

FIEBRE DE LOS HUMIDIFICADORES ESTUDIO DE 36 CASOS EN FABRICA DE HILATURAS SINTETICAS

F. DUCE GRACIA, M.A. DE GREGORIO ARIZA, M. VILA JUSTRIBO,
S. BELLO DRONDA, F. CONGET LOPEZ y E. JIMENEZ AYLON

Servicio de Neumología. Hospital Clínico Universitario. Zaragoza.

Se han estudiado 106 trabajadores de entre 1.000 de una factoría de fibras sintéticas provistas de instalaciones de aire acondicionado con humidificadores. Treinta y seis de ellos evidenciaron clínica compatible con alveolitis alérgica extrínseca (3,6 % sobre el total de operarios). Diecinueve presentaron clínica aguda (52,7 %), y 17 clínica subaguda (47,3 %). Se objetivó el valor diagnóstico de la historia clínica y de la prueba de provocación en el lugar de trabajo. Las intradermorreacciones, las precipitinas en sangre y la radiología de tórax fueron escasamente rentables. El estudio de los barro y del agua de los humidificadores demostró la presencia de diversos microorganismos con escasos actinomicetos termofílicos.

Tres años después de la limpieza de los humidificadores, objetivamos un nuevo caso de alveolitis.

Arch Bronconeumol 1986; 22:155-159

Introducción

La alveolitis alérgica extrínseca (AAE) es un proceso inflamatorio del parénquima pulmonar secundario a la inhalación de ciertos polvos orgánicos antigénicos¹. Esta enfermedad cuya patogenia fue en un principio atribuida a una reacción tipo III de la clasificación de Gell y Coombs, posteriores estudios²⁻⁶ han involucrado a la reacción de hipersensibilidad retardada (IV de Gell y Coombs). El cuadro clínico se caracteriza típicamente por disnea, tos improductiva, fiebre y astenia que aparecen de 4 a 8 horas después del contacto con el antígeno cediendo con la separación de éste unas 24/48 horas después. Sin embargo, en otros pacientes aparece una sintomatología más solapada y progresiva consistente en astenia, disnea y ocasionalmente febrícula y pérdida de peso.

Dentro de las alveolitis alérgicas extrínsecas, la fiebre de los humidificadores ha pasado de ser

Fever due to humidifiers. A study of 36 cases in a synthetic fiber mill

The authors studied 106 workers of 1,000 in a synthetic fiber mill equipped with an airconditioning systems with humidifiers. Clinical signs compatible with extrinsic allergic alveolitis were found in (3.6%/1,000 workers) of these, 19 (52.7%) had acute clinical signs and 17 (47.3%) subacute symptoms. The clinical history and challenge test in the work place were found useful diagnostic aids. The intradermal reactions, blood precipitin tests and chest films were not efficacious. Study of the bars and water of the humidifiers revealed the presence of various microorganisms with scant thermophylic actinomyces.

Three years after humidifiers were cleaned a new case of alveolitis was diagnosed.

una rareza descrita por primera vez en 1970⁷, a ser motivo de numerosas comunicaciones⁸⁻¹⁵, e incluso de un simposium en Cardiff en diciembre de 1976.

La enfermedad se produce por contaminación de los sistemas de humidificación en ocasiones por actinomicetos termófilos, aunque en otras se ha involucrado a un «pool» de antígenos procedentes de microorganismos tan diversos como amebas, bacterias gram negativas, hongos, actinomicetos termófilos, etc.

Material y métodos

En 1977 tuvimos ocasión de estudiar 106 obreros de entre mil de una factoría de fibras sintéticas en la que por necesidades de fabricación se utilizaban gigantescas instalaciones de aire acondicionado con humidificadores para mantener la temperatura constante y un alto grado de humedad.

Los 1.000 trabajadores estaban expuestos al medio ambiente creado por dichos humidificadores. Ciento seis de ellos fueron visitados en nuestro servicio al sernos remitidos por el médico de empresa por presentar clínica respiratoria. A estos 106 pacientes se les interrogó cuidadosamente en busca de síntomas

Recibido el 1-10-1985 y aceptado el 16-4-1986.



compatibles con alveolitis alérgica extrínseca (AAE), como disnea, fiebre, mialgias, tos, a las 4-8 horas de su entrada en el trabajo, haciendo hincapié en la presentación o no de sintomatología más florida los lunes y la disminución de ésta en periodos vacacionales. De los 106 trabajadores, se seleccionaron 36 que presentaron los síntomas anteriormente descritos. Posteriormente, se realizó a todos ellos historia clínica, radiografía de tórax, analítica sanguínea y urinaria de rutina, inmunoglobulinas séricas (IgG, IgA, IgM, IgE), complemento (C3, C4), autoanticuerpos, precipitinas y pruebas cutáneas a *Apergillus fumigatus*, *niger*, *nidulans*, *flavus* y *terreus* y *Micropolyspora faeni*. Se consideró positiva una reacción cutánea cuando la pápula era superior a 10 mm. Se realizó cultivo de los barros y del agua de los humidificadores, así como precipitinas frente a los antígenos allí encontrados. La espirometría fue practicada en todos ellos, pero al no poder realizarse esta técnica antes y después de la exposición, no consideramos de utilidad mencionar los resultados. Finalmente se les practicaron pruebas de provocación, haciendo volver a los pacientes al ambiente contaminado después de un periodo de baja laboral, bajo control clínico directo de nuestra parte.

Resultados

De los 106 trabajadores estudiados se vio que 36 de ellos presentaban clínica compatible con alveolitis alérgica extrínseca, de forma muy sugestiva. De ellos 29 eran varones (80,5 %) y 7 mujeres (19,5 %), con un rango de edad entre 24 y 54 años ($x = 38,2$ %); 22 eran fumadores (61,2 %) y 14 no lo eran (38,8 %). Diecinueve presentaban clínica de forma aguda, con fiebre alta, disnea, astenia, mialgias y tos a las 4 y 8 horas de su entrada en la factoría (52,7 %). Los otros 17 (47,3 %) en cambio presentaban un cuadro solapado consistente en astenia, disnea progresiva y febrícula.

En la exploración física se objetivaron crepitantes basales en ocho de los pacientes agudos (42,1 %) y en 13 de los subagudos (76,4 %).

Los informes radiológicos de tórax en proyecciones posteroanterior y lateral de los 106 obreros revelaban patrón intersticial en 78 de ellos (73,5 %), no observándose relación entre el patrón radiológico y la exploración clínica. En tres de los pacientes con historia evidente de alveolitis alérgica extrínseca de tipo agudo (8,3 %) se objetivó a las seis horas de la exposición imagen de condensación intersticioalveolar compatible con neumonitis y en una posterior exposición, uno de ellos presentó edema alveolar difuso bilateral.

El estudio inmunológico reveló cifras de IgG elevadas en 11 de los 17 pacientes considerados subagudos (64,7 %), con una media de 2.129 mg/100 ml, mientras que los otros seis presentaban cifras normales con una media de 1.105 mg/100 ml. Entre los 19 que presentaban clínica aguda encontramos cifras elevadas en nueve de ellos (47,3 %) con una media de 2.600 mg/100 ml, mientras que los otros 10 (52,7 %), presentaban cifras normales con media de 973 mg/100 ml. En cuanto a la IgM se hallaron en los subagudos cifras elevadas en ocho (47,5 %) con un valor medio de 590 mg/100 ml, siendo normal en los

otros nueve (52,5 %) con media de 103 mg/100 ml. En los agudos, ocho (42,1 %) tenían valores altos con medias de 486 mg/100 ml y en los 11 restantes (57,9 %), normales con media de 163 mg/100 ml. Los valores de IgA de sólo tres pacientes catalogados de subagudos y dos de los agudos presentaban cifras elevadas, siendo el resto de las determinaciones de los demás pacientes normales. Las cifras de IgE fueron normales en los subagudos, mientras que resultaron altas en cinco de los agudos.

Los valores C3 y C4 fueron normales en todos los pacientes, así como los anticuerpos antinucleares, antimitocondriales y antimúsculo liso.

Los resultados de las precipitinas séricas del grupo diagnóstico de «fiebre de los humidificadores» se recogen en la tabla I. De los 70 pacientes que no fueron diagnosticados por nosotros de alveolitis alérgica extrínseca, 37 presentaron precipitinas positivas: 20 a *A. terreus*, tres a *A. nidulans*, 12 a *A. niger*, seis a *Candida albicans*, uno a *A. flavus* y 25 a *M. faeni*.

En la tabla II, podemos observar las reacciones cutáneas inmediatas y tardías a diversos antígenos, tanto en los pacientes subagudos como en los agudos.

Dentro del grupo de subagudos, en dos pacientes hubo positividad en la prueba precoz y tardía a *A. niger* y en otro, prueba precoz y tardía positivas a *A. niger* y *A. nidulans*. Sólo en uno de estos tres casos se comprobó la existencia de precipitinas a *A. niger*. En el grupo de agudos, la correlación entre pruebas positivas precoces y tardías ocurrió en 7 pacientes: tres a *A. fumigatus*, uno a *A. terreus*, uno a *A. niger*, uno a *A. flavus* y a *A. fumigatus* sólo en un paciente hubo precipitinas positivas correspondiéndose con pruebas cutáneas positivas precoces y tardías, tratándose de *A. niger*.

En 22 de los 74 considerados sanos se apreciaron pruebas cutáneas precoces y/o tardías para estos antígenos.

En cuanto al cultivo del agua y de los barros de los humidificadores, la población microbiana encontrada fue heterogénea como podía ser esperado del agua expuesta al aire, hallándose organismos gram negativos, hongos y protozoos (véase tabla III). Las bacterias más abundantes fueron del grupo klebsiella y proteus. Se aislaron muy pocos actinomicetos termofílicos (no más de dos colonias por placa) que podían además representar esporas tomadas de la atmósfera. Se hallaron amebas en casi todas las muestras.

Se prepararon a partir del material contaminante de los barros y del agua antígenos para la demostración de anticuerpos precipitantes en el suero de 25 de los 36 pacientes, encontrándose evidencia clara de exposición a los materiales aislados de las muestras de agua y barros en veinte de estos 25 pacientes.



TABLA I

Anticuerpos precipitantes en los 36 sujetos diagnosticados de «fiebre de los humidificadores» entre los 106 estudiados.

n.º paciente	fumigatus	terreus	Aspergillus flavus	niger	nidulans	Candida albicans	M. faeni
FORMAS CLINICAS AGUDAS							
5	-	-	-	-	+	-	-
16	-	+	-	-	-	-	+
29	-	+	-	-	-	-	-
32	-	-	-	+	-	-	+
36	-	-	-	-	-	-	-
42	-	+	-	-	-	-	-
43	-	-	-	-	-	-	-
44	-	+	-	-	-	-	+
48	-	-	-	-	-	-	-
49	-	-	-	-	-	-	-
59	-	+	-	+	-	-	-
65	-	-	-	+	-	-	-
69	-	+	-	+	-	-	+
72	-	+	-	-	-	-	+
76	-	-	-	-	-	-	-
90	-	+	-	+	-	-	+
94	-	-	-	-	-	-	+
96	-	+	-	+	-	-	-
98	-	-	-	-	-	-	-
FORMAS CLINICAS SUBAGUDAS							
2	-	-	-	-	-	-	-
8	-	+	-	-	-	-	-
11	-	-	-	-	+	-	+
13	-	+	-	-	-	-	+
14	-	-	-	-	-	-	-
15	-	-	-	+	-	-	+
23	-	-	-	-	-	-	-
24	-	-	-	-	-	-	-
28	-	-	-	-	-	-	-
34	-	-	-	-	-	-	-
35	-	-	-	-	-	-	-
45	-	-	-	-	-	-	-
61	-	-	-	-	-	-	-
68	-	-	-	-	-	-	-
81	-	-	-	-	-	-	-
86	-	-	-	-	-	+	-
97	-	-	-	-	-	-	-

Discusión

Las alveolitis alérgicas extrínsecas son enfermedades que se producen al inhalar sustancias orgánicas diversas con capacidad antigénica. Son de muy amplia distribución y susceptibles de plantear en ocasiones graves problemas de salud pública por la posibilidad de exposición a dichas sustancias de un número importante de personas.

En poblaciones expuestas se ha señalado un porcentaje de afectación que oscila según autores del 0,2 %¹³, al 3,16 %^{7,16}. En nuestro trabajo, realizado sobre una población expuesta de 1.000 trabajadores, se sospechó en un principio la presencia de enfermedad en 106 de ellos (10,6 %) confirmándose posteriormente en 36 (3,6 %).

TABLE II
Reacciones cutáneas

	Subagudos		Agudos	
	Inmediata	Tardía	Inmediata	Tardía
A. niger	2	5	1	11
A. nidulans	1	1	1	2
A. terreus	1	1	2	7
A. flavus	2	1	1	2
A. fumigatus	0	1	3	4
C. albicans	0	1	0	0
M. faeni	0	0	0	4
Total subagudos con reacciones precoces y/o tardías: 10.		Total agudos con reacciones precoces y/o tardías: 16.		



TABLA III
Cultivo del agua
y barros de los humidificadores.

1.—Bacterias
Klebsiella
Proteus
Citrobacter
Aerobacter aerogenes
Serratia
Actinobacillus
Stafilococcus albus
Moraxella
Hafnia
Edwardsella
E. coli
Staphilococcus citreus
2.—Hongos
A. fumigatus
A. niger
Cladosporium
Cephalosporium
Fusarium
Penicillium
3.—Amebas
4.—Actinomycetos termofílicos

TABLA V
Pruebas cutáneas precoces y tardías
positivas correlativamente.

	Agudos	Subagudos
A. fumigatus	3	0
A. terreus	1	0
A. niger	1	3
A. flavus	1	0
A. nidulans	1	1
C. Albicans	0	0
M. faeni	0	0

TABLA IV
A A E

N.º total:36
Rango edad:24-54 años
\bar{x} edad:38,2 años
Fumadores:22
No fumadores:14
Clínica aguda:19
Clínica subaguda:17

El diagnóstico de la AAE debe de incluir una serie de datos recogidos en la historia clínica, que fue el parámetro más sensible de todo nuestro estudio (tabla IV). Otros datos diagnósticos como la radiografía de tórax, intradermoreacciones y precipitinas en sangre, en nuestro caso no fueron de gran valor diagnóstico. Radiológicamente salvo

en tres casos que se objetivó neumonitis y en uno de ellos edema alveolar bilateral, en una exposición posterior, no mostró especificidad diagnóstica en los 106 trabajadores estudiados entre los afectados y los no afectados. Las intradermoreacciones y las precipitinas (tabla V) tampoco revelaron datos que nos permitieran reconocer que trabajadores estaban enfermos. Esta circunstancia se produjo, al menos en parte, por el desconocimiento previo de los antígenos responsables de la enfermedad. Además, no sólo en la fiebre de los humidificadores, en la que interviene un «pool» de antígenos, sino en la totalidad de las AAE, se ha comprobado la detección de anticuerpos precipitantes e indica exposición al polvo orgánico responsable y no necesariamente presencia de enfermedad.

Es, no obstante, resaltable la demostración de la flora presente tras el cultivo del agua y de los barros de los humidificadores, objetivándose la presencia de un «pool» antigénico que sin embargo contenía pequeño número de actinomicetos termofílicos a diferencia de otros estudios^{8,10-13}.

Por último, hay que señalar la importancia de las pruebas de provocación tanto en el laboratorio, como en el propio medio de trabajo en el diagnóstico de este cuadro. En nuestro estudio sólo se realizó esta segunda prueba apreciándose la mejoría o la recuperación clínica tras el periodo de vacaciones o baja laboral y la aparición de síntomas al volver al trabajo. Consideramos de gran fiabilidad esta metodología diagnóstica.

En la actualidad, después de la limpieza del sistema de humidificación y de no presentarse nuevos casos en la misma empresa en los años 1979, 1980 y 1981, en 1982 uno de los obreros presentó clínica compatible con AAE permaneciendo los días de fiesta y las vacaciones asintomático. En este paciente se pudo realizar estudio fisiopatológico completo después de su trabajo y tras un mes de vacaciones. En él, se apreció una disminución del «transfer» y del coeficiente de difusión del CO, que se normalizaron tras el mes de ausencia de su trabajo.

Constatamos la posibilidad de nuevos casos de «fiebre de los humidificadores» en las mismas empresas en que se habían dado anteriormente, cuando con el transcurso de los años se deterioran las condiciones de limpieza de los humidificadores.

BIBLIOGRAFIA

1. Fink JN. Hypersensitivity pneumonitis. *J Allergy Clin Immunol* 1973; 52:309-317.
2. López M, Salvaggio J. Hypersensitivity pneumonitis: Current concepts in etiology and pathogenesis. *Ann Rev Med* 1976; 27:453-463.
3. Pepys J. Immunopathology of allergic lung disease. *Clin Allergy* 1973; 3:1-22.



4. Roberts RC, Moore VL. Immunopathogenesis of hypersensitivity pneumonitis. *Am Rev Respir Dis* 1977; 116:1075-1090.
5. Morell Brotad F, Ruiz Manzano J, Orriols Martínez R. Patogenia de la alveolitis alérgica extrínseca. *Med Clin* 1981; 76:136-138.
6. Bousquet J, Gauraud JP, Michel FB. Physiopathologie des alveolitis allergiques extrínseques. *Poumon Coeur* 1978; 34:157-169.
7. Banaszak EF, Thiede WH, Fink JN. Hypersensitivity pneumonitis due to contamination of an air conditioner. *N Engl J Med* 1970; 283:271-276.
8. Ganier M, Lieberman P et al. Humidifier lung. An outbreak in office workers. *Chest* 1980; 77-2: 183-187.
9. Pickering CAC, Moor WKS et al. Investigation of a respiratory disease associated with an air conditioning system. *Clin Allergy* 1976; 6:109-118.
10. Weiss NS, Soleymani Y. Hypersensitivity lung disease caused by contamination of air conditioning system. *Ann Allergy* 1971; 29:154-156.
11. Edwards JH, Griffiths AJ, Mullins J. Protozoa as sources of antigen in humidifier fever. *Nature* 1976; 264:438-439.
12. Tourville DR, Weis WI, Wertlake PT et al. Hypersensitivity pneumonitis due to contamination of home humidifier. *J Allergy Clin Immunol* 1972; 49-49:245-251.
13. Arnow PM, Fink JN et al. Detección precoz de la neumonitis por hipersensibilidad en oficinistas. *Am J Med (ed esp)* 1978; 7:115-120.
14. Michel FB, Aiache JM et al. Maladie des humidificateurs. A propos de 4 observations. *Rev Fr Mal Resp* 1976; 4:537-544.
15. Paramelle B, Perdrix A et al. Maladie des humidificateurs en milieu industriel. A propos de 15 observations. *Rev Fr Mal Resp* 1976; 4:525-536.
16. Christensen LT, Schmidt CD, Robbins L. Pigeon breeder's disease a prevalence study and review. *Clin Allergy* 1975; 5:417-421.