



La evolución del conocimiento de la neumonitis por hipersensibilidad desde mi primera publicación

Knowledge evolution of hypersensitivity pneumonitis since my first publication

Moisés Selman-Lama*

*Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas. Ciudad de México, México.

En el año de 1975, cuando hacía mi residencia de Neumología en el entonces Hospital de Enfermedades del Tórax en el Centro Médico Nacional del IMSS, publiqué en nuestra revista *NCT*, en conjunto con el Dr. Emilio García Procel, una revisión del tema «Alveolitis alérgica extrínseca», hoy mejor conocida como neumonitis por hipersensibilidad (*Figuras 1 y 2*).¹ En esa época (hace casi 50 años) el conocimiento sobre las enfermedades pulmonares intersticiales difusas era muy incipiente, había muy pocos estudios sobre la neumonitis por hipersensibilidad (NH), y la información publicada era muy escasa. En ese entonces, el concepto dominante sobre los mecanismos patogénicos era que se trataba de una enfermedad mediada por complejos inmunes, aunque actualmente sabemos que, con excepción de las formas agudas, la NH es un padecimiento mediado por una respuesta inmune celular, esto es una activación exagerada de los linfocitos T, en especial Th1.^{2,3} Asimismo, la NH se consideraba una enfermedad relativamente «benigna» en términos que era habitualmente reversible, evitando la exposición al antígeno y con tratamiento a base de corticoides. Sin embargo, pronto aprendimos que, en especial las formas crónicas, hoy llamadas NH fibróticas, son a menudo progresivas y letales.^{4,5}

A la fecha, ha habido un enorme avance en el conocimiento de esta enfermedad. Hace 50 años se habían identificado unas 10 fuentes de exposición que originaban los diferentes tipos de NH; los más conocidos eran el pulmón del granjero, provocado por la exposición a hongos y bacterias termofílicas que se encontraban en el heno enmohecido, y

el pulmón de los cuidadores de palomas y aves de ornato. Posteriormente, una larga lista de fuentes de exposición y numerosos antígenos se fueron identificando, alcanzando a la fecha más de 200; incluso, variedades de micobacterias atípicas fueron descubiertas como agentes causales, por ejemplo el *Mycobacterium avium complex* (bañeras de hidromasajes) y el *Mycobacterium immunogenum* (plantas procesadoras de metales).^{5,6} Por otro lado, hemos aprendido que la exposición ambiental es compleja, y la exposición a un solo antígeno como agente causal, como pensábamos hace 50 años, es rara. Por ejemplo, la composición de los polvos inhalados por los individuos que trabajan en granjas (*farmer's lung*) incluye varias bacterias y hongos, pero además micotoxinas, compuestos orgánicos volátiles, etcétera, que también pueden influir en la biopatología de la enfermedad.⁷

Con el impresionante incremento en el uso de la tomografía computarizada de tórax desde la década de los 90, con el posterior desarrollo de la tomografía axial computarizada de alta resolución (TACAR), el diagnóstico de los padecimientos pulmonares intersticiales difusos, entre ellos la NH, se perfeccionó notablemente y se determinaron con mayor precisión los rasgos característicos de esta enfermedad, incluyendo la importancia de la TACAR en espiración que permite detectar el atrapamiento aéreo, un rasgo característico de la NH.^{8,9} En el área clínica, un consenso internacional consideró que la clasificación usada hasta muy recientemente, y que fue la que incluimos en la revisión que se comenta,¹ que dividía a la NH como aguda, subaguda y crónica, era inadecuada

Correspondencia:

Dr. Moisés Selman-Lama

Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas. Ciudad de México, México.

Correo electrónico: mselman@yahoo.com.mx

Citar como: Selman-Lama M. La evolución del conocimiento de la neumonitis por hipersensibilidad desde mi primera publicación. *Neumol Cir Torax*. 2024; 83 (Supl. 1): s105-s108. <https://dx.doi.org/10.35366/114821>

y propuso clasificarla en fibrótica y no fibrótica.⁵ La base conceptual para este cambio fue que estas categorías no eran fáciles de demarcar en el tiempo, y su delimitación, en especial de la NH subaguda, era variable y arbitraria. En este contexto, y como la presencia y extensión de la fibrosis pulmonar –ya sea detectada radiológicamente o por histopatología– es el principal determinante del pronóstico, el Comité Internacional decidió por unanimidad clasificar la HP como fibrótica (es decir, con inflamación más fibrosis o puramente fibrótica) o no fibrótica (es decir, puramente inflamatoria).⁵

También hubo avances importantes en la evaluación histopatológica. Inicialmente, el diagnóstico se basaba en la tríada de hallazgos considerados típicos: inflamación de predominio de linfocitos y localización bronquiocéntrica; inflamación intersticial también de predominio linfocítico y granulomas no necrosantes pobremente formados. Posteriormente, se empezaron a describir algunas variantes, y aprendimos que, en un cierto porcentaje de casos, las imágenes morfológicas podían ser del tipo de la neumonía intersticial no específica, o de neumonía organizada, o incluso del tipo de la neumonía intersticial usual característica de la fibrosis pulmonar idiopática.¹⁰

Por otro lado, la observación de que la enfermedad ocurría sólo en un pequeño porcentaje de individuos expuestos al antígeno indicó lo obvio, que los enfermos debían de tener una susceptibilidad genética que incrementara el riesgo a desarrollar el padecimiento. En este contexto, en el curso de los años 2000 se fueron identificando polimorfismos en diferentes genes del sistema principal de histocompatibilidad (MHC, por sus siglas en

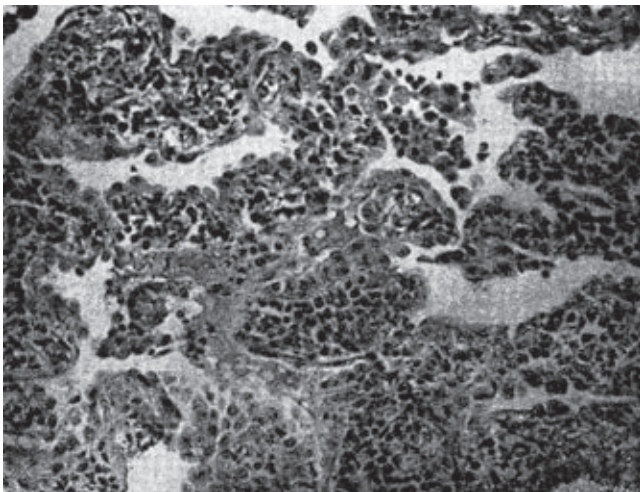


Figura 1: Imagen original publicada en la revista *NCT* en 1973 en el artículo «Alveolitis alérgica extrínseca» de García Procel E y Selman-Lama M.¹ Muestra una microfotografía de pulmón con engrosamiento septal interalveolar por proliferación linfoplasmocitaria. Hiperplasia de neumocitos tipo II y luz alveolar libre de lesión.

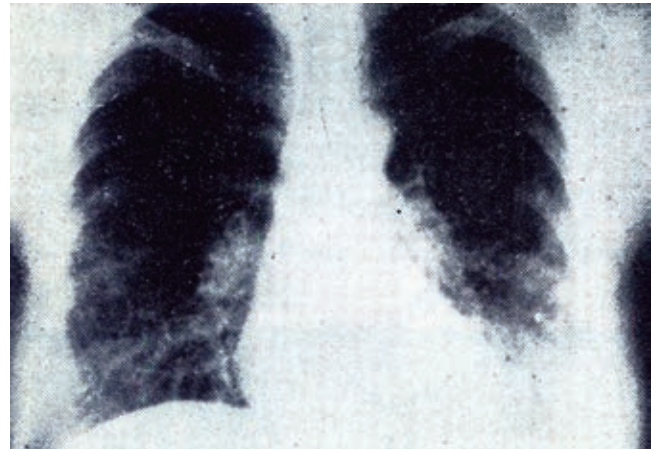


Figura 2: Imagen original publicada en la revista *NCT* en 1973 en el artículo «Alveolitis alérgica extrínseca» de García Procel E y Selman-Lama M.¹ Se observa una radiografía de tórax de un caso de alveolitis alérgica extrínseca, hoy neumonitis por hipersensibilidad. Se aprecian opacidades reticulares bilaterales difusas, irregulares, con imagen de panal de abeja.

inglés) el cual está involucrado en el reconocimiento y procesamiento de los antígenos, así como en la regulación de la respuesta inmune. Estas variantes incluyen a genes de los locus HLA-DR y HLA-DQ1, el transportador asociado al procesamiento de antígenos, y la subunidad catalítica tipo β 8 del inmunoproteosoma.¹¹⁻¹⁴ De esta manera, actualmente se define a la NH como una enfermedad mediada por el sistema inmune que ocurre en individuos susceptibles expuestos a antígenos de riesgo que pueden o no ser identificados.⁵

La sensibilización a los antígenos inhalados demanda una exposición repetida en estos individuos genéticamente susceptibles. Sin este factor de riesgo (y otros que desconocemos) la mayoría de los sujetos expuestos no reaccionan a estos antígenos, o desarrollan cambios subclínicos imperceptibles. Esta «tolerancia» inmunológica parece ser inducida y mantenida por una subpoblación de células T regulatorias (Tregs), y su disfunción podría ser uno de los factores que contribuyen al desarrollo de la enfermedad.¹⁵

Aprendimos que el reconocimiento y procesamiento de los antígenos por el sistema inmune innato es seguido por la activación de las células del sistema inmune adaptativo con la producción de numerosos mediadores, incluyendo anticuerpos específicos, quimiocinas y citocinas. Como se mencionó, la NH está caracterizada primordialmente por una respuesta mediada por linfocitos Th1, aunque el daño provocado por complejos inmunes con IgG específica contra estos antígenos también puede participar en su patogénesis.

En los últimos años se ha tratado de revelar los mecanismos que provocan que una NH inflamatoria, potencialmente reversible, progrese a la fibrosis. Se ha propuesto

que el cambio de la actividad Th1 a Th2, que tiene un efecto profibrosante, puede ser uno de los mecanismos.¹⁵ Asimismo, se ha sugerido que el reclutamiento pulmonar de fibrocitos, que pueden diferenciarse a fibroblastos, están involucrados a través de la producción descontrolada de matriz extracelular y el desequilibrio de citocinas reguladoras.¹⁶ Por otro lado, un aumento de los linfocitos T CD4+ y de la proporción CD4+/CD8+ se ha asociado con la NH fibrótica mientras que, por el contrario, el aumento de células T $\gamma\delta$ parece tener un efecto antifibrótico y protector, implicando parcialmente la inhibición de las células T $\alpha\beta$ por la IL-22 reguladora.¹⁵ El envejecimiento también puede desempeñar un papel en la respuesta fibroproliferativa en NH, ya que la forma fibrótica se diagnostica principalmente en pacientes de edad avanzada.¹⁷ En este contexto, destaca la participación de los telómeros, que se localizan al final de los cromosomas como un mecanismo de protección. El desgaste de los telómeros es una característica del envejecimiento y se ha encontrado que un acortamiento exagerado de los telómeros ocurre en algunos pacientes con NH fibrótica.¹⁸

A pesar de que hemos avanzado en el conocimiento de los mecanismos patogénicos, a la fecha no existe un tratamiento apropiado para enfrentar, en especial, a la NH fibrótica, y no se han desarrollado ensayos clínicos controlados para determinar la eficacia y seguridad de posibles tratamientos farmacológicos. En general se recomiendan corticosteroides (prednisona), pero su efecto es evidente sólo en las formas agudas y en las fases tempranas de la NH inflamatoria. El tratamiento empírico de la NH cuando se agrega la fibrosis ha sido la combinación de agentes inmunosupresores (prednisona con azatioprina o micofenolato de mofetilo), pero no existen estudios prospectivos que confirmen su utilidad.¹⁹ Más aún, en la última década hemos aprendido que algunas enfermedades pulmonares intersticiales difusas (EPID), incluyendo a la NH, pueden adquirir un fenotipo de fibrosis pulmonar progresiva, las cuales se comportan como la fibrosis pulmonar idiopática (FPI), la más agresiva de las EPID. En estos casos se ha señalado que puede ser útil el uso de medicamentos antifibróticos diseñados para la FPI, como el nintedanib o la pirfenidona, aunque son necesarios ensayos clínicos controlados a largo plazo para determinar su real efectividad.^{20,21}

En resumen, en los últimos 50 años hemos aprendido que la NH es una enfermedad muy compleja, tanto desde el punto de vista de su patogénesis como del comportamiento clínico y todavía tenemos grandes brechas en nuestro conocimiento. Investigaciones futuras deberán enfocarse en los mecanismos que inician el desarrollo de la enfermedad y en especial en aquellos que están involucrados en su progresión hacia la fibrosis, con la esperanza de encontrar estrategias terapéuticas efectivas que mejoren el destino de estos pacientes.

REFERENCIAS

1. García Procel E, Selman Lama, M. Alveolitis alérgica extrínseca. *Neumol Cir Torax*. 1975;36(2):109-116.
2. Selman M. Hypersensitivity pneumonitis: a multifaceted deceiving disorder. *Clin Chest Med*. 2004;25(3):531-547. Available in: <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2004.04.001>
3. Selman M, Pardo A, King TE Jr. Hypersensitivity pneumonitis: insights in diagnosis and pathobiology. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;186(4):314-324. Available in: <https://doi.org/10.1164/rccm.201203-0513ci>
4. Pérez-Padilla R, Salas J, Chapela R, Sánchez M, Carrillo G, Pérez R, et al. Mortality in Mexican patients with chronic pigeon breeder's lung compared with those with usual interstitial pneumonia. *Am Rev Respir Dis*. 1993;148(1):49-53. Available in: <https://doi.org/10.1164/ajrccm/148.1.49>
5. Raghu G, Remy-Jardin M, Ryerson CJ, Myers JL, Kreuter M, Vasakova M, et al. Diagnosis of hypersensitivity pneumonitis in adults. An Official ATS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;202(3):e36-e69. Available in: <https://doi.org/10.1164/rccm.202005-2032st>
6. Fernández Pérez ER, Travis WD, Lynch DA, Brown KK, Johansson KA, Selman M, et al. Diagnosis and evaluation of hypersensitivity pneumonitis: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2021;160(2):e97-e156. Available in: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2021.03.066>
7. Vasakova M, Selman M, Morell F, Sterclova M, Molina-Molina M, Raghu G. Hypersensitivity pneumonitis: Current concepts of pathogenesis and potential targets for treatment. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;200(3):301-308. Available in: <https://doi.org/10.1164/rccm.201903-0541pp>
8. Tateishi T, Ohtani Y, Takemura T, Akashi T, Miyazaki Y, Inase N, et al. Serial high-resolution computed tomography findings of acute and chronic hypersensitivity pneumonitis induced by avian antigen. *J Comput Assist Tomogr*. 2011;35(2):272-279. Available in: <https://doi.org/10.1097/rct.0b013e318209c5a6>
9. Salisbury ML, Gross BH, Chughtai A, Sayyoub M, Kazerooni EA, Bartholmai BJ, et al. Development and validation of a radiological diagnosis model for hypersensitivity pneumonitis. *Eur Respir J*. 2018;52(2):1800443. Available in: <https://doi.org/10.1183/13993003.00443-2018>
10. Gaxiola M, Buendía-Roldán I, Mejía M, Carrillo G, Estrada A, Navarro MC, et al. Morphologic diversity of chronic pigeon breeder's disease: clinical features and survival. *Respir Med*. 2011;105(4):608-614. Available in: <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2010.11.026>
11. Camarena A, Juárez A, Mejía M, Estrada A, Carrillo G, Falfán R, et al. Major histocompatibility complex and tumor necrosis factor-alpha polymorphisms in pigeon breeder's disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163(7):1528-1533. Available in: <https://doi.org/10.1164/ajrccm.163.7.2004023>
12. Aquino-Galvez A, Camarena A, Montañón M, Juárez A, Zamora AC, González-Avila G, et al. Transporter associated with antigen processing (TAP) 1 gene polymorphisms in patients with hypersensitivity pneumonitis. *Exp Mol Pathol*. 2008;84(2):173-177. Available in: <https://doi.org/10.1016/j.yexmp.2008.01.002>
13. Camarena A, Aquino-Galvez A, Falfán-Valencia R, Sánchez G, Montañón M, Ramos C, et al. PSMB8 (LMP7) but not PSMB9 (LMP2) gene polymorphisms are associated to pigeon breeder's

- hypersensitivity pneumonitis. *Respir Med.* 2010;104(6):889-894. Available in: <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2010.01.014>
14. Falfán-Valencia R, Camarena A, Pineda CL, Montañó M, Juárez A, Buendía-Roldán I, *et al.* Genetic susceptibility to multicase hypersensitivity pneumonitis is associated with the TNF-238 GG genotype of the promoter region and HLA-DRB1*04 bearing HLA haplotypes. *Respir Med.* 2014;108(1):211-217. Available in: <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2013.11.004>
 15. Barrera L, Mendoza F, Zuñiga J, Estrada A, Zamora AC, Melendro EI, *et al.* Functional diversity of T-cell subpopulations in subacute and chronic hypersensitivity pneumonitis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;177:44-55. Available in: <https://doi.org/10.1164/rccm.200701-093oc>
 16. García de Alba C, Buendía-Roldán I, Salgado A, Becerril C, Ramírez R, González Y, *et al.* Fibrocytes contribute to inflammation and fibrosis in chronic hypersensitivity pneumonitis through paracrine effects. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015;191(4):427-436. Available in: <https://doi.org/10.1164/rccm.201407-1334oc>
 17. Fernández Pérez ER, Kong AM, Raimundo K, Koelsch TL, Kulkarni R, Cole AL. Epidemiology of hypersensitivity pneumonitis among an insured population in the United States: a claims-based cohort analysis. *Ann Am Thorac Soc.* 2018;15(4):460-469. Available in: <https://doi.org/10.1513/annalsats.201704-288oc>
 18. Adegunsoye A, Morisset J, Newton CA, Oldham JM, Vittinghoff E, Linderholm AL, *et al.* Leukocyte telomere length and mycophenolate therapy in chronic hypersensitivity pneumonitis. *Eur Respir J.* 2021;57(3):2002872. Available in: <https://doi.org/10.1183/13993003.02872-2020>
 19. Morisset J, Johansson KA, Vittinghoff E, Aravena C, Elicker BM, Jones KD, *et al.* Use of mycophenolate mofetil or azathioprine for the management of chronic hypersensitivity pneumonitis. *Chest.* 2017;151(3):619-625.
 20. Wells AU, Flaherty KR, Brown KK, Inoue Y, Devaraj A, Richeldi L, *et al.*; INBUILD Trial Investigators. Nintedanib in patients with progressive fibrosing interstitial lung diseases-subgroup analyses by interstitial lung disease diagnosis in the INBUILD trial: A randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial. *Lancet Respir Med.* 2020;8(5):453-460. Available in: [https://doi.org/10.1016/s2213-2600\(20\)30036-9](https://doi.org/10.1016/s2213-2600(20)30036-9)
 21. Mateos-Toledo H, Mejia-Avila M, Rodriguez-Barreto O, Mejia-Hurtado JG, Rojas-Serrano J, Estrada A, *et al.* An open-label study with pirfenidone on chronic hypersensitivity pneumonitis. *Arch Bronconeumol (Engl Ed).* 2020;56(3):163-169. Available in: <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2019.08.019>

Conflicto de intereses: el autor declara no tener conflicto de intereses.