South American Publishing

SAP Multidisciplinary Open. 2025; 3:197
doi: 10.62486/mo2025197

SYSTEMATIC REVIEW

Systematic review of Pulmonary Manifestations by Thermophilic Actinomycetes: A Biological, Clinical and Pathological Analysis

Revisión sistemática de manifestaciones Pulmonares por Actinomicetos Termófilos: Un Análisis Biológico, Clínico y Patológico desde 2015-2024 en América

Anlly Añez[1], José Penido[1], Lyra Hsieh[1], Mariano Guerra[1], Luis Aparicio[1]

[1]Universidad Latina de Panamá, Facultad de Ciencias de la Salud Dr. William C. Gorgas, Escuela de Medicina. Panamá.

Cite as
Añez A, Penido J, Hsieh L, Guerra M, Aparicio L. Systematic review of Pulmonary Manifestations by Thermophilic Actinomycetes: A Biological, Clinical and Pathological Analysis. SAP Multidisciplinary Open. 2025; 3:197. https://doi.org/10.62486/mo2025197

Publication History
Submitted: 01-06-2024
Revised: 14-09-2024
Accepted: 23-03-2025
Published: 24-03-2025

Corresponding Author
Anlly Añez

ABSTRACT

Bacterial species of the genus Thermoactiomyces are aerobic, Gram-positive, endospore-forming bacteria belonging to the order Bacillales. These bacteria are common in both indoor (as humidifiers) and outdoor (soil and pasture) environments, especially in agricultural settings. A notable characteristic of these bacteria is their ability to produce endospores containing dipicolinic acid, a component that confers resistance to high temperatures and desiccation conditions when grown on organic substrates, the associated pathophysiological process begins when the spores are inhaled and reach the pulmonary alveoli. There, a cell-mediated immune response is triggered, particularly through the activation of T lymphocytes and the release of proinflammatory cytokines. This inflammatory response can lead to lung diseases such as hypersensitivity pneumonitis, characterized by symptoms such as cough, shortness of breath and fever, associated with exposure to these microorganisms. To analyze the biological and pathophysiological characteristics of bacteria of the Thermoactiomyces genus and their relationship with the development of lung diseases, particularly hypersensitivity pneumonitis, in order to understand the immune response mechanisms and their impact on human health in agricultural and occupational environments.

Keywords: Hypersensitivity Pneumonitis; Farmer's Lung; Humidifier Lung; Thermophilic Actinomycetes; Emphysema; Cor Pulmonale; Fibrosis; Granuloma.

RESUMEN

Las especies bacterianas del género Thermoactiomyces son aerobias, formadoras de endosporas y Gram positivas, pertenecientes al orden de los Bacillales. Estas bacterias son comunes tanto en ambientes interiores (como humidificadores) como en exteriores (suelo y pastos), especialmente en entornos agrícolas. Una característica notable de estas bacterias es su capacidad para producir endosporas que contienen ácido dipicolínico, un componente que les confiere resistencia a altas temperaturas y condiciones de desecación cuando crecen sobre sustratos orgánicos, el proceso fisiopatológico asociado comienza cuando las esporas son inhaladas y alcanzan los alvéolos pulmonares. Allí, se desencadena una respuesta inmunitaria mediada por células, particularmente a través de la activación de linfocitos T y la liberación de citoquinas proinflamatorias . Esta respuesta inflamatoria puede provocar enfermedades pulmonares como la neumonitis por hipersensibilidad, caracterizada por síntomas como tos, dificultad respiratoria y fiebre, asociados a la exposición a estos microorganismos. El objetivo general de esta investigación Analizar las características biológicas y fisiopatológicas de las bacterias del género Thermoactiomyces y su relación con el desarrollo de enfermedades pulmonares, particularmente la neumonitis por hipersensibilidad, con el fin de comprender los mecanismos de respuesta inmunitaria y su impacto en la salud humana en ambientes agrícolas y ocupacionales.

Palabras clave: Neumonitis por Hipersensibilidad; Pulmón de Granjero; Pulmón de Humidificador; Actinomicetos Termófilos; Enfisema; Cor Pulmonale; Fibrosis; Granuloma.

© 2025; The Authors. This Open access article is distributed under the Creative Commons Attribution 4.0 license (https://creativecommons.org/licenses/by/4.0), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

INTRODUCCIÓN

Las especies bacterianas pertenecientes al género Thermoactiomyces son bacterias aerobias, formadoras de endosporas, Gram positivas, pertenecientes al orden de los Bacillales . Se aíslan con frecuencia tanto en interiores (humidificadores) como en exteriores (suelo, pastos), así como en entornos agrícolas.[1] Producen endosporas que contienen ácido dipicolínico, el componente responsable de su resistencia a las altas temperaturas y a la desecación cuando crecen en sustratos orgánicos.[2]

Los actinomicetos termófilos en medios artificiales sólidos no se aerolizan lo suficiente para su inhalación, pero cuando se produce espontáneamente en la naturaleza directamente sobre el heno, calentadores y en superficies exteriores, el actinomiceto produce más esporas densas que aerolizan fácilmente y favorece su propagación. El proceso fisiopatológico comienza cuando las esporas son inhaladas y alcanzan los alvéolos pulmonares. Una vez allí, pueden inducir una respuesta inmunitaria mediada por células, caracterizada por la activación de linfocitos T y la liberación de citoquinas proinflamatorias.[3]

Objetivo

Describir las características clínicas, biológicas y patológicas de las manifestaciones pulmonares causadas por actinomicetos termófilos en pacientes expuestos a este microorganismo.

MÉTODO

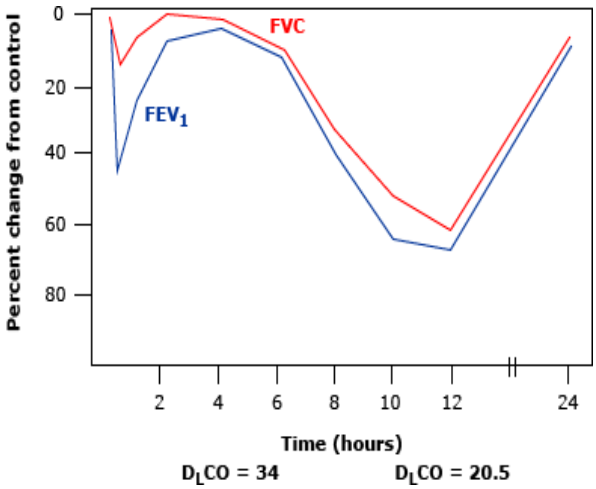
En la elaboración de este artículo, se llevó a cabo una exhaustiva revisión de los artículos disponibles referentes al tema de interés sobre las manifestaciones pulmonares asociadas a bacterias del género Thermoactiomyces. Inicialmente, se identificaron 60 artículos científicos relacionados con el tema, utilizando bases de datos médicas como PubMed, NCBI y otras fuentes de acceso abierto.

Así obviando temas como otros tipos de microorganismos y comorbilidades, y solo seleccionando un total de 30 estudios que proporcionaban la información más pertinente y actualizada. Estos artículos fueron analizados en detalle para extraer datos relevantes sobre la biología de Thermoactiomyces.

RESULTADOS

Los actinomicetos termófilos pueden causar daño pulmonar principalmente a través de la inducción de neumonitis por hipersensibilidad (HP). Esta condición es una respuesta inflamatoria del pulmón a la inhalación de antígenos presentes en estos microorganismos, comúnmente encontrados en ambientes agrícolas y en edificios dañados por el agua.

La exposición a aerosoles que contienen actinomicetos termófilos, como Micropolyspora faeni y Thermoactinomyces vulgaris, puede desencadenar una reacción inmunológica en el pulmón. Esta reacción es mediada por células T y se caracteriza por la formación de granulomas y una respuesta inflamatoria intersticial. Los síntomas clínicos pueden incluir disnea, tos y fiebre, y en casos crónicos, puede llevar a fibrosis pulmonar.[33]



Fuente: Schlueter DP, Am J Med 1974; 57:476

Figura 2. Respuesta clínica típica y fisiológica en dos etapas a la provocación por inhalación con un extracto de actinomicetos termófilos

Estudios han mostrado que la presencia de estos microorganismos en el polvo de edificios dañados por agua está asociada con síntomas respiratorios y alteraciones en la función pulmonar, como una disminución en la relación FEV1/FVC y en el flujo espiratorio forzado.[31] Esto sugiere que los actinomicetos termófilos pueden contribuir a enfermedades pulmonares granulomatosas y asma.

Neumonitis por Hipersensibilidad

La neumonitis por hipersensibilidad (HP) relacionada con actinomicetos termófilos es una enfermedad pulmonar intersticial mediada por el sistema inmunológico, caracterizada por una respuesta inflamatoria compleja que puede llevar a la fibrosis pulmonar.

Inflamación

La exposición a actinomicetos termófilos desencadena una respuesta inmunitaria que involucra tanto la inmunidad humoral como la celular, con la producción de anticuerpos IgG específicos y la activación de células T-helper tipo 1 (Th1). Esta respuesta conduce a un patrón inflamatorio predominantemente linfocítico, con infiltración de células mononucleares en el intersticio pulmonar.[4,5]

La activación de estas células T conduce a la liberación de citocinas proinflamatorias y quimiocinas, mediadas por vías de señalización como la activación de la proteína quinasa D1 (PKD1).[6] Además, la expresión de CD103 en las células dendríticas son mecanismos que regulan la severidad de la respuesta inflamatoria, Teniendo un papel crucial en el mantenimiento de la homeostasis y la regulación de la respuesta inflamatoria que resulta en una alveolitis linfocítica granulomatosa, característica de la HP(neumonitis por hipersensibilidad).[7]

Las células T helper, particularmente las Th1 y Th17, juegan un papel crucial en la respuesta inflamatoria y la fibrosis en la neumonitis por hipersensibilidad (HP) causada por actinomicetos termófilos. Las células Th1 están asociadas con la producción de citocinas proinflamatorias como el interferón gamma (IFN-γ), que median la respuesta inmunitaria inicial contra los antígenos inhalados.[4]

La transición de un entorno Th1 a Th17, junto con la disfunción de las células T reguladoras (Tregs), puede promover un ambiente proinflamatorio que favorece el crecimiento de fibroblastos y la síntesis de matriz extracelular, contribuyendo a la fibrosis.[8,5] Las células Th17, a través de la producción de IL-17, están implicadas en la promoción de la inflamación crónica y la fibrosis pulmonar, facilitando la transición epitelio-mesenquimal y la acumulación de colágeno.[32,9]

La disfunción de las Tregs puede exacerbar este proceso al no regular adecuadamente la respuesta inmunitaria, permitiendo una inflamación persistente y la activación de fibroblastos.[5,10] El cambio en este patrón de citocinas y la actividad celular es esencial para la progresión de la HP hacia una forma fibrótica, donde la remodelación anormal del tejido pulmonar y la acumulación de matriz extracelular resultan en daño estructural y funcional del pulmón.[8]

Formación de granulomas

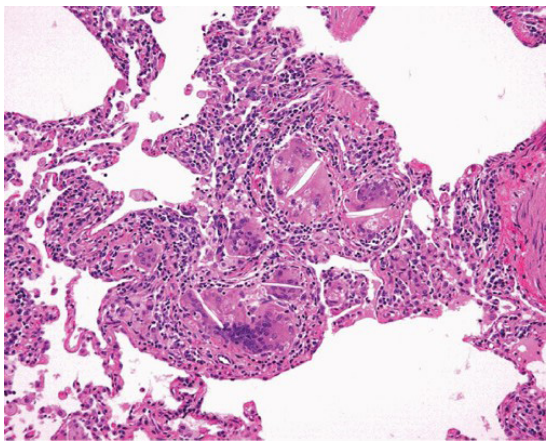
Los granulomas en la HP son típicamente pequeños y mal formados, compuestos por cúmulos de histiocitos epitelioides y células gigantes multinucleadas, rodeados por linfocitos. Estos granulomas se localizan principalmente en el intersticio peribronquiolar y pueden estar asociados con neumonía organizada.[4]

La formación de granulomas en respuesta a actinomicetos termófilos es un proceso complejo que involucra tanto la inmunidad innata como la adaptativa. Los granulomas son agregados organizados de macrófagos y otras células inmunitarias que se forman cuando los macrófagos individuales no pueden erradicar un estímulo persistente, ya sea infeccioso o no infeccioso.[12]

El proceso comienza con la activación de las células presentadoras de antígenos (APCs), como los macrófagos y las células dendríticas, a través de receptores tipo Toll (TLRs), que reconocen componentes microbianos. Esta activación inicial del sistema inmune innato es crucial para la posterior activación de la respuesta inmune adaptativa.[13] Las células T helper, especialmente las Th1, juegan un papel esencial en la regulación de la respuesta adaptativa, promoviendo la formación de granulomas a través de la producción de citocinas proinflamatorias.[13]

Las citocinas proinflamatorias que promueven la formación de granulomas pulmonares en respuesta a actinomicetos termófilos incluyen el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α) y la interleucina-6 (IL-6).[14] TNF-α es crucial para la formación y mantenimiento de los granulomas, ya que regula la migración celular y la expresión de quimiocinas necesarias para la organización de estas estructuras.[15] IL-6 también juega un papel importante en la respuesta granulomatosa, contribuyendo a la inflamación y al mantenimiento de los granulomas.[15] Estas citocinas facilitan la activación de macrófagos y la organización de células inmunitarias en el sitio de la infección, lo que es esencial para contener y controlar la infección.

La polarización de los macrófagos es un componente clave en la formación de granulomas. Los macrófagos pueden cambiar su metabolismo hacia la glucólisis bajo condiciones hipóxicas, lo que es indispensable para su activación y función dentro del granuloma.[16] Además, la vía de señalización mTOR en los macrófagos influye en su diferenciación y en la función del granuloma.[16]



Fuente: Barrios R et al.[36]

Figura 3. Una vista a gran aumento muestra un granuloma «suelto» mal definido

El sistema inmunitario humoral también desempeña un papel en la regulación de la inflamación granulomatosa, coordinando procesos fisiológicos fundamentales en los macrófagos que facilitan la formación de granulomas.[18] Estos procesos incluyen la activación inmune, la fagocitosis, el metabolismo y la remodelación tisular, que dictan la funcionalidad de los macrófagos durante la formación del granuloma.[18]

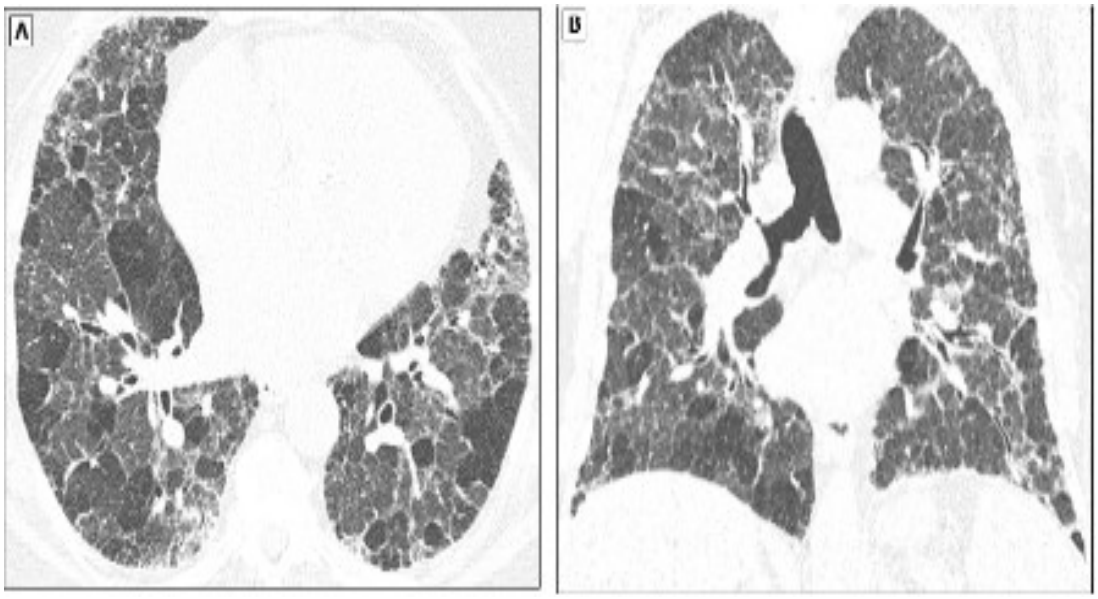
La formación de granulomas en respuesta a actinomicetos termófilos es un proceso dinámico que involucra la interacción de múltiples vías inmunitarias y metabólicas, con implicaciones tanto protectoras como patológicas, características de la infección por el mismo.[12]

Fibrosis potencial

La infección por actinomicetos termófilos, contribuye a la fibrosis pulmonar a través del desarrollo de neumonitis por hipersensibilidad (HP), inflamación y formación de granulomas. Este proceso es mediado por citocinas clave como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α) e interleucina-17 (IL-17).

La progresión hacia la fibrosis en la Neumonía por Hipersensibilidad (HP) está mediada por un cambio en el entorno de citocinas, de Th1 a Th17, la Th17 que principalmente produce interleucina-17 (IL-17) la cual desempeña un papel importante en la inflamación y fibrosis pulmonar, la retención de interleucinas junto con la activación de fibroblastos y la síntesis de matriz extracelular, lleva a la remodelación anormal del tejido pulmonar y a la fibrosis.[19] Además, los neutrófilos y macrófagos son las principales fuentes de IL-17A, contribuyendo a un entorno inflamatorio crónico.[9]

La producción de citocinas proinflamatorias y pro fibróticas, como el factor de crecimiento transformante beta (TGF-β) y El factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α) también es fundamental en la formación de granulomas y la respuesta inflamatoria inicial. Facilita la activación de macrófagos y linfocitos, promoviendo la formación de granulomas que intentan contener el antígeno contribuyendo a la síntesis de colágeno y a la progresión de la fibrosis.[20] Esta disfunción de las células T reguladoras promueve el crecimiento y la diferenciación de fibroblastos, así como la síntesis de matriz extracelular, lo que lleva a la remodelación anormal del tejido pulmonar. La fibrosis puede manifestarse como un patrón de neumonía intersticial usual (UIP) o neumonía intersticial no específica (NSIP).[20]



Fuente: Nestor Muller, MD[17]

Figura 4. Las imágenes de TC transversales (A) y coronales (B) muestran opacidades reticulares aleatorias, extensas áreas en vidrio deslustrado y lobulares de atenuación disminuida y vascularidad en todos los lóbulos. En ambos lóbulos inferiores se observa un patrón de tres densidades

Cor pulmonale

Los factores clave para analizar la relación entre la neumonitis por hipersensibilidad y cor pulmonale hay que seguir la evolución natural de la enfermedad que es la instauración de la fibrosis pulmonar, con insuficiencia respiratoria hipoxémica e hipertensión pulmonar si no existe intervención terapéutica.[21] En los casos crónicos de NH, la exposición prolongada a antígenos inhalados como los actinomicetos termófilos puede causar fibrosis pulmonar, lo que provoca la rigidez y el engrosamiento del tejido pulmonar. Esta alteración estructural puede llevar a una mayor resistencia en el flujo sanguíneo pulmonar, lo que aumenta la presión en la arteria pulmonar y, con el tiempo, sobrecarga el ventrículo derecho del corazón, resultando en cor pulmonale.[24]

Este proceso es particularmente relevante en la fase crónica de la NH, cuando los síntomas como la disnea y la tos se agravan progresivamente, y la fibrosis conduce tanto a insuficiencia respiratoria como cardíaca.[23]

Entre los pacientes con HP crónica, el desarrollo de hipertensión pulmonar sintomática se correlaciona con la gravedad de la enfermedad pulmonar intersticial y presagia una peor supervivencia.[17]

La distinción entre los estadios clásicos de la enfermedad es a menudo complicado, dado que diferentes formas pueden coexistir en

un mismo individuo, por tratarse de diferentes estadios de una misma enfermedad, por este motivo se ha propuesto una clasificación alternativa dividiendo a los pacientes en 2 clústers:

Clúster 1: pacientes con síntomas sistémicos recurrentes (malestar general, escalofríos) tras 4-8h desde la exposición antigénica, con un estudio radiológico sin hallazgos; el pronóstico tras la evitación antigénica sería favorable. El clúster 1 engloba a aquellos con formas clínicas agudas y subagudas

Clúster 2: pacientes con síntomas persistentes, desarrollo de acropaquia, hipoxemia, patrón restrictivo en el estudio de función pulmonar y presencia de fibrosis en el estudio radiológico. El pronóstico de este subgrupo de pacientes es desfavorable y corresponde a la forma crónica de la enfermedad.

	Clínica	Patrón radiológico en TCAR	Patrón histológico
NH aguda.			
Duración de los síntomas pocas semanas/meses < 6 meses (≈ 24 semanas)	Reversible Resolución completa posible Síntomas relacionados con la exposición al agente causal que pueden resolverse completamente después de la evitación antigénica (frecuentemente observada en NH ocupacional)	Patrón micronodular centrílobular difuso y opacidades de vidrio predominantemente en lóbulos superiores y medios, nódulos centrilobulares mal definidos; patrón en mosaico, atrapamiento aéreo o raramente consolidación	NH Inflamatoria (celular): Infiltrado linfoplasmocítico/mononuclear (macrófagos) Infiltrado linfocitico centrado en vía aérea/ peribronquiolar Granulomas poco formados Células gigantes multinucleadas NINE celular-like
NH crónica			
Duración de los síntomas generalmente mas de 6 meses (>≈ 24 semanas)	Potencialmente reversible Riesgo de progresión	Fibrosis predominantemente en lóbulos superiores y medios, fibrosis peribroncovascular, panalización, mosaico, atrapamiento aéreo, nódulos centrilobulares y relativa preservación de bases	NH fibrótica: NIU like NINE fibrótica –like Fibrosis centrada en vía aérea Inclasificable Los signos histológicos de NH inflamatoria pueden presentarse sobre una base fibrótica.

Fuente: Vasacova M et al.[34]

Figura 5.

En un estudio retrospectivo de 120 pacientes con neumonitis por hipersensibilidad atendidos en 2 centros de atención respiratoria diferentes durante un intervalo de 5 años, se detectó hipertensión pulmonar (PAPs ≥ 50 mmHg) en 14 pacientes y se asoció con un mayor riesgo de muerte con una supervivencia media de 23 a 98 meses, los pacientes con hipertensión pulmonar eran mayores y tenían una PaO2 significativamente reducida.[35]

Enfisema

La presentación clínica de la neumonitis por hipersensibilidad se divide en aguda, subaguda y crónica, dependiendo en parte de la duración de la exposición al antígeno. La neumonitis por hipersensibilidad crónica, que resulta de una exposición continua o recurrente de bajo nivel al antígeno causante, a menudo se asocia con fibrosis pulmonar progresiva y el desarrollo de enfisema. Aunque no se conoce detalladamente cómo se produce el enfisema, sí se pueden identificar los factores de riesgo asociados con su desarrollo.[27]

Table 1 Demographic characteristics, types of HP, and baseline pulmonary function data in patients with and without PH

Variables	sPAP < 50 mmHg	sPAP ≥ 50 mmHg	*P*
No. patients	59	14	
Age (years)	61.9 ± 10.2	67.5 ± 7.9	0.033
Male/female	27/32	4/10	0.37
Types of HP			
Bird-related HP	46	12	0.64
Farmer's lung	6	0	
Home-related HP[a]	6	2	
Others	1	0	
Pulmonary function measurements			
% FVC	63.9 ± 21.5	54.3 ± 18.6	0.13
% FEV_1	68.4 ± 21.1	58.6 ± 18.2	0.11
FEV_1/FVC	88.6 ± 7.9	89.3 ± 7.4	0.77
% TLC	67.7 ± 19.3	62.3 ± 20.0	0.35
% DLCO	42.2 ± 18.4	34.0 ± 17.8	0.25
PaO_2 (mmHg)	61,7 ± 14.8	48.0 ± 10.3	0.002
$PaCO_2$ (mmHg)	39.1 ± 5.5	43.1 ± 9.8	0.16

[a] HP caused by inside molds due to a damp and moldy home environment

Fuente: Koschel DS et al.[35]

Figura 6. Características demográficas, tipos de HP y datos basales de función pulmonar en pacientes con y sin HP

La duración de la exposición a antígenos inhalados se ha observado en enfermedades como el pulmón de granjero, donde la exposición continua a antígenos específicos puede llevar a cambios enfisematosos en el pulmón.[26] Además, la inflamación crónica inducida por una respuesta inmunológica exagerada a estos antígenos es un mecanismo clave, ya que puede provocar la destrucción del tejido alveolar y la formación de espacios aéreos anormalmente grandes, características del enfisema.[28] Es importante destacar que el enfisema en neumonitis por hipersensibilidad puede desarrollarse independientemente de la historia de tabaquismo; estudios han demostrado que los pacientes con enfisema pueden ser no fumadores.[29,30]

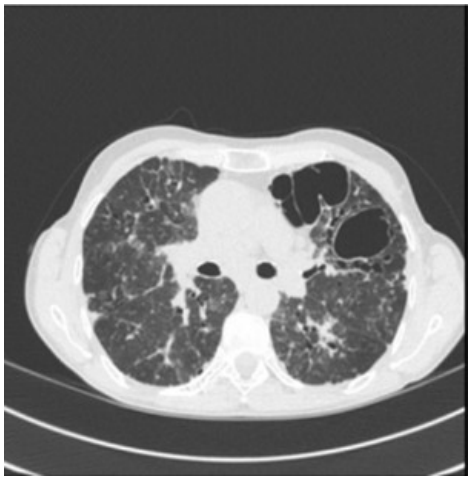


Figura 7. Tomografía computarizada del tórax de un hombre de 68 años con neumonitis por hipersensibilidad crónica que presentaba bullas en el lóbulo superior izquierdo

El paciente presenta bullas de gran tamaño y evidencia de enfisema, que tiene una predilección por los pulmones superiores y medios. La extensión de la afectación es mayor en estas áreas que en los pulmones inferiores. Las pruebas radiológicas muestran fibrosis, caracterizada por líneas intralobulares, engrosamiento irregular del tabique interlobular y bronquiectasias por tracción. Además, se diagnosticó neumonitis por hipersensibilidad crónica, la cual puede ser el resultado de neumonitis por hipersensibilidad aguda o subaguda.[29]

DISCUSIÓN

La exposición a bacterias termófilas del género Thermoactiomyces presenta un riesgo importante para la salud pulmonar, particularmente en entornos agrícolas donde las condiciones favorecen la proliferación y aerosolización de estas esporas. A pesar de que en medios controlados la inhalación es poco probable, el contacto directo con fuentes naturales como el heno y superficies calientes facilita la dispersión de las esporas, aumentando la probabilidad de exposición.

Las esporas inhaladas desencadenan una respuesta inmunitaria significativa en los alvéolos pulmonares, que, en muchos casos, se manifiesta como neumonitis por hipersensibilidad. Esta condición subraya la importancia de identificar y mitigar los riesgos en sectores donde las actividades agrícolas y el manejo de materiales orgánicos facilitan la liberación de esporas.

RECOMENDACIONES

Uso de equipos de protección personal: recomendamos el uso de mascarillas o respiradores en entornos de alto riesgo, como granjas o áreas agrícolas donde hay manipulación de heno, pasto, o compost, para evitar la inhalación de esporas.

Mejorar la ventilación en ambientes interiores: en lugares donde se utilicen humidificadores u otros equipos que puedan facilitar la proliferación de bacterias, promover una buena ventilación para evitar la acumulación de esporas en el aire.

Mantenimiento y limpieza de equipos agrícolas e industriales: recomendar la limpieza regular de equipos como humidificadores, ventiladores y maquinaria agrícola que pueda acumular material orgánico, para reducir la presencia de esporas en el ambiente.

Monitoreo y control ambiental: establecer protocolos de monitoreo en lugares de trabajo para medir la concentración de esporas y otros contaminantes biológicos en el aire, implementando medidas correctivas si los niveles son peligrosos.

Capacitación y concienciación: ofrecer formación a trabajadores y personas expuestas sobre los riesgos asociados a Thermoactiomyces y la importancia de medidas preventivas, incluyendo el reconocimiento temprano de síntomas de neumonitis por hipersensibilidad.

Intervención médica temprana: recomendar la consulta médica inmediata ante la aparición de síntomas respiratorios (como tos, fiebre o dificultad para respirar) tras.

CONCLUSIONES

La neumonitis por hipersensibilidad (HP) asociada con actinomicetos termófilos representa un desafío significativo para la salud respiratoria, especialmente en entornos agrícolas y en edificios afectados por la humedad. Este artículo ha destacado la complejidad de la respuesta inmunológica mediada por células T y la transición del entorno Th1 a Th17, que contribuye a la inflamación crónica y a la formación de granulomas, así como a la posterior fibrosis pulmonar. La disfunción de las células T reguladoras (Tregs) se ha identificado como un factor crítico en la exacerbación de la inflamación y la progresión hacia la fibrosis.

FINANCIACIÓN

Ninguna.

CONFLICTO DE INTERÉS

Los autores declaran que no existe ningún conflicto de intereses.

CONTRIBUCIÓN DE AUTORÍA

Curación de datos: Anlly Añez, José Penido, Lyra Hsieh, Mariano Guerra, Luis Aparicio.
Metodología: Anlly Añez, José Penido, Lyra Hsieh, Mariano Guerra, Luis Aparicio.
Software: Anlly Añez, José Penido, Lyra Hsieh, Mariano Guerra, Luis Aparicio.
Redacción - borrador original: Anlly Añez, José Penido, Lyra Hsieh, Mariano Guerra, Luis Aparicio.
Redacción - corrección y edición: Anlly Añez, José Penido, Lyra Hsieh, Mariano Guerra, Luis Aparicio.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Brinkmann CM, Neuman C, Katouli M, Kurtböke DI. Detection of thermoactinomyces species in selected agricultural substrates from Queensland. Microb Ecol [Internet]. 2014;67(4):804–9. Available from: http://dx.doi.org/10.1007/s00248-013-0354-5

2. Hirsch CF, Ensign JC. Heat activation of Streptomyces viridochromogenes spores. J Bacteriol [Internet]. 1976;126(1):24–30. Available from: http://dx.doi.org/10.1128/jb.126.1.24-30.1976

3. Burrell R, McCullough MJ. Production of thermophilic actinomycete-hay aerosols for use in experimental hypersensitivity pneumonitis. Appl Environ Microbiol [Internet]. 1977;34(6):715–9. Available from: http://dx.doi.org/10.1128/aem.34.6.715-719.1977

4. 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 [Internet]. 2020;202(3):e36–69. Available from: http://dx.doi.org/10.1164/rccm.202005-2032ST

5. Thomas R, Qiao S, Yang X. Th17/Treg imbalance: Implications in lung inflammatory diseases. Int J Mol Sci [Internet]. 2023;24(5). Available from: http://dx.doi.org/10.3390/ijms24054865

6. Kim Y-I, Park J-E, Brand DD, Fitzpatrick EA, Yi A-K. Protein kinase D1 is essential for the proinflammatory response induced by hypersensitivity pneumonitis-causing thermophilic actinomycetes Saccharopolyspora rectivirgula. J Immunol [Internet]. 2010;184(6):3145–56. Available from: http://dx.doi.org/10.4049/jimmunol.0903718

7. Selman M, Pardo A, King TE Jr. Hypersensitivity pneumonitis: insights in diagnosis and pathobiology. Am J Respir Crit Care Med [Internet]. 2012;186(4):314–24. Available from: http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201203-0513CI

8. Fernández Pérez ER, Travis WD, Lynch DA, Brown KK, Johannson KA, Selman M, et al. Diagnosis and evaluation of hypersensitivity pneumonitis: CHEST guideline and expert panel report. Chest [Internet]. 2021;160(2):e97–156. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.chest.2021.03.066

9. Hasan SA, Eksteen B, Reid D, Paine HV, Alansary A, Johannson K, et al. Role of IL-17A and neutrophils in fibrosis in experimental hypersensitivity pneumonitis. J Allergy Clin Immunol [Internet]. 2013;131(6):1663–73. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2013.01.015

10. Wang F, Xia H, Yao S. Regulatory T cells are a double-edged sword in pulmonary fibrosis. Int Immunopharmacol [Internet]. 2020;84:106443. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.intimp.2020.106443

11. Castonguay MC, Ryu JH, Yi ES, Tazelaar HD. Granulomas and giant cells in hypersensitivity pneumonitis. Hum Pathol [Internet]. 2015;46(4):607–13. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.humpath.2014.12.017

12. Pagán AJ, Ramakrishnan L. The formation and function of granulomas. Annu Rev Immunol [Internet]. 2018;36:639–65. Available from: http://dx.doi.org/10.1146/annurev-immunol-032712-100022

13. Ito T, Connett JM, Kunkel SL, Matsukawa A. The linkage of innate and adaptive immune response during granulomatous development. Front Immunol [Internet]. 2013;4:10. Available from: http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2013.00010

14. Algood HMS, Lin PL, Flynn JL. Tumor necrosis factor and chemokine interactions in the formation and maintenance of granulomas in tuberculosis. Clin Infect Dis [Internet]. 2005;41 Suppl 3:S189-93. Available from: http://dx.doi.org/10.1086/429994

15. Welsh KJ, Abbott AN, Hwang S-A, Indrigo J, Armitige LY, Blackburn MR, et al. A role for tumour necrosis factor-alpha, complement C5 and interleukin-6 in the initiation and development of the mycobacterial cord factor trehalose 6,6'-dimycolate induced granulomatous response. Microbiology [Internet]. 2008;154(Pt 6):1813–24. Available from: http://dx.doi.org/10.1099/mic.0.2008/016923-0

16. Nakamizo S, Kabashima K. Metabolic reprogramming and macrophage polarization in granuloma formation. Int Immunol [Internet]. 2024;36(7):329–38. Available from: http://dx.doi.org/10.1093/intimm/dxa e013

17. UpToDate [Internet]. Uptodate.com. [cited 2024 Sep 29]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/causes-clinical-manifestations-evaluation-and-diagnosis-of-nonspecific-interstitial-pneumonia?search=extrinsic%20allergic%20alveolitis&source=search_result&selectedTitle=4~111&usage_type=default&display_rank=4

18. Santos-Ribeiro D, Cunha C, Carvalho Humoral pathways of innate immune regulation in granuloma formation. Trends Immunol [Internet]. 2024;45(6):419–27. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.it.2024.04.008

19. Mi S, Li Z, Yang H-Z, Liu H, Wang J-P, Ma Y-G, et al. Blocking IL-17A promotes the resolution of pulmonary inflammation and fibrosis via TGF-beta1-dependent and-independent mechanisms. J Immunol [Internet]. 2011;187(6):3003–14. Available from: http://dx.doi.org/10.4049/jimmunol.1004081

20. Jiang D, Xiao H, Zheng X, Dong R, Zhang H, Dai H. Interleukin-17A plays a key role in pulmonary fibrosis following Propionibacterium acnes-induced sarcoidosis-like inflammation. Exp Biol Med (Maywood) [Internet]. 2023;248(14):1181–90. Available from: http://dx.doi.org/10.1177/15353702231182224

21. Anwar J, Kong WT, Balakrishnan B. Updates in hypersensitivity pneumonitis: A narrative review. Curr Pulmonol Rep [Internet]. 2022;11(4):106–15. Available from: http://dx.doi.org/10.1007/s13665-022-00294-6

22. Koschel DS, Cardoso C, Wiedemann B, Höffken G, Halank M. Pulmonary hypertension in chronic hypersensitivity

pneumonitis. Lung [Internet]. 2012;190(3):295–302. Available from: http://dx.doi.org/10.1007/s00408-011-9361-9

23. Zergham AS, Heller D. Farmer's lung. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024.

24. Lee J. Neumonitis por hipersensibilidad [Internet]. Manual MSD versión para público general. [cited 2024 Sep 29]. Available from: https://www.msdmanuals.com/es-co/hogar/trastornos-del-pulmón-y-las-vías-respiratorias/enfermedades-pulmonares-intersticiales/neumonitis-por-hipersensibilidad

25. UpToDate [Internet]. Uptodate.com. [cited 2024 Sep 29]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/ypersensitivity-pneumonitis-extrinsic-allergic-alveolitis-clinical-manifestations-and-diagnosis?search=neumonitis%20por%20hipersensibilidad%20actinomicetos&source=search_result&selectedTitle=2~112&usage_type=default&display_rank=2

26. Soumagne T, Chardon M-L, Dournes G, Laurent L, Degano B, Laurent F, et al. Emphysema in active farmer's lung disease. PLoS One [Internet]. 2017;12(6):e0178263. Available from: http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0178263

27. Soumagne T, Chardon M-L, Dournes G, Laurent L, Degano B, Laurent F, et al. Emphysema in active farmer's lung disease. PLoS One [Internet]. 2017;12(6):e0178263. Available from: http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0178263

28. Girard M, Lacasse Y, Cormier Y. Hypersensitivity pneumonitis. Allergy [Internet]. 2009;64(3):322–34. Available from: http://dx.doi.org/10.1111/j.1398-9995.2009.01949.x

29. Baqir M, White D, Ryu JH. Emphysematous changes in hypersensitivity pneumonitis: A retrospective analysis of 12 patients. Respir Med Case Rep [Internet]. 2018;24:25–9. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2213007118300480

30. Jacob J, Odink A, Brun AL, Macaluso C, de Lauretis A, Kokosi M, et al. Functional associations of pleuroparenchymal fibroelastosis and emphysema with hypersensitivity pneumonitis. Respir Med [Internet]. 2018;138:95–101. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0954611118301033

31. Park JH, Cox-Ganser JM, White SK, Laney AS, Caulfield SM, Turner WA, Sumner AD, Kreiss K. Bacteria in a water-damaged building: associations of actinomycetes and non-tuberculous mycobacteria with respiratory health in occupants. Indoor Air. 2017 Jan;27(1):24-33. doi: 10.1111/ina.12278. Epub 2016 Jan 21. PMID: 26717439; PMCID: PMC5035226. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26717439/

32. Simonian PL, Roark CL, Wehrmann F, Lanham AK, Diaz del Valle F, Born WK, O'Brien RL, Fontenot AP. Th17-polarized immune response in a murine model of hypersensitivity pneumonitis and lung fibrosis. J Immunol. 2009 Jan 1;182(1):657-65. PMID: 19109199; PMCID: PMC2766086. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19109199/

33. Kurup VP, Barboriak JJ, Fink JN, Scribner G. Immunologic cross-reactions among thermophilic actinomycetes associated with hypersensitivity pneumonitis. J Allergy Clin Immunol. 1976 May;57(5):417-21. doi: 10.1016/0091-6749(76)90056-7. PMID: 816841. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/816841/

34. Vasacova M MF, Walsh S, Leslie K, Raghu G. Hypersensibity pneumonitis: perspectives in diagnosis and management. Am Jour Respir Crit Care. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28598197/

35. Koschel DS, Cardoso C, Wiedemann B, Höffken G, Halank M. Pulmonary hypertension in chronic hypersensitivity pneumonitis. Lung. 2012 Jun;190(3):295-302. doi: 10.1007/s00408-011-9361-9. Epub 2012 Jan 19. PMID: 22258419. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22258419/

36. Barrios R, Kerr KM. Hypersensitivity pneumonitis. In: Color Atlas and Text of Pulmonary Pathology, 2nd Edition, Cagle PT, Allen TC, Barrios R, et al (Eds), Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2008. Copyright © 2008 Lippincott Williams & Wilkins. https://onesearch.nihlibrary.ors.nih.gov/discovery/fulldisplay?docid=alma991000355679704686&context=L&vid=01NIH_INST:NIH&lang=en&adaptor=Local%20Search%20Engine