FVC final (%), media \pm DE	81,21 \pm 8,39	79,04 \pm 6,06	84,99 \pm 10,56
DLco al diagnóstico (%), media \pm DE	65,99 \pm 11,03	67,30 \pm 10,95	63,18 \pm 11,08
DLco final (%), media \pm DE	70,35 \pm 17,31	74,70 \pm 16,19	61,66 \pm 16,72
Sat O2 (%), media \pm DE	89,92 \pm 4,39	89,15 \pm 4,51	91,3 \pm 3,92
Linfocitos en LBA (%), media \pm DE	20,46 \pm 11,17	19,55 \pm 9,69	22,00 \pm 13,51
Ac IgG específicos (si/no):	31/15	25 / 4	6 / 11
- <i>Saccharopylspora rectivirgula</i>	0	0	0
- <i>Penicillium</i>	4	4	0
- <i>Thermoactinomyces vulgaris</i>	0	0	0
- <i>Aspergillus</i>	14	10	4
- <i>Trichosporon</i>	1	0	1
- Varios	7	7	0
- <i>M. Faeni</i>	5	4	1
- Sin anticuerpos	15	4	11

DE: desviación estándar; FVC: capacidad vital forzada; FEV1: volumen de aire espirado en el primer segundo; DLco: capacidad de difusión de monóxido de carbono; SatO₂: saturación de oxihemoglobina; H: hombre; M: mujer.

6.2 CONTRASTE DE HIPÓTESIS:

6.2.1 Asociación de porcentaje de linfocitos en LBA y formas clínicas de presentación.

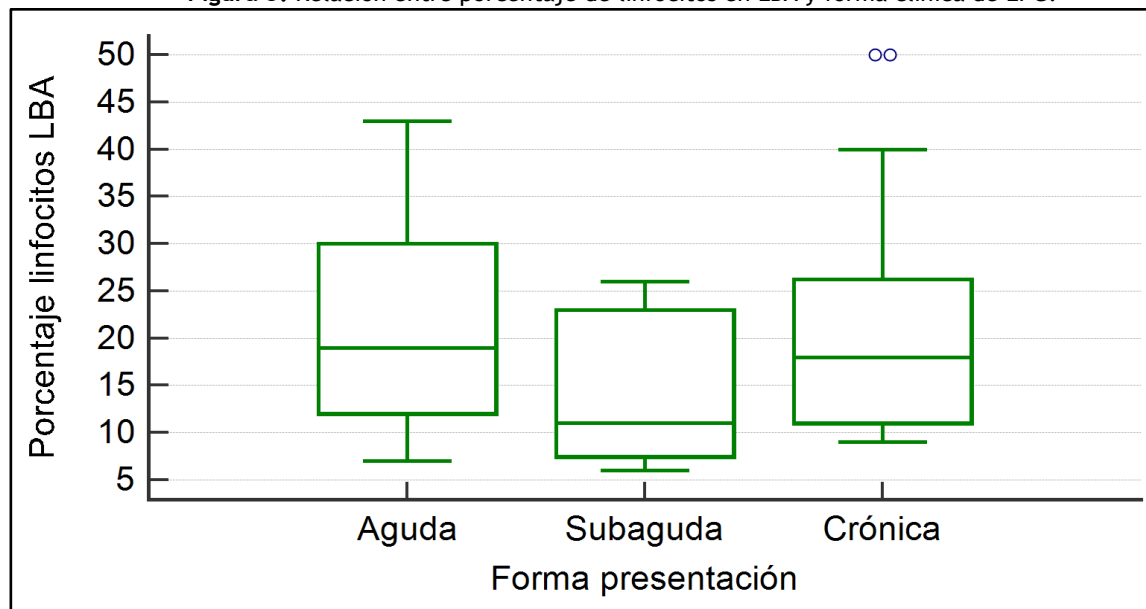
Se agruparon a los pacientes en base a la forma de presentación aguda, subaguda y crónica. Los valores obtenidos (tabla 5) fueron, en los pacientes con forma de presentación aguda la media del porcentaje de linfocitos de la muestra de LBA fue del 20,58% con una desviación típica de 9.70, en el grupo de pacientes clasificados dentro de la forma de presentación subaguda la media fue de 14.6 \pm 8.87%. En cuanto a la presentación crónica, la media de este valor fue de 22 \pm 13,51% (p=0.437). Según los resultados obtenidos, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el porcentaje absoluto de linfocitos en LBA y la forma clínica de presentación. En la figura 5 se ilustran mediante un diagrama de cajas los datos obtenidos.

Tabla 5. Porcentaje absoluto de linfocitos en LBA según forma de presentación.

Forma de presentación clínica	Porcentaje linfocitos en LBA, media ± DE
Aguda	20,58 ± 9,70
Subaguda	14,60 ± 8,87
Crónica	22,00 ± 13,51

LBA: lavado broncoalveolar; DE: desviación estándar.

Figura 5. Relación entre porcentaje de linfocitos en LBA y forma clínica de EPG.



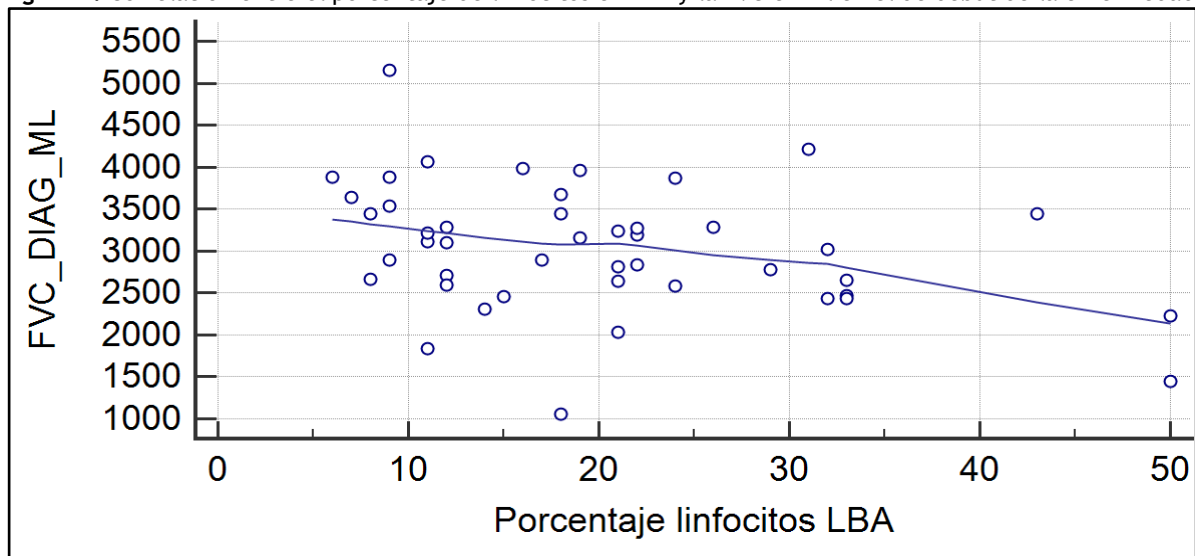
LBA: lavado broncoalveolar; EPG: enfermedad del pulmón de granjero.

6.2.2 Correlación entre el porcentaje de linfocitos en el LBA y capacidad vital forzada (FVC) en el momento del diagnóstico.

Se tuvieron en cuenta los datos del porcentaje de linfocitos en LBA y la FVC (contabilizada como mililitros de aire espirado) obtenida en el momento del diagnóstico. El número de individuos en que ambos datos estaban disponibles fue de 45 (n=45). Para este cálculo se ha utilizado el coeficiente de correlación lineal de Pearson, el valor del coeficiente de correlación r fue de -0.3478 con un intervalo de confianza del 95% (IC95%) de $[-0.5819, -0.06045]$ y un valor de $p=0.0192$, por lo tanto, hay relación estadísticamente significativa entre el valor porcentual de linfocitos en LBA y la FVC presente al debut de la enfermedad. En la figura 6 se muestran los valores de los diferentes sujetos.

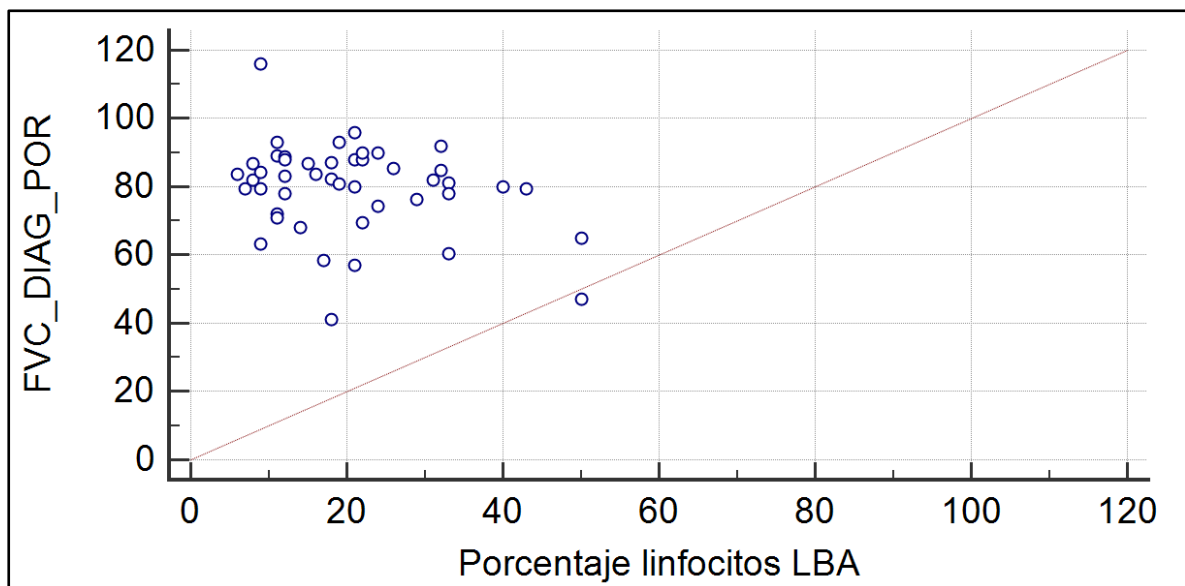
Cuando comparamos mediante el coeficiente de correlación lineal de Pearson el % linfocitos del LBA y su relación con el porcentaje de FVC esperable (cociente, expresado en porcentaje, entre la FVC de cada sujeto con el valor teórico previsible para la misma talla, edad y sexo) en el debut de la enfermedad. El resultado obtenido fue $r = -0.2887$ (correlación negativa débil) con IC 95% de $[-0.5343, 0.001712]$ y una $p=0.0516$ con lo que en este caso el resultado no es estadísticamente significativo. El número de sujetos con ambos datos disponibles fue de 46 (n=46), los valores de los diferentes sujetos están representados mediante un diagrama de dispersión en la figura 7.

Figura 6. Correlación entre el porcentaje de linfocitos en LBA y la FVC en ml en el de debut de la enfermedad.



LBA: lavado broncoalveolar; FVC: capacidad vital forzada.

Figura 7. Correlación entre porcentaje de linfocitos en LBA y el porcentaje de FVC al debut de la enfermedad.

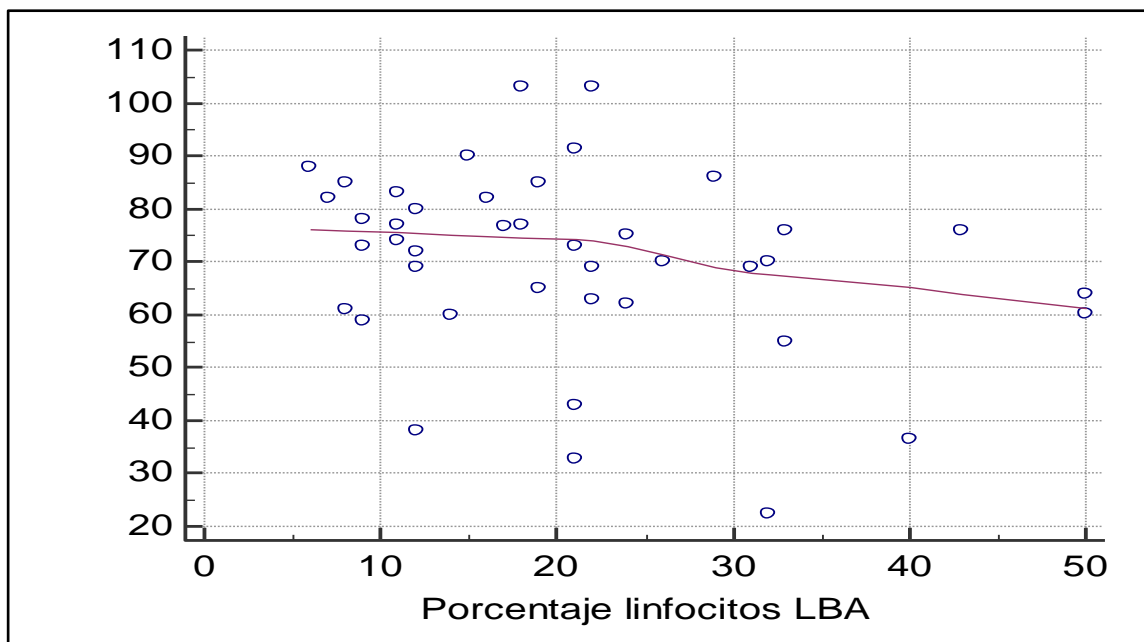


LBA: lavado broncoalveolar; FVC: capacidad vital forzada.

6.2.3 Relación entre el % de linfocitos en el LBA y DLco al final del estudio.

En esta ocasión se ha tenido en cuenta el porcentaje de linfocitos en la muestra de LBA y la DLco al final del seguimiento (expresada esta como porcentaje de la DLco esperable para la misma edad, sexo y talla). El número de pacientes con ambos datos disponibles es de 42 (n=42). Con estas premisas el resultado del test de correlación lineal de Pearson fue de $r = -0,2869$ con un IC95% $[-0.5434, 0.01872]$ ($p = 0.0655$). Aunque estos muestran una correlación negativa débil entre ambos parámetros los resultados no son estadísticamente significativos para un IC95%. La figura 8 muestra en forma de diagrama de dispersión la relación entre ambas variables.

Figura 8. Diagrama de dispersión de la relación entre valores de LBA y % DLco al final del seguimiento.



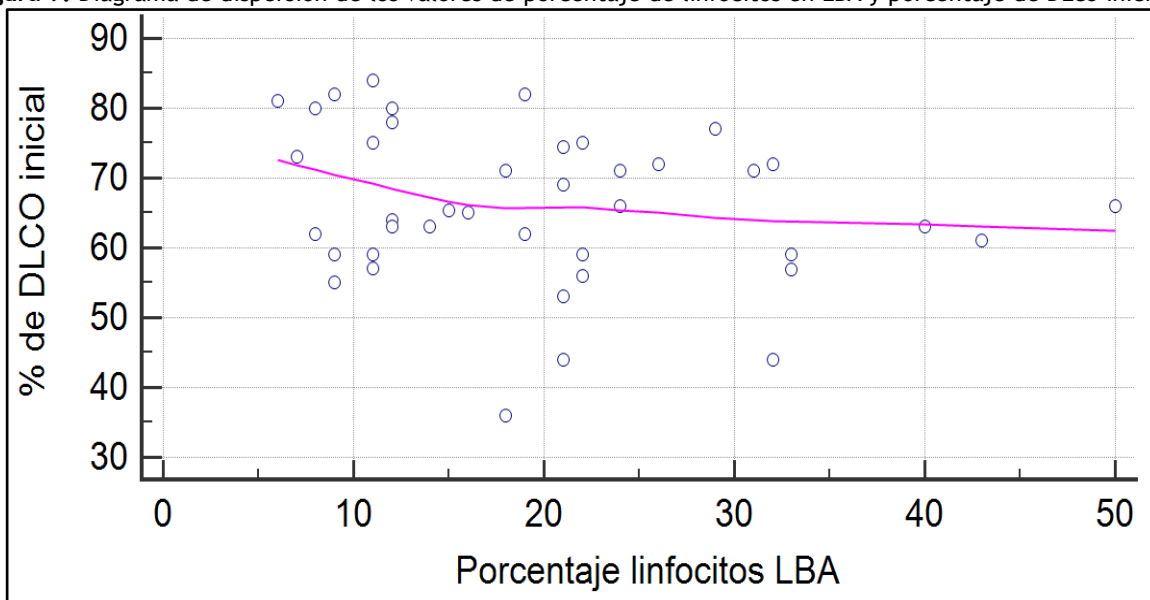
LBA: lavado broncoalveolar.

6.2.4 Relación entre el porcentaje de linfocitos en LBA y el valor de la DLco medida en el momento del diagnóstico.

Para determinar si existe relación entre el porcentaje absoluto de linfocitos en la muestra de LBA y la capacidad de difusión pulmonar de monóxido de carbono expresada como porcentaje de la DLco prevista para misma edad, sexo y talla (% DLco) se utilizó el test de correlación lineal de Pearson. El número de individuos con ambos datos disponibles fue de 41 (n=41). El coeficiente de correlación r entre ambos factores resultó -0.2176 con IC95% [-0.4923, 0.09657] (p= 0.1718). No se ha encontrado relación estadísticamente significativa entre el porcentaje de DLco inicial y el porcentaje de linfocitos en LBA para el nivel de evidencia prefijado. La figura 9 se corresponde con un diagrama de dispersión que relaciona los valores de ambas variables en los sujetos estudiados.

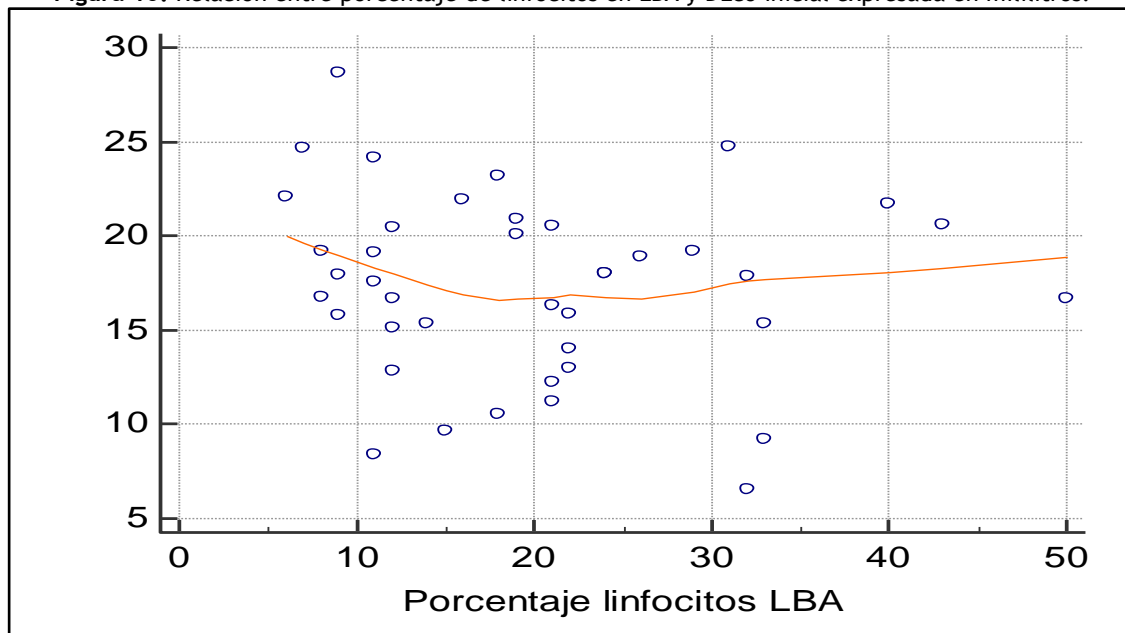
Tampoco se obtuvo significación estadística analizar la relación entre la DLco en ml en el momento del diagnóstico y el porcentaje de linfocitos en LBA. La figura 10 muestra en forma de diagrama de dispersión los valores que estas variables tomaron en los individuos estudiados.

Figura 9. Diagrama de dispersión de los valores de porcentaje de linfocitos en LBA y porcentaje de DLco inicial.



LBA: Lavado broncoalveolar; % DLco: capacidad de difusión pulmonar de monóxido de carbono expresada en porcentaje.

Figura 10. Relación entre porcentaje de linfocitos en LBA y DLco inicial expresada en mililitros.



LBA: lavado broncoalveolar; DLco: capacidad de difusión de monóxido de carbono.

6.2.5 Relación entre el valor del % de linfocitos en el LBA y la evolución radiológica.

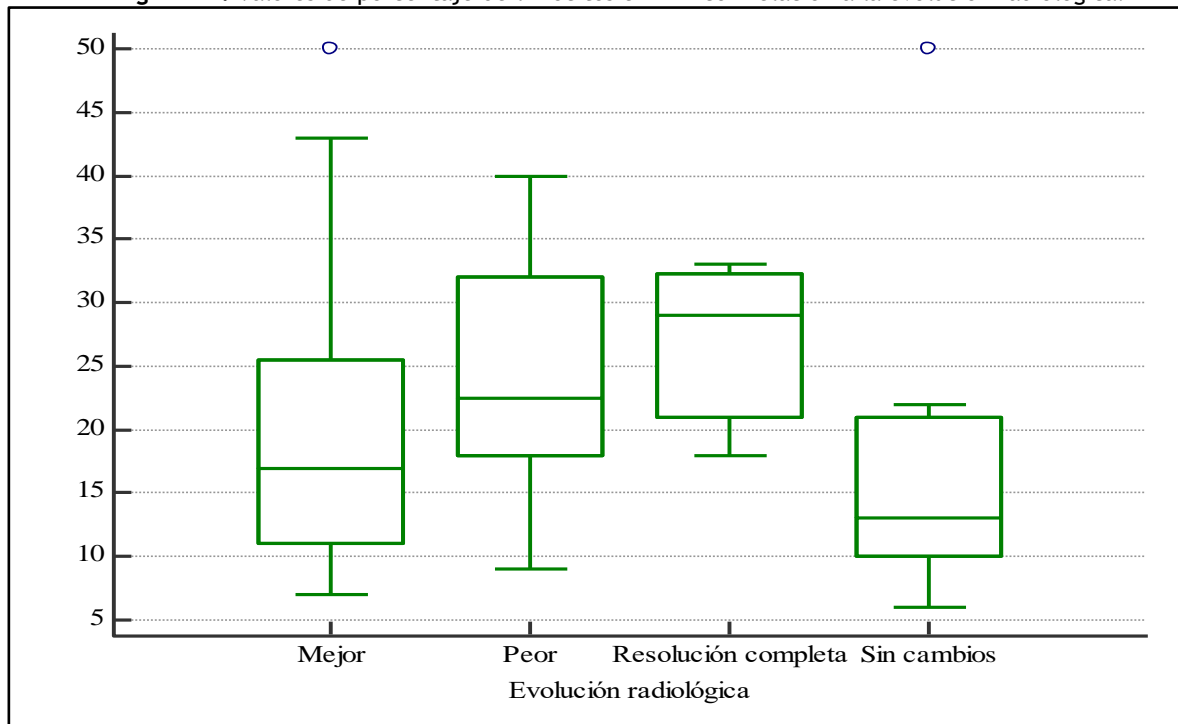
Se incluyeron un total de 46 pacientes (n=46) en los que se disponía tanto de pruebas radiológicas como de LBA. Se clasificaron a los pacientes en cuatro categorías en base a su evolución radiológica desde el inicio al final del seguimiento. El primer grupo incluye 15 pacientes en los que se observó mejoría radiológica sin resolución completa, se obtuvo una media de % de linfocitos en LBA de $20,26 \pm 12,99$ %. En el segundo grupo se incluyeron los 10 pacientes en los que se constató empeoramiento radiológico, la media del % linfocitos en LBA en este

grupo fue de $23.90 \pm 9.93\%$. Hubo un total de 5 pacientes en los que el resultado fue la resolución completa de las anomalías radiológicas presentes al inicio del seguimiento, estos se categorizaron en un tercer grupo cuya media del % absoluto de linfocitos en LBA resultó 26.80% con desviación típica de 6.53% . En un cuarto y último grupo se incluyeron los 16 sujetos en los que no hubo cambios radiológicos durante el seguimiento, en este caso la media del % linfocitos en LBA fue de $16.50 \pm 10.39\%$. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre el porcentaje absoluto de linfocitos en LBA en los grupos establecidos y la evolución radiológica de los pacientes durante el seguimiento ($p= 0.206$). Los resultados se expresan en la tabla 6 y en la figura 11.

Tabla 6. Valores porcentuales de linfocitos en LBA según la evolución radiológica de los pacientes del estudio.

Evolución radiológica	Número de sujetos (n)	% linfocitos en LBA (media \pm DE)
Mejoría	15	$20,26 \pm 12,99\%$
Empeoramiento	10	$23,90 \pm 9,93\%$
Resolución completa	5	$26,80 \pm 6,53\%$
Sin cambios	16	$16,50 \pm 10,39\%$

Figura 11. Valores de porcentaje de linfocitos en LBA con relación a la evolución radiológica.



LBA: lavado broncoalveolar.

6.2.6 Valor pronostico del porcentaje de linfocitos en la muestra de LBA como predictor de la evolución sintomatológica de los pacientes con EPG.

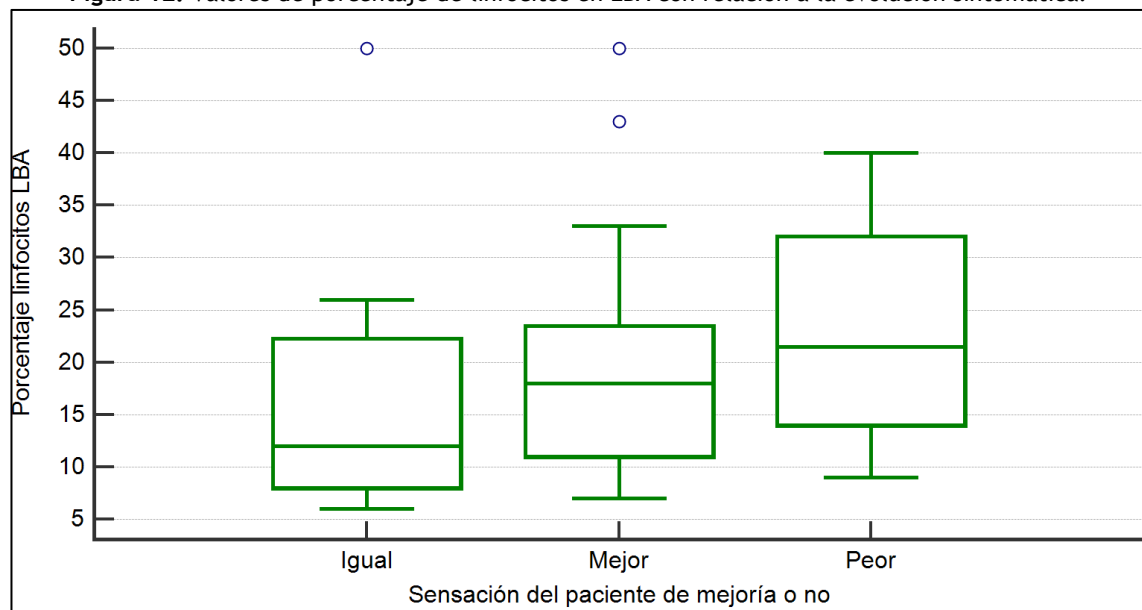
En este caso se utilizaron los datos de porcentaje absoluto de linfocitos en LBA y la evolución clínica, definida como la sensación subjetiva de mejoría o no por parte del paciente. Ambos datos estaban disponibles en los 46 pacientes ($n=46$). Se formaron tres grupos. El primero de ellos formado por 9 pacientes sin sensación de mejoría a lo largo del seguimiento, la media de linfocitos en LBA fue $17.77 \pm 13.75\%$. Los 23 pacientes que notaron mejoría clínica subjetiva a lo largo del seguimiento formaron el segundo grupo ($n=23$) cuya media del porcentaje de linfocitos en LBA fue de $20.04 \pm 11.20\%$, el tercer y último grupo se formó con 14 pacientes cuya sensación subjetiva fue de empeoramiento, la media de porcentaje absoluto de linfocitos en este grupo resultó ser $22.86 \pm 9.57\%$. Las diferencias en la media y desviación típica observadas entre

los tres grupos no alcanzaron significación estadística ($p=0.561$) por lo que, a priori, el porcentaje de linfocitos en LBA no es predictor de la evolución clínica de los pacientes con EPG. Los resultados se expresan en la Tabla 7 y en la figura 12.

Tabla 7. Valores porcentuales de linfocitos en LBA según la evolución clínica de los pacientes a estudio.

Evolución sintomática	Número de sujetos (n)	% linfocitos en LBA (media \pm DE)
Sin mejoría	9	17,77 \pm 13,75%
Mejoría sintomática	23	20,04 \pm 11,20%
Empeoramiento sintomático	14	22,86 \pm 9,57%

Figura 12. Valores de porcentaje de linfocitos en LBA con relación a la evolución sintomática.



7. Discusión de resultados.

Este es un estudio de carácter retrospectivo realizado a partir de una cohorte de 75 pacientes, diagnosticados de EPG en la provincia de Lugo. De estos 75 pacientes, se seleccionaron los 46 sujetos a los que se le había practicado de forma satisfactoria una prueba de LBA. De esta forma, se analizó la posible relación entre el porcentaje absoluto de linfocitosis obtenido en la prueba de LBA y diferentes aspectos clínicos, radiológicos, funcionales y de evolución de los pacientes incluidos en la cohorte. La media de edad de los pacientes estudiados fue de 61 ± 11 años con un predominio del sexo femenino (65%). El 85% de los pacientes de la cohorte nunca había sido fumador. La determinación antigénica más prevalente fue en las formas agudas *Aspergillus*, en las formas crónicas, por el contrario, en el 65% de los pacientes no se encontraron anticuerpos específicos contra antígenos sospechosos.

A pesar de la falta de estudios epidemiológicos amplios, la EPG es una enfermedad que posiblemente este infradiagnosticada en nuestro medio, más aún, teniendo en cuenta factores como la alta pluviosidad de la zona noroeste de España, la prevalencia de la actividad ganadera y elevada frecuencia de uso de determinados métodos de almacenamiento del heno que favorecen la proliferación de microorganismos responsables del desencadenamiento de la enfermedad. Es, por tanto, recomendable aumentar el grado de sospecha ante pacientes con síntomas y exposición laboral compatibles con EPG pues un diagnóstico temprano que permita la evitación antigénica puede influir de forma significativa en el pronóstico de los pacientes.

En cuanto a la relación entre la presentación clínica de la enfermedad y el porcentaje absoluto de linfocitos en LBA los resultados obtenidos en este estudio fueron de $20,58 \pm 9,70$ % en la forma aguda, $14,60 \pm 8,87$ % en la forma subaguda y $22 \pm 13,51$ % en la forma crónica de presentación. No se obtuvo una diferencia estadísticamente significativa entre las medias de linfocitos de las diferentes formas de presentación por lo que el porcentaje de linfocitos en LBA no parece ser buen predictor de la forma de presentación de la enfermedad.

La posible capacidad de predicción de la función pulmonar de los pacientes a través del porcentaje absoluto de linfocitos en LBA se estudió en base a diferentes parámetros. Uno de los estudiados fue la FVC inicial medida en mililitros y, con los resultados estadísticos obtenidos en este estudio, parece existir una relación inversa débil entre esta medida y el porcentaje de linfocitos en LBA. Al analizar los valores de FVC de los mismos pacientes, pero expresados como proporción del valor teórico esperable en un individuo de la misma edad, talla y sexo (siendo este, a priori, un dato de mayor utilidad en cuanto a la afectación de la FVC que la medición bruta en mililitros de la FVC), sigue apareciendo una correlación inversa débil, pero en este caso los resultados no obtuvieron significación estadística. Otro marcador importante de funcionalismo respiratorio es la DLco, parámetro funcional respiratorio más frecuentemente afectado a largo plazo en los pacientes con EPG [57], al estudiar la relación entre el porcentaje absoluto de linfocitos en la muestra de LBA tanto con la DLco al inicio del proceso diagnóstico como con esta misma medición al final del seguimiento se obtuvo, una vez más, una correlación inversa débil, pero estos resultados no alcanzaron significación estadística.

La EPG es una enfermedad que cursa con gran diversidad de signos y síntomas, aunque los más prevalentes son la tos y la disnea también es posible encontrar otros como pérdida de peso, fiebre, cianosis, crepitantes inspiratorios, ... [27,29,58]. La presencia de sintomatología puede marcar la actitud terapéutica en determinadas circunstancias, un ejemplo lo constituye la indicación de tratamiento con glucocorticoides en pacientes con forma de presentación aguda y ausencia de recuperación completa que continúan con síntomas persistentes tras la correcta evitación antigénica [3]. La importancia de la sintomatología en los pacientes con EPG fue también señalada por Braun et al. que, en estudio en 141 pacientes y tras un largo período de

seguimiento señalaron la recurrencia sintomática (entendida como 5 o más recurrencias) como el factor más influyente en el deterioro de la función pulmonar de los pacientes con EPG [59]. Teniendo en cuenta este dato, parece interesante la búsqueda de marcadores tempranos de evolución sintomatológica de los pacientes con EPG. En el presente estudio no se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas entre la evolución sintomática de los pacientes y el porcentaje de linfocitos en LBA. Por tanto, y en consecuencia con los resultados obtenidos, este no constituye un buen predictor de la evolución sintomática de los pacientes con EPG.

Tanto las pruebas de imagen como el LBA son técnicas de uso habitual en el proceso diagnóstico de la EPG. Por otra parte, en esta enfermedad la importancia de las pruebas de imagen no solo se limita al diagnóstico, por ejemplo, en un estudio Walsh et al. afirman que el patrón radiológico presente en TCAR es un factor pronóstico incluso superior a la evaluación de la función respiratoria en los pacientes con NH crónica [60]. En nuestro estudio, al a lo largo del seguimiento 15 pacientes presentaron mejoría radiológica sin resolución completa con una media de porcentaje de linfocitos en LBA de $20,26 \pm 12,99\%$, los 5 pacientes cuya radiología evolucionó hacia la resolución completa presentaron de media un porcentaje de linfocitos de $26,80 \pm 6,53\%$, $23,90 \pm 9,93\%$ fue la media de linfocitos en LBA en los pacientes cuya radiología empeoró a lo largo del seguimiento y $16,50 \pm 10,39\%$ en los que no hubo cambios radiológicos. A tenor de estos resultados, parece que los pacientes que presentan resolución completa radiológica son aquellos que presentan un porcentaje de linfocitos más elevado en el LBA, una posible explicación es que, por una parte, se han asociado mayores porcentajes de linfocitos a las formas agudas o inflamatorias [61] y estas además son más propicias a obtener una mejor respuesta tras la evitación antigénica y/o el tratamiento con corticoides [52, 62]. Por otra parte, es necesario destacar, que no se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas entre el porcentaje de linfocitos en LBA y la evolución radiológica de los pacientes en este estudio y, por lo tanto, no parece que el recuento de linfocitos en la muestra de LBA permita predecir la evolución radiológica de los pacientes con EPG.

En numerosos estudios se ha comprobado que, incluso en condiciones de riesgo y exposición similares, la EPG es menos frecuente en fumadores [63]. Algunos de los mecanismos propuestos para explicar la menor prevalencia de EPG en fumadores son los posibles efectos de la nicotina sobre la capacidad fagocítica y de producción mediadores inflamatorios (IL-1 y TNF) de los macrófagos alveolares, también se ha visto que la nicotina disminuye la celularidad del líquido obtenido en las muestras de LBA siendo, además, la población más afectada la linfoide [64]. En consonancia con estos datos, el 85% de los pacientes de nuestra cohorte nunca había fumado (39 de los 46 pacientes), porcentaje similar al descrito en 2009 por Lima et al. en una cohorte de 103 pacientes diagnosticados de NH donde solo el 13% de los sujetos eran fumadores [65]. Un efecto paradójico en cuanto al hábito tabáquico y la EPG es el hecho de que, a pesar de que aparece como un factor protector para el desarrollo de la enfermedad, en los individuos fumadores la EPG suele cursar de forma más insidiosa, tienen mayor número de recurrencias y un curso clínico con mayor tendencia a la cronicidad, esto lleva a que la supervivencia de los fumadores con EPG sea menor que en los no fumadores [64].

Entre los factores pronósticos asociados a una mayor mortalidad de los pacientes con EPG destaca la presencia de fibrosis en el TCAR [60, 65, 67, 68], la hipertensión arterial pulmonar, complicación que además se ha visto que pueden llegar a desarrollar hasta un 20% de los pacientes con forma crónica de presentación [69] o, también, la presencia importantes bronquiectasias de tracción [60]. También constituyen variables de peor pronóstico la forma de presentación crónica frente a la aguda [70] y como se ha señalado anteriormente la recurrencia sintomática [59] y el tabaquismo [66]. Resulta también de especial relevancia pronóstica, y por tanto se debe considerar un objetivo prioritario, la identificación causal [30] y la subsiguiente evitación antigénica, la cual debe ser recomendada a todos los pacientes pues disminuye la progresión de las formas agudas a formas fibróticas con peor pronóstico [27, 33, 71]. Por tanto, en general, se ha visto que tienen un mejor pronóstico las formas agudas de enfermedad en las que se realiza un diagnóstico temprano [23] y una correcta evitación antigénica. En cambio, existen pocos estudios en torno al valor pronóstico de los resultados obtenidos en esta prueba.

En el presente estudio, tras el análisis de los datos, un mayor porcentaje de linfocitos en LBA se correlaciona con una menor FVC (valor en ml) al inicio del seguimiento. Aunque esta correlación se mantiene, no se obtuvo significación estadística cuando se analiza con respecto al el valor porcentual de FVC teórico u otros parámetros del estado de la función pulmonar como la DLco. No se obtuvo una correlación estadísticamente significativa entre el porcentaje de linfocitos y evolución radiológica o sintomática de los pacientes a lo largo del seguimiento, tampoco se obtuvieron diferencias significativas entre la forma de presentación aguda/crónica y el porcentaje de linfocitos en LBA. Por tanto, no se obtuvo evidencia suficiente que dote al porcentaje de linfocitosis en LBA de una clara capacidad de estratificación pronóstica de los pacientes con EPG. En contraposición a estos resultados, De Sadeleer et al. en su estudio sobre una cohorte de 91 pacientes con diagnósticos de NH crónica publicado en 2020 encontraron relación entre la presencia de un menor porcentaje de linfocitosis en LBA y la existencia de patrón en panal de abejas en TCAR, en este estudio ambas variables se asociaron con peores datos de supervivencia a 10 años en los pacientes con estas características frente a los pacientes que presentaban mayor grado de linfocitosis en LBA [72].

Este es un estudio retrospectivo con la gran cantidad de limitaciones que caracterizan a este tipo de estudios, entre las que podemos destacar el uso de diferentes métodos de determinación de anticuerpos IgG específicos y la variabilidad en la sensibilidad de detección que ello supone, también se han empleado diferentes técnicas de adquisición de imagen, no ha sido estandarizado el momento de realización de las pruebas de función pulmonar, con lo que estas se han podido realizar en diferentes momentos del seguimiento o, incluso, la ausencia de determinadas pruebas en algunos individuos de la cohorte a estudio. Otra importante limitación este tipo de estudios es la dificultad para establecer factores pronósticos de evolución en un estudio de carácter retrospectivo, siendo este el principal objetivo del presente estudio. Estamos, además, ante un estudio unicéntrico, con una cohorte de pacientes procedente de enfermos de EPG con diagnóstico y seguimiento evolutivo a nivel hospitalario. En último lugar y probablemente condicionado por el tamaño de la muestra a estudio una parte de los resultados no han obtenido resultados estadísticamente significativos en base al valor prefijado con lo que estos podrían deberse al azar. Estas características deben tenerse en cuenta de cara a interpretar correctamente los resultados obtenidos en este estudio.

En conclusión, en el presente estudio se ha visto que el porcentaje de linfocitos en la muestra de LBA podría tener implicaciones pronósticas en cuanto a la predicción de la FVC del paciente, sin embargo, en otros marcadores de capacidad funcional los resultados no han sido concluyentes. No parece que el porcentaje de linfocitos tenga capacidad predictiva con respecto a la forma de presentación clínica de la EPG y tampoco con respecto a la evolución sintomática o radiológica del paciente. Teniendo en cuenta que el LBA es una prueba de uso generalizado y consolidada en el proceso diagnóstico de la EPG, la búsqueda de predictores pronósticos en base al análisis de las muestras obtenidas en ella implicaría aumentar la eficiencia del uso de esta prueba. Para ello es necesario realizar nuevos estudios que preferiblemente deberían ser prospectivos, estandarizados y multicéntricos para intentar obtener una evidencia científica de la mayor calidad posible.

8. Bibliografía.

1. Xaubet A, Ancochea J, Blanquer R, Montero C, Morell F, Rodríguez Becerra E, et al; Grupo de Investigación en Enfermedades Pulmonares Intersticiales Difusas. Área de Técnicas y Trasplante. SEPAR. Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades pulmonares intersticiales difusas. *Arch Bronconeumol*. 2003;39:580-600.
2. Ancochea J, Casanova A, Ruiz Cobos MA. Nuevos retos en el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades pulmonares intersticiales. *Rev Patol Respir*. 2006; 9 Suppl 2:S95-9.
3. Ancochea J, Díez JM. Enfermedades Pulmonares Intersticiales Difusas. Monografías Neumomadrid. Volumen XII. Madrid: Ergon; 2008.
4. Pedraza-Serrano F, Jiménez-García R, López-de-Andrés A, Hernández-Barrera V, Sánchez-Muñoz G, Puente-Maestu L, et al. Characteristics and outcomes of patients hospitalized with interstitial lung diseases in Spain, 2014 to 2015. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(21):e15779.
5. Karakatsani A, Papakosta D, Rapti A, et al. Epidemiology of interstitial lung diseases in Greece. *Respir Med* 2009;103:1122–9.
6. Xaubet A, Molina-Molina M, Ancochea J. Nueva clasificación de las Neumonías Intersticiales Idiopáticas. *Medicina respiratoria*. 2014;7(2): 21-28.
7. Travis WD, Costabel U, Hansell DM, King TE Jr, Lynch DA, Nicholson AG, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013 Sep 15;188(6):733-48.
8. European Lung White Book. European Respiratory Society And European Lung Foundation. The first Comprehensive Survey on Respiratory Health in Europe 2003.
9. Ancochea J, Casanova A, Ruiz Cobos MA. Nuevos retos en el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades pulmonares intersticiales. *Rev Patol Respir*. 2006; 9 Suppl 2:S95-9.
10. Xaubet A, Ancochea J, Morell F, Rodríguez-Arias JM, Villena V, Blanquer R, et al. Spanish Group on Interstitial Lung Diseases. SEPAR. Report on the incidence of interstitial lung diseases in Spain. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2004 Mar;21(1):64-70.
11. American Thoracic Society. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000; 161: 646-64.
12. Demetds M, Wells AU, Antó JM, Costabel U, Hubbard R, Cullinan P, et al. Interstitial lung diseases: an epidemiological overview. *Eur Respir J* 2001;18 (Suppl 32):2S-16S.
13. Wells AU, Hirani N. Interstitial lung disease guideline: The British Thoracic Society in collaboration with the Thoracic Society of Australia and New Zealand and the Irish Thoracic Society. *Thorax*. 2008;63(SUPPL. 5).
14. International S, Consensus M. American Thoracic Society American Thoracic Society / European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. 2002;165:277–304.
15. King TE Jr, Tooze JA, Schwarz MI, et al. Predicting survival in idiopathic pulmonary fibrosis: scoring system and survival model. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:1171–81.
16. Gribbin J, Hubbard RB, Le Jeune I, et al. Incidence and mortality of idiopathic pulmonary fibrosis and sarcoidosis in the UK. *Thorax* 2006;61:980–5.
17. Jareño Esteban JJ. Exacerbación aguda en la fibrosis pulmonar idiopática. *Rev Patol Respir*. 2009;12(2):78–80.
18. Behr J. Approach to the diagnosis of interstitial lung disease. *Clin Chest Med*. 2012 Mar;33(1):1-10.

19. Committee BS of C. Part 1: Diagnosis and assessment of di V use parenchymal lung disease Summary of recommendations. *Thorax*. 1999;54(Suppl 1):1–28.
20. Raghu G, Collard HR, Egan JJ, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:788–824.
21. Flaherty KR, King TE Jr, Raghu G, Lynch JP III, Colby TV, Travis WD, Gross BH, Kazerooni EA, Toews GB, Long Q, et al. Idiopathic interstitial pneumonia: what is the effect of a multidisciplinary approach to diagnosis? *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:904–910.
22. Flaherty KR, Thwaite EL, Kazerooni EA, Gross BH, Toews GB, Colby TV, et al. Radiological versus histological diagnosis in UIP and NSIP, survival implications. *Thorax*. 2003; 58: 143-8.
23. Selman M, Pardo A, King TE. Hypersensitivity pneumonitis: Insights in diagnosis and pathobiology. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;186(4):314–24.
24. Selman M. Hypersensitivity pneumonitis: A multifaceted deceiving disorder. *Clin Chest Med*. 2004;25(3):531–47.
25. Thomeer MJ, Costabel U, Rizzato G, Poletti V, Demedts M. Comparison of registries of interstitial lung diseases in three. 2001;(January 1995):114–8.
26. Pearson JCG, Mair A. Prevalence of farmer’s Lung in Scotland: A Pilot Survey. *Br Med J*. 1972;1(5799):530–4.
27. Costabel U, Bonella F, Guzman J. Chronic hypersensitivity pneumonitis. *Clin Chest Med*. 2012;33(1):151 – 163.
28. Richerson HB, Bernstein IL, Fink JN, Hunninghake GW, Novey HS, Reed CE, et al. Guidelines for the clinical evaluation of hypersensitivity pneumonitis. Report of the Subcommittee on Hypersensitivity Pneumonitis. *J Allergy Clin Immunol*. 1989;84(5 PART 2):839–44.
29. Lacasse Y, Selman M, Costabel U, Dalphin JC, Ando M, Morell F, et al. Clinical Diagnosis of Hypersensitivity Pneumonitis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;168(8):952–8.
30. Fernández Pérez ER, Swigris JJ, Forssén AV, Tourin O, Solomon JJ, Huie TJ, Olson AL, Brown KK. Identifying an inciting antigen is associated with improved survival in patients with chronic hypersensitivity pneumonitis. *Chest* 2013;144:1644–1651.
31. Lacasse Y, Selman M, Costabel U, et al; HP Study Group. Classification of hypersensitivity pneumonitis: a hypothesis. *Int Arch Allergy Immunol* 2009; 149 (2): 161 – 166.
32. Vasakova M, Morell F, Walsh S, Leslie K, Raghu G. Hypersensitivity Pneumonitis: Perspectives in Diagnosis and Management. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;196(6):680 – 689.
33. Cano-Jiménez E, Acuña A, Botana MI, Hermida T, González MG, Leiro V, et al. Revisión de la enfermedad del pulmón de granjero. *Arch Bronconeumol*. 2016;52(6):321–8.
34. Subirats E, Vila L, Vila T, Morell F, Vallescar R, Margalef N. Prevalencia de enfermedades respiratorias en una población rural del norte de Cataluña: La Cerdanya. *Med Clin*. 1994;103:481–4.
35. Liu S, Chen D, Fu S, Ren Y, Wang L, Zhang Y, et al. Prevalence and Risk Factors for Farmer’s Lung in Greenhouse Farmers: An Epidemiological Study of 5,880 Farmers from Northeast China. *Cell Biochem Biophys*. 2014;71(2):1–7.
36. Shenker M. Supplement: American Thoracic Society: Respiratory Health Hazards in Agriculture. *Am Thorac Soc*. 1998;158(5):0–76.
37. Deschênes D, Provencher S, Cormier Y. Farmer’s lung-induced hypersensitivity pneumonitis complicated by shock. *Respir Care*. 2012;57(3):464–6.
38. Morell F, Monso E, Molina C. Pulmon Del Granjero. Estudio De 31 Casos. *Arch Bronconeumol*. 1985;21(1):9–13.

39. Costabel U, Bonella F, Guzman J. Chronic hypersensitivity pneumonitis. *Clin Chest Med*. 2012;33(1):151 – 163.
40. Morell F, Orriols R, Jeanneret A, Aiache JM, Molina C. Hypersensibilité immédiate et alvéolitis allergiques extrinsèques. *Rev Fr Allergol*. 1982;2:91–5.
41. Xaubet A, Molina-Molina M, Sánchez M. Enfermedades pulmonares intersticiales difusas. Vol. 43, *Archivos de Bronconeumología*. 2007. 24–30 p.
42. Adler BD, Padley SP, Muller NL, Remy-Jardin M, Remy J. Chronic hypersensitivity pneumonitis: High-resolution CT and radiographic features in 16 patients. *Radiology*. 1992;185:91–5.
43. Morell F, Roger À, Reyes L, Cruz MJ, Murio C, Muñoz X. Bird fancier’s lung: A series of 86 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2008;87(2):110–30.
44. Meyer KC, Raghu G, Baughman RP, Brown KK, Costabel U, Du Bois RM, et al. 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;185(9):1004–14.
45. Muñoz X, Sánchez-Ortiz M, Torres F, Villar A, Morell F, Cruz MJ. Diagnostic yield of specific inhalation challenge in hypersensitivity pneumonitis. *Eur Respir J*. 2014;44(6):1658–65.
46. Hariri LP, Mino-Kenudson M, Shea B, Digumarthy S, Onozato M, Yagi Y, et al. Distinct histopathology of acute onset or abrupt exacerbation of hypersensitivity pneumonitis. *Human Pathol*. 2012;43:660–8.
47. Coleman A, Colby TV. Histologic diagnosis of extrinsic allergic alveolitis. *Am J Surg Pathol*. 1988;12:514–8.
48. Myers JL. Hypersensitivity pneumonia: the role of lung biopsy in diagnosis and management. *Mod Pathol* 2012;25(Suppl 1):S58–S67.
49. Morell F, Villar A, Ojanguren I, Muñoz X, Cruz M-J. Hypersensitivity Pneumonitis: Challenges in Diagnosis and Management, Avoiding Surgical Lung Biopsy. *Semin Respir Crit Care Med*. 2016;37(3):395 – 405.
50. Grunes D, Beasley MB. Hypersensitivity pneumonitis: a review and update of histologic findings. *J Clin Pathol*. 2013;66(10):888-895.
51. Dalphin, J. C., D. Pernet, G. Reboux, J. Martinez, A. Dubiez, T. Barale, and A. Depierre. 1991. Influence of mode of storage and drying of fodder on thermophilic actinomycete aerocontamination in dairy farms of the Doubs region of France. *Thorax* 46:619–623.
52. Kokkarinen JI, Tukiainen HO, Terho EO. Effect of corticosteroid treatment on the recovery of pulmonary function in farmer's lung. *Am Rev Respir Dis*. 1992;145:3-5.
53. Keir GJ, Maher TM, Ming D. Rituximab in severe, treatment-refractory interstitial lung disease. *Respirology*. 2014;19:353–9.
54. Lota HK, Keir GJ, Hansell DM, Nicholson AG, Maher TM, Wells AU, et al. Novel use of rituximab in hypersensitivity pneumonitis refractory to conventional treatment. *Thorax*. 2013;68:780–1.
55. Lota HK, Keir GJ, Hansell DM, Nicholson AG, Maher TM, Wells AU, et al. Novel use of rituximab in hypersensitivity pneumonitis refractory to conventional treatment. *Thorax*. 2013;68:780–1.
56. Flaherty KR, Wells AU, Cottin V, Devaraj A, Walsh SLF, Inoue Y, et al. Nintedanib in Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases. *N Engl J Med*. 2019.
57. Erkinjuntti-Pekkanen R, Kokkarinen JI, Tukiainen HO, Pekkanen J, Husman K, Terho EO. Long-term outcome of pulmonary function in farmer’s lung: A 14year follow-up with matched controls. *Eur Respir J*. 1997;10:2046–50.
58. Hanak V, Golbin JM, Ryu JH. Causes and presenting features in 85 consecutive patients with hypersensitivity pneumonitis. *Mayo Clin Proc*. 2007;82(7):812–6.
59. Braun SR, doPico GA, Tsiatis A, Horvath E, Dickie HA, Rankin J. Farmer’slung disease: Long-term clinical and physiologic outcome. *Am Rev Respir Dis*. 1979;119:185–91.

60. Walsh SLF, Sverzellati N, Devaraj A, Wells AU, Hansell DM. Chronic hypersensitivity pneumonitis: High resolution computed tomography patterns and pulmonary function indices as prognostic determinants. *Eur Radiol.* 2012;22(8):1672–9.
61. Adams TN, Newton CA, Batra K, Abu-Hijleh M, Barbera T, Torrealba J, et al. Utility of Bronchoalveolar Lavage and Transbronchial Biopsy in Patients with Hypersensitivity Pneumonitis. *Lung.* 2018;17(4):261–6.
62. Xu J-F, Shen L, Zhang Y, Zhang P, Qu J-M, Li H-P. Lung biopsy-proved hypersensitivity pneumonitis without known offending antigen: characteristics and follow-up. *Clin Respir J.* 2014;8(3):297 – 304.
63. Selman M. Hypersensitivity pneumonitis. In: *Interstitial lung disease*, 5th ed. Schwarz M, and King TE Jr, editors. Shelton, CT: People’s Medical Publishing House-USA; 2011. pp. 597–625.
64. Blanchet MR, Israël-Assayag E, Cormier Y. Inhibitory effect of nicotine on experimental hypersensitivity pneumonitis in vivo and in vitro. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;169(8):903–9.
65. Lima MS, Coletta ENAM, Ferreira RG, Jasinowodolinski D, Arakaki JSO, Rodrigues SCS, et al. Subacute and chronic hypersensitivity pneumonitis: histopathological patterns and survival. *Respir Med.* 2009;103(4):508 – 515.
66. Ohtsuka Y, Munakata M, Tanimura K, Ukita H, Kusaka H, Masaki Y, et al. Smoking Promotes Insidious and Chronic Farmer’s Lung Disease, and Deteriorates the Clinical Outcome. *Intern Med.* 1995;34(10):966–71.
67. Reboux G, Piarroux R, Roussel S, Millon L, Bardonnnet K, Dalphin JC. Assessment of four serological techniques in the immunological diagnosis of farmers’ lung disease. *J Med Microbiol* 2007;56:1317–1321.
68. Vourlekis JS, Schwarz MI, Cherniack RM, Curran-Everett D, Cool CD, Tuder RM, King TE Jr, Brown KK. The effect of pulmonary fibrosis on survival in patients with hypersensitivity pneumonitis. *Am J Med* 2004;116:662–668.
69. Koschel DS, Cardoso C, Wiedemann B, Höffken G, Halank M. Pulmonary hypertension in chronic hypersensitivity pneumonitis. *Lung.* 2012;190:295–302.
70. Pérez-Padilla R, Salas J, Chapela R, Sa´nchez M, Carrillo G, Pe´rez R, Sansores R, Gaxiola M, Selman M. Mortality in Mexican patients with chronic pigeon breeders lung compared to those with usual interstitial pneumonia. *Am Rev Respir Dis* 1993;148:49–53.
71. Lacasse Y, Girard M, Cormier Y. Recent advances in hypersensitivity pneumonitis. *Chest.* 2012;142:208–17.
72. De Sadeleer L, Hermans F, De Dycker E, Yserbyt J, Verschakelen JA, Verbeken EK, et al. Impact of BAL lymphocytosis and honeycombing presence on corticosteroid treatment effect in Fibrotic Hypersensitivity Pneumonitis. 2019;OA3601.