

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN
PROGRAMA DE DOCTORADO EN MEDICINA INTERNA

**RENTABILIDAD DIAGNÓSTICA DE
LAS PRUEBAS DE PROVOCACIÓN
BRONQUIAL ESPECÍFICAS EN
NEUMONITIS POR
HIPERSENSIBILIDAD**

Autor: Mònica Sánchez Ortiz

Director: Dr. Xavier Muñoz Gall
Codirector: Dra. M^a Jesús Cruz Carmona

Convocatoria Junio 2013

UAB
Universitat Autònoma
de Barcelona
Departament de Medicina

**Vall d'Hebron**
Institut de Recerca
VHIR

El Dr. Xavier Muñoz Gall, Metge Adjunt del Servei de Pneumologia de l'Hospital Vall d'Hebron, i la Dra. M^a Jesús Cruz Carmona, Investigadora del Laboratori de Pneumologia de l'Institut de Recerca Vall d'Hebron

FAN CONSTAR,

que el treball titulat **Rentabilidad diagnóstica de les pruebas de provocación bronquial específica en Neumonitis por Hipersensibilidad** ha estat realitzat sota la nostra direcció per la llicenciada **Mònica Sánchez Ortiz**, trobant-se en condicions de poder ser presentat com a treball d'investigació de 12 crèdits, dins del programa de doctorat en Medicina Interna a la convocatòria de juny 2013.

Barcelona, a 24 de Maig de 2013.

Dr. Xavier Muñoz Gall

Dra. M^a Jesús Cruz Carmona

PALABRAS CLAVE:

Prueba de provocación bronquial específica

Neumonitis por Hipersensibilidad

Especificidad

Sensibilidad

PARAULES CLAU:

Prova de provocació bronquial específica

Pneumonitis per Hipersensibilitat

Especificitat.

Sensibilitat

ABREVIATURAS:

NH: Neumonitis por hipersensibilidad.

PPBE: prueba de provocación bronquial específica.

TC: tomografía computerizada

FVC: capacidad vital forzada

FEV1: volumen espirado en el primer segundo

DLco: capacidad de difusión del monóxido de carbono

VPN: valor predictivo negativo

VPP: valor predictivo positivo

NOC: neumonía organizativa criptogénica

NIU: neumonía intersticial usual

BQ: bronquiectasias

ÍNDICE

RESUMEN	- 1 -
RESUMEN:	- 1 -
RESUM:	- 2 -
INTRODUCCIÓN	- 3 -
HIPÓTESIS	- 6 -
OBJETIVOS	- 6 -
Objetivos principales:	- 6 -
Objetivos secundarios:	- 6 -
MATERIAL Y MÉTODOS	- 7 -
Estudio de la población	- 7 -
Protocolo diagnóstico	- 7 -
Confirmación diagnóstica	- 8 -
Prueba de provocación bronquial específica	- 9 -
Tests de función pulmonar	- 11 -
Análisis estadístico	- 11 -
RESULTADOS	- 12 -
DISCUSIÓN	- 17 -
CONCLUSIONES	- 21 -
BIBLIOGRAFÍA	- 22 -

RESUMEN

RESUMEN:

Introducción: La neumonitis por hipersensibilidad (NH) es una enfermedad potencialmente grave que puede progresar a fibrosis pulmonar y a insuficiencia respiratoria crónica. Es importante disponer de exploraciones que permitan realizar el diagnóstico de seguridad y, si es posible, identificar el agente causante. El objetivo del presente trabajo fue estudiar la rentabilidad de las pruebas de provocación bronquial específicas (PPBE) en el diagnóstico de la NH.

Material y Métodos: Se estudiaron los pacientes con sospecha de NH a los que se realizó PPBE entre junio de 1995 y diciembre de 2010 (n=113). El diagnóstico de NH se estableció de acuerdo con los criterios aceptados internacionalmente. Se consideró que una PPBE era positiva en caso de un descenso >15% de la capacidad vital forzada (FVC) y/o >20% de la difusión, o un descenso de la FVC del 10-15% acompañado por un incremento de la temperatura de 0.5°C en las primeras 24h post-exposición.

Resultados: De los 113 pacientes, en 68 la PPBE fue positiva siendo diagnosticados de NH 64 pacientes. En 45 la PPBE fue negativa, siendo diagnosticados de NH 24 de ellos. La sensibilidad y especificidad del test fueron 72.7% y 84%, respectivamente. El valor predictivo positivo fue del 84% y el negativo del 47%.

Conclusiones: En las NH una PPBE positiva prácticamente confirma el diagnóstico, mientras que un resultado negativo no la descarta.

Resumen

RESUM:

Introducció: La pneumonitis per hipersensibilitat (PH) es una malaltia potencialment greu que pot progressar a fibrosi pulmonar i a insuficiència respiratòria crònica. És important disposar d'exploracions que permetin realitzar el diagnòstic de seguretat i, si és possible, identificar l'agent causant. L'objectiu del present treball fou estudiar la rentabilitat de les proves de provocació bronquial específiques (PPBE) en el diagnòstic de la PH

Material i Mètodes: Es van estudiar els pacients amb sospita de PH als que es realitzà PPBE entre juny de 1995 i desembre de 2010 (n=113). El diagnòstic de PH es va establir d'acord amb els criteris acceptats internacionalment. Es considerà que una PPBE era positiva en cas d'un descens >15% de la capacitat vital forçada (FVC) i/o >20% de la difusió, o un descens de la FVC del 10-15% acompanyat per un increment de la temperatura de 0.5°C en les primeres 24h post-exposició.

Resultats: Dels 113 pacients, en 68 la PPBE fou positiva sent diagnosticats de PH 64 pacients. En 45 la PPBE fou negativa, sent diagnosticats de PH 24 d'ells. La sensibilitat i especificitat del test van ser 72.7% y 84%, respectivament. El valor predictiu positiu fou del 84% i el negatiu del 47%.

Conclusions: En las PH una PPBE positiva pràcticament confirma el diagnòstic, mentres que un resultat negatiu no la descarta.

INTRODUCCIÓN

Las neumonitis por hipersensibilidad (NH) representan un grupo heterogéneo de entidades clínicas, que resultan de una reacción inflamatoria pulmonar, de causa inmunológica, en respuesta a una extensa variedad de antígenos que provocan diferentes grados de inflamación y desestructuración del parénquima pulmonar (1). En la **Tabla 1** se muestran algunos de los antígenos causantes de NH.

Tabla 1. Antígenos causantes de neumonitis por hipersensibilidad.

ENFERMEDAD	FUENTE DEL ANTÍGENO	ANTÍGENO
Pulmón (P) del granjero	Heno enmohecido	<i>S.rectivirgula</i> , <i>Thermoactinomyces vulgaris</i> , <i>Aspergillus flavus</i> y <i>A.fumigatus</i> .
P. del cuidador de aves	Paloma, periquito, cotorra, etc.	Proteínas séricas y mucina intestinal (glucoproteína), excrementos, polvillo (bloom)
P. del edredón de plumas	Edredón, almohada de plumas	Plumas y hongos
Espartosis	Esparto, escayolas del techo	<i>Aspergillus</i> , <i>Penicillium</i> .
Suberosis	Corcho enmohecido	<i>Penicillium frequentans</i> , <i>Aspergillus sp.</i>
P. acondicionador de aire	Acondicionadores, humidificadores	Actinomicetos termofílicos, bacterias termotolerantes, protozos.
P. humidificador ultrasónico casero	Agua del humidificador contaminada	<i>Cephalosporium acremonium</i> y <i>Candida albicans</i> .
<i>Chacinero's lung</i> o P. limpiadores embutidos	Embutidos humedecidos	<i>Penicillium</i> y <i>Aspergillus</i> .
P. del nácar	Conchas marinas, botones perlas	Proteínas
P. de la soja	Polvo de soja	Proteínas de la soja
P. del baño exterior caliente (spa), <i>Hot tube</i> y de la ducha interior	Spray agua caliente	<i>Mycobacterium avium complex</i> y otras micobacterias, <i>Cladosporium</i> .
P. operarios maquinaria <i>Metal working fluid</i>	Fluidos lubricantes (taladrinas) y refrigerantes	<i>Pseudomonas fluorescens</i> , <i>A. Níger</i> , <i>Rhodococcus sp.</i> , <i>Staphylococcus</i> , <i>Mycobacterium immunogenum</i> .
Enfermedad por metales duros (neumonitis intersticial a células gigantes)	Cobalto + carburo de tungsteno (wolframio) en metalurgia.	Cobalto + wolframio.
P. de candida	Material contaminado, orinas, etc.	<i>Candida sp.</i>
P. de las planchadoras a vapor	Aerosol del agua de la plancha.	<i>A. fumigatus</i>
P. del cuidador de setas	Setas en cultivo	<i>T. vulgaris</i> , <i>S. rectivirgula</i>
P. de los insecticidas	Insecticidas	Piretroides
Bagazosis	Bagazo (caña azúcar)	<i>T. vulgaris</i> , <i>T. sacchari</i> .
Enfermedad de los descortezadores de arce	Corteza de arce húmeda	<i>Cryptostoma corticale</i>
Secuoiosis	Serrín enmohecido	<i>Grafium</i> y <i>Aureobasidium pullulans</i>
Enfermedad de polvo de madera	Ramín (<i>Gonystylus balcanus</i>)	Madera
P. de los trabajadores de la malta	Cebada enmohecida, malta	<i>A. Clavatus</i> y <i>A. fumigatus</i> .
Enfermedad de los tratantes	Trigo, etc. contaminados.	<i>Sitophilus granarius</i> .

Introducción

con grano (enfermedad de los molineros)		
Enfermedad de los trabajadores de la pulpa de madera	Pulpa enmohecida	Alternaria
P. de los lavadores queso	Moho del queso	<i>Penicillium casei</i> y <i>Acarus siro.</i>
P. trabajadores harina de pescado	Fábrica de harina de pescado	Harina de pescado
P. trabajadores fertilizantes	Basura de plantas	<i>Streptomyces albus</i>
Enfermedad de los procesadores de tabaco	Tabaco	<i>Aspergillus</i>
P. de los peleteros	Pieles de astracán y zorro	Polvo de la piel
P. trabajadores café	Grano de café	Polvo de café
P. por inhalación polvo hipófisis	"Rapé" de hipófisis	Hormona pituitaria
Enfermedad techos paja de Nueva Guinea	Techo de paja	<i>Streptomyces olivaceus</i>
P. de los detergentes	Detergentes enzimáticos	<i>Bacillus subtilis</i>
Enfermedad cuarteadores pimentón (paprika)	Polvo pimentón	<i>Mucor stolonifer</i>
Aerosol agua contaminada	Escape en maquinaria refrigerada por agua	Hongos diferentes
P. tomadores sauna	Agua de lago contaminada	<i>Aureobasidium sp.</i>
Enfermedad cóptica	Envoltura de las momias	
P. cuidadores roedores	Ratas viejas	Proteínas orina
Alveolitis de verano de Japón	Humedad interior	<i>Trichosporon cutaneum</i> , <i>Cryptococcus albidus</i> y <i>Cryptococcus neoformans.</i>
P. del sericultor	Larva de la seda	Proteínas de la larva
P. del viñador	Hongo de la vid	<i>Botrytis cinerea</i>
P. del saxofonista	Pieza bucal y estuche	<i>Ulocladium botrytis</i> y <i>Phoma sp.</i>
Por agentes químicos (inorgánicos):		
Beriliosis	Neón, aparatos TV, etc.	Berilio
P. del isocianato	Espuma, adhesivos, pintura, etc	Isocianato
P. del trabajador con plásticos y resinas	Plásticos, resinas epoxi, etc.	Ácidos anhídridos
P. rociador viñas	Sulfato de cobre (mezcla de Burdeos)	Sulfato de cobre.

Actualmente, la mayoría de autores coinciden en que el diagnóstico de esta enfermedad debe basarse en los criterios propuestos por Schuyler y Cormier (2). Estos autores establecieron seis criterios mayores y tres criterios menores. En general, el diagnóstico se realiza cuando se objetivan al menos 4 criterios mayores y dos menores, siempre y cuando otras entidades clínicas similares se descarten.

De acuerdo con algunos autores, el desarrollo de la enfermedad y la presentación clínica están influenciadas por múltiples factores, como la naturaleza del antígeno inhalado; la intensidad y frecuencia de la exposición; y la respuesta inmune del sujeto, la cual está probablemente determinada por factores genéticos. La susceptibilidad genética podría explicar porqué unos

Introducción

individuos desarrollan enfermedad y otros, con la misma exposición antigénica, únicamente se sensibilizan permaneciendo sanos, y por último porqué otros ni siquiera se sensibilizan (3-4). En este contexto, en el que el proceso de sensibilización parece esencial, sorprende que la prueba de provocación bronquial específica (PPBE) no se considere la herramienta más importante en el diagnóstico de esta entidad (5), especialmente teniendo en cuenta las grandes diferencias en la presentación clínica de esta enfermedad y en sus respuestas inmunológicas e histopatológicas (6).

Probablemente esto se debe a la falta de estandarización de la PPBE (7). Efectivamente, tan sólo 4 estudios, y todos ellos en el marco del “pulmón del cuidador de aves”, han intentado establecer la sensibilidad y especificidad del test (8-11). Aunque en todos ellos se hallaron sensibilidades y especificidades entre el 80 y el 100%, el escaso número de pacientes testados y sobretodo el hecho que, tanto la forma de realizar la prueba como de interpretarla era sustancialmente diferente, puede que haya sido determinante en la falta de difusión de esta herramienta diagnóstica (8-11).

El objetivo de este estudio fue evaluar, con un gran número de pacientes con diferentes tipos de NH, el rendimiento de la PPBE en el diagnóstico de esta entidad.

HIPÓTESIS

La prueba de provocación bronquial específica presenta una buena rentabilidad diagnóstica en las neumonitis por hipersensibilidad, por lo que podría considerarse la prueba *Gold Standard* para el diagnóstico de dicha entidad.

OBJETIVOS

Objetivos principales:

1. Determinar la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de la prueba de provocación bronquial específica.

Objetivos secundarios:

1. Establecer criterios de indicación de la prueba, basándose en la situación funcional respiratoria del paciente.
2. Evaluar qué parámetros son más útiles para establecer la positividad de la prueba.
3. Determinar la seguridad de la prueba.
4. Determinar si existe algún factor pronóstico de positividad o negatividad de la prueba.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio de la población

Estudio transversal retrospectivo, que incluyó a todos los pacientes mayores de 18 años, con sospecha de NH, a los que se les había realizado una PPBE entre junio de 1995 y diciembre de 2010 en nuestro centro. Algunos de estos pacientes fueron atendidos inicialmente en otros hospitales y derivados posteriormente a nuestro centro para completar el estudio diagnóstico.

Protocolo diagnóstico

De todos los pacientes, se analizaron datos de la historia clínica, así como de los siguientes tests adicionales: análisis de laboratorio con hemograma, velocidad de sedimentación glomerular (VSG), gamma-globulinas, inmunoglobulinas totales G y E, niveles de calcio, calciuria/24h, enzima conversor de angiotensina (ECA) y niveles de lactato deshidrogenasa plasmática (LDH), además de determinación de anticuerpos IgG específicos, radiografía de tórax, TC torácica, tests de función pulmonar –espirometría, volúmenes estáticos y DLco-, tests cutáneos de hipersensibilidad inmediata, tests cutáneos de hipersensibilidad retardada, broncofibroscopia con lavado broncoalveolar (BAL) y/o biopsia transbronquial (BTB) y PPBE. En los pocos casos en los que no se podía establecer un diagnóstico definitivo de NH, se realizaba biopsia pulmonar quirúrgica tras una indicación individualizada del procedimiento (11).

Confirmación diagnóstica

El diagnóstico definitivo de NH se estableció a partir de la revisión de la historia clínica por parte de dos neumólogos expertos en patología pulmonar intersticial difusa. La revisión de la historia clínica se realizó de forma independiente por ambos expertos sin conocer el resultado de la PPBE y evaluando no sólo los datos del paciente en el momento de realización de la prueba sino también su evolución clínica hasta la actualidad. El diagnóstico de NH fue realizado por los dos expertos siguiendo la misma pauta diagnóstica (11) basada en los criterios propuestos por Schuyler y Cormier (2) (**Tabla 2**).

Tabla 2. Criterios diagnósticos.

CRITERIOS MAYORES	CRITERIOS MENORES
<ul style="list-style-type: none">- Síntomas compatibles con NH.- Evidencia de exposición antigénica mediante historia clínica y/o IgG específicas en suero y/o BAL.- Hallazgos radiológicos compatibles con NH.- Linfocitosis en BAL- Cambios histológicos compatibles con NH.- Reproducción de síntomas y alteraciones de laboratorio tras la reexposición ambiental.	<ul style="list-style-type: none">- Crepitantes bibasales- Disminución de la capacidad de difusión de monóxido de carbono- Hipoxemia arterial en reposo o tras ejercicio.
BAL: lavado broncoalveolar; NH: neumonitis por hipersensibilidad; IgG: inmunoglobulinas G, precipitinas.	

Prueba de provocación bronquial específica

La PPBE se realizó en el hospital tras la obtención del consentimiento informado por parte del paciente. Previamente a la realización de la PPBE, se retiró la medicación antiinflamatoria (corticosteroides), a aquellos pacientes que la estaban recibiendo, al menos 8 días antes de la prueba.

En 81 pacientes la PPBE se realizó nebulizando un extracto del antígeno sospechoso de causar la patología mediante un nebulizador De Vilbiss 646 (De Vilbiss CO, Somerset, PA, USA) o un dosímetro Mefar MB3 (Mefar, Ele H₂O, Medicali, Brescia, Italy), el cual libera la solución durante el primer segundo de cada inspiración (**Fig. 1**). Se hizo inhalar al paciente 2 mL del antígeno sospechado a una dilución de 1/100 (0.01 mg/ml) (7)(11). Se monitorizó la capacidad vital forzada (FVC), el volumen espiratorio máximo en el primer segundo (FEV₁), la DLco, y la temperatura corporal del paciente en situación basal, 20 minutos después de la inhalación y cada hora durante las 8 horas siguientes. También se realizó recuento celular en sangre periférica, radiografía de tórax y medida de la saturación de O₂ antes de la inhalación y 8 horas después. En todos los casos, se realizó PPBE con una solución placebo el día antes de testar el antígeno sospechado.

El test se consideró positivo cuando alguna de las siguientes respuestas se presentaba (7,11):

- 1) descenso de la FVC >15% o de la DLco >20% respecto a los valores basales;
- 2) descenso del 10%-15% de la FVC con al menos uno de los siguientes criterios clínicos y/o analíticos (14-15):
 - a) incremento de los glóbulos blancos del 20%,
 - b) descenso del 3% de la saturación de O₂;
 - c) cambios radiológicos significativos,
 - d) incremento de la temperatura corporal >0.5° C; y
 - e) síntomas clínicos evidentes (p.ej., tos, disnea);
- 3) descenso de la FVC <10% pero con evidencia de tres o más de los criterios clínicos/analíticos mencionados anteriormente.

Material y métodos

Cuando el test resultaba negativo, se realizaba al día siguiente una nueva inhalación del antígeno a una dilución del 1/10 (0.1 mg/mL) siguiendo el mismo procedimiento.

En 32 pacientes la PPBE se realizó exponiendo al paciente al agente causal directamente en un cabina de provocación (**Fig. 2**) aumentando el tiempo de exposición en días sucesivos hasta una exposición máxima de 2 horas/día si el resultado del día previo era negativo. La respuesta clínica y funcional y los criterios de positividad fueron los enunciados anteriormente.

Para la realización de la PPBE se exigió un valor basal de FVC > 50% y DLco \geq 40% del valor de referencia (7). La PPBE siempre fue realizada de forma ambulatoria sin ingreso hospitalario.



Fig.1. Nebulización antígeno



Fig.2. Exposición antígeno en cabina de provocación.

Tests de función pulmonar

Las pruebas de función pulmonar se realizaron acorde con las guías de la Sociedad Respiratoria Europea (ERS) mediante un equipo MasterLab (MasterLab, Jaegger, Alemania) (12-13). Los valores de referencia usados para la espirometría forzada fueron los propuestos para la población mediterránea (14). Para el estudio de la difusión se usó el método de respiración única de monóxido de carbono. Los valores teóricos usados fueron los propuestos por la ERS (13). A partir del año 2006 las guías usadas fueron las propuestas conjuntamente por la ERS-ATS (15-16).

Análisis estadístico

Se utilizaron los test Mann-Whitney y Chi-cuadrado para comparar las variables continuas y nominales respectivamente; con un nivel de significación de 0.05, bilateral. La consistencia de la PPBE se estimó evaluando los índices de sensibilidad y especificidad (SP) (17) y los valores predictivos positivo (VPP) y negativo (VPN) (18), los valores de probabilidad de un coeficiente positivo (LR+) y negativo (LR-) (19), con el intervalo de confianza del 95% (95%CI) usando el método Wilson (20). Se calcularon las curvas ROC (*característica operativa del receptor* o *receiver-operating characteristic*) para determinar el valor de corte que mejor discriminaba entre presentar la enfermedad o no (21). Todos los análisis fueron realizados con SPSS, versión 17 (Chicago, IL, USA) and, SAS versión 9.2 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA).

RESULTADOS

De los 136 sujetos iniciales derivados al laboratorio de función pulmonar por sospecha de NH, 23 se excluyeron. De los 113 pacientes incluidos en el estudio, la PPBE fue positiva al agente testado en 68. De éstos, 64 fueron diagnosticados de NH (Grupo 1), y 4 pacientes se consideraron como falsos positivos de la PPBE (Grupo 2), siendo diagnosticados de bronquiolitis tabáquica, NOC por ortofenilendiamina (22), sarcoidosis y hemosiderosis pulmonar idiopática. En el grupo de PPBE negativa (n = 45), 24 pacientes recibieron el diagnóstico de NH (Grupo 3) y fueron considerados como resultado falso negativo de la PPBE, y 21 pacientes se diagnosticaron de otras enfermedades respiratorias: enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) (n=5), fibrosis pulmonar idiopática (n=4), bronquiectasias (n=4), bronquiolitis (n=3), silicosis (n=1), poliangeitis microscópica (PAM) (n=1), sarcoidosis (n=1), neumonía intersticial no específica (NINE) (n=1), asma (n=1) (Grupo 4) (**Fig. 3**).

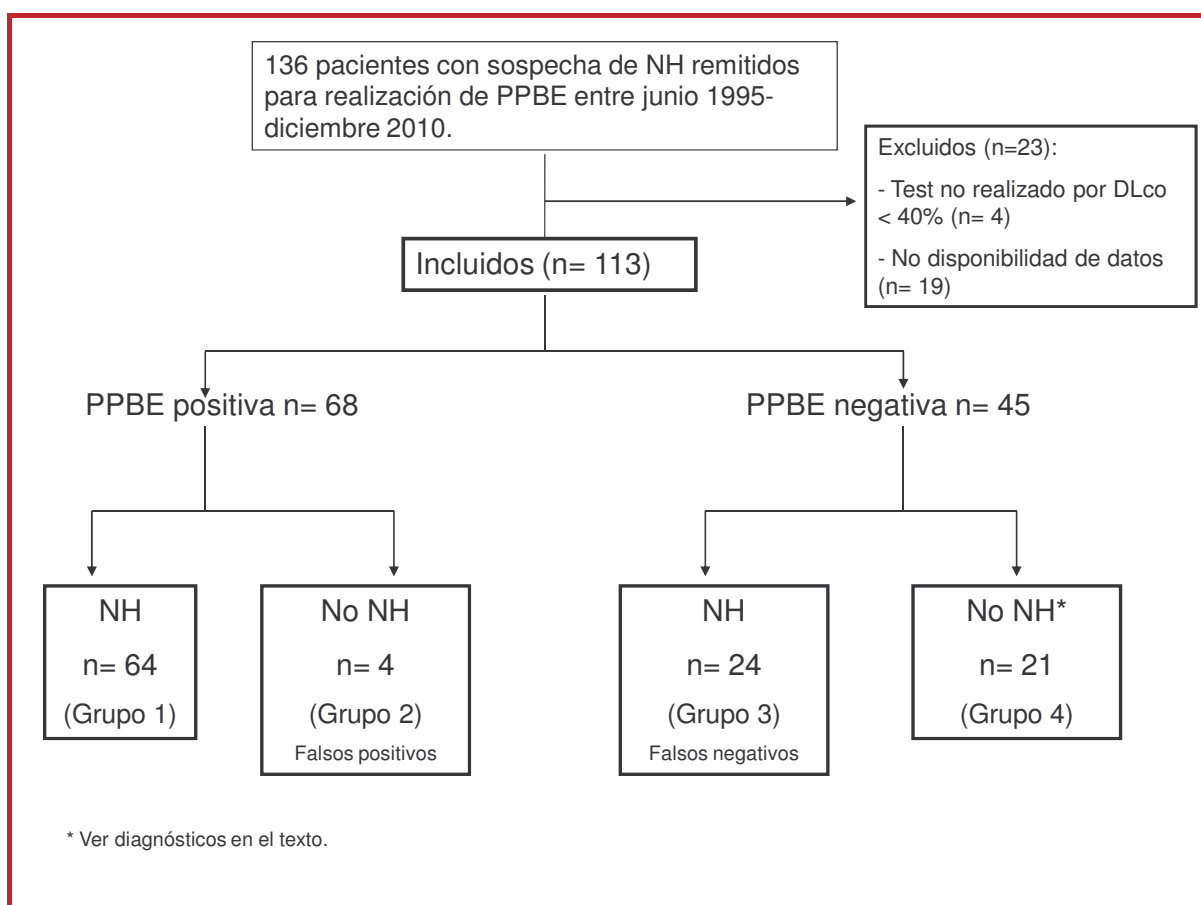


Fig.3. Población a estudio.

Resultados

Las características demográficas y clínicas de todos los pacientes, del grupo 1 y del grupo 3 se resumen en la **tabla 3**. La edad de los pacientes y la proporción de no fumadores en el grupo 3 fue significativamente mayor comparado con el grupo 1 ($p=0.004$, $p= 0.003$ respectivamente). Un 58.3% de NH del grupo 3 no fueron causadas por proteínas aviares u hongos, hecho que sólo ocurrió en un 10.9% de los pacientes del grupo 1 ($p<0.001$). En este sentido los agentes causales de estas NH fueron: isocianatos ($n=3$); esparto ($n = 2$); madera DM ($n=2$) *metalworking fluid* ($n=1$), protésico dental ($n=1$), interferon ($n=1$); en 11 pacientes el antígeno responsable no pudo hallarse.

Tabla 3: Datos demográficos y características clínicas de los sujetos del estudio.

	Total (n = 113)	Grupo 1 (n = 64)	Grupo 3 (n = 24)
Edad*, años	52 (14.8)	50 (14.6)**	59.5 (13.8)**
Sexo, V (%)	49 (43.4%)	28 (43.8%)	10 (41.7%)
Tiempo exposición hasta la PPBE*, meses	170 (168)	171 (167)	159.6 (179)
Tiempo con síntomas previo a la PPBE*, meses	37.2 (45.5)	42.5 (52.5)	22.82 (19.2)
Tabaco: n (%)		***	***
Fumador	19 (18.1%)	13 (22%)	2 (9.1%)
No fumador	56 (53.3%)	24 (40.7%)	18 (81.8%)
Exfumador	30 (28.6%)	22 (37.3%)	2 (9.1%)
% Linfocitos en BAL*	22.4 (21.3)	25 (23.7)	24 (18.9)
FVC pre-PPBE, %*	79.3 (16.6)	78.75 (18.2)	75.7 (13.8)
FEV1 pre-PPBE, %*	86.4 (18.2)	83.6 (18.0)	88 (18.8)
FEV1/FVC% pre-PPBE*	81.3 (13.8)	81.6 (8.8)	82.2 (19.0)
TLC pre-PPBE, %*	86.9 (16.6)	86.4 (19.1)	85.68 (12.0)
DLco pre-PPBE, %*	71.3 (21.7)	70 (23.4)	71.2 (18.9)
TC tórax: n(%)			
Normal	10 (9.6%)	6 (10%)	2 (9.1%)
Nodulillar	15 (14.4%)	11 (18.3%)	1 (4.5%)
Reticular	5 (4.8%)	3 (5%)	2 (9.14.7%)
NIU	19 (18.3%)	9 (15%)	7 (31.8%)
Vidrio	39 (37.5%)	24 (40%)	10 (45.5%)
Enfisema	6 (5.8%)	2 (3.3%)	0
Bronquiectasias	10 (9.6%)	5 (8.3%)	0

Resultados

Antígeno PPBE: n (%)			
Proteínas aviarias	65 (57.5%)	34 (53.1%)	17 (70.8%)
Hongos	30 (26.5%)	23 (35.9%)	4 (16.7%)
Otros	18 (15.9%)	7 (10.9%)	3 (12.5%)
Diagnóstico clínico final^F:			
NH por proteínas aviarias	43 (38.1%)	34 (53.1%)	9 (37.5%)
NH por hongos	24 (21.2%)	23 (35.9%)	1 (4.2%)
NH por otros antígenos^F	21 (18.6%)	7 (10.9%)	14 (58.3%)
No NH	25 (22.1%)		

*Media (SD); **p=0.004; ***p= 0.003; ^F † p<0.001. BAL-Lavado broncoalveolar; PPBE-Prueba de provocación bronquial específica; NIU-neumonía intersticial usual; FVC-capacidad vital forzada; FEV1-volumen espiratorio forzado en el primer segundo; TLC- capacidad pulmonar total; DLco- capacidad de difusión pulmonar del monóxido de carbono; NH- neumonitis por hipersensibilidad.

La sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivo y negativo con intervalo de confianza del 95% de la PPBE, de acuerdo con los criterios de positividad establecidos que tienen en cuenta conjuntamente la FVC, DLco y temperatura se muestran en la **tabla 2**. Observamos un incremento de la sensibilidad del test y en el VPN cuando analizamos únicamente aquellos pacientes con NH causada por proteínas aviarias u hongos (**Tabla 4**).

Tabla 4. Sensibilidad y especificidad de la PPBE.

	Todas las PPBE	PPBE a proteínas aviarias y hongos
	N=113 Prevalencia 78%	N=95 Prevalencia 73%
Sensibilidad (%)	72.7 (62.6 – 80.9)	85.1 (74.7-91.7)
Especificidad (%)	84.0 (65.3 – 93.6)	86.2 (69.4-94.5)
VPP (%)	94.0 (85.8 – 97.7)	93.4 (84.3-97.4)
VPN (%)	46.6 (32.9 – 60.9)	71.4 (54.9-83.7)
PLR	4.6 (1.8 - 11.3)	5.32 (2.15 - 13.13)
NLR	0.3 (0.23 - 0.5)	0.18 (0.10 to 0.32)

Datos expresados como % (IC 95%)

VPP-Valor predictivo positivo; VPN-Valor predictivo negativo; PLR-Positive likelihood ratio; NLR-Negative Likelihood Ratio.

Resultados

Las curvas ROC en la **figura 4** muestran las diferencias más relevantes en la FVC, DLco y temperatura de forma aislada previamente a la PPBE y tras la misma para predecir la positividad de la prueba. Usando la curva ROC, objetivamos que un descenso mayor al 10% de la FVC tras la PPBE mostraba la mejor sensibilidad: 45.5% (CI 95, 35.5-55.8) y especificidad: 88% (CI 95, 70-95.8) para diagnosticar NH. Para la DLco, un descenso mayor del 15% mostraba una sensibilidad del 45.5% (CI 95, 35.5-55.8) y una especificidad del 76% (CI 95, 56.6-88.5). Finalmente, observamos que un aumento de la temperatura mayor de 0.5°C presentaba una sensibilidad del 37.5% (CI 95, 28.1-47.9) y una especificidad del 72% (CI 95, 52.4-85.7) (**Fig. 4**).

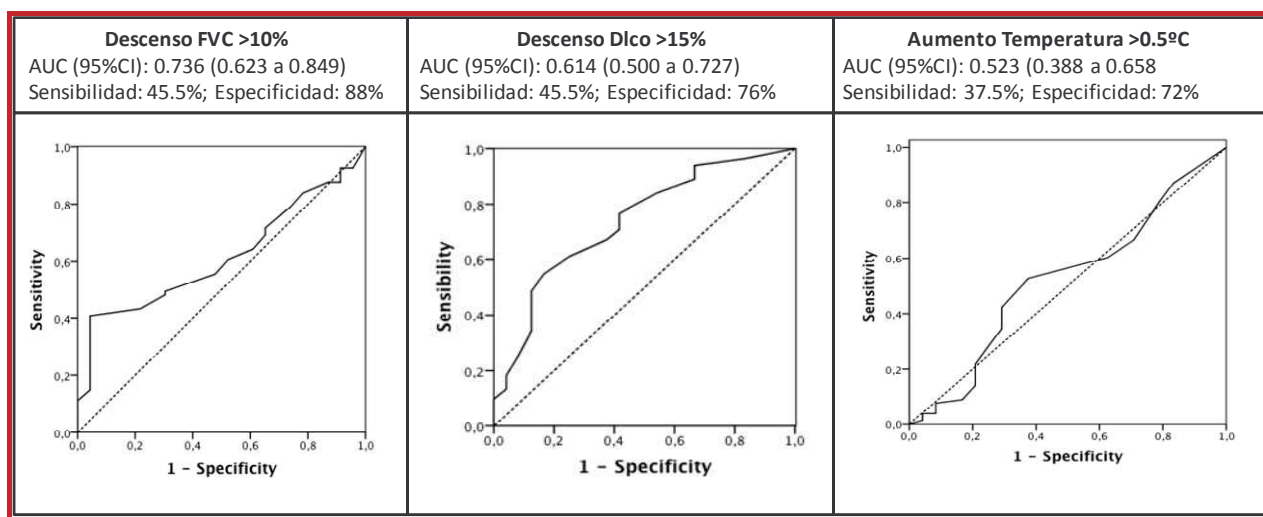


Fig. 4. Curvas ROC construidas para determinar las diferencias más relevantes en FVC, DLco y temperatura previamente a la realización de la PPBE y posteriormente a la misma, para predecir NH.

Resultados

Nueve pacientes (8%) presentaron efectos adversos durante la PPBE. Las complicaciones observadas fueron síntomas *influenza-like* en todos ellos, con presencia de fiebre de hasta 40°C en un paciente, hipoxemia con disminución de la PaO₂ de 10 mmHg en otro y aparición de nuevas alteraciones radiológicas en un tercero. Todos los efectos adversos fueron transitorios y tan solo estos tres últimos pacientes requirieron la administración de corticosteroides orales. Ningún paciente precisó ingreso hospitalario. Al analizar las características de estos pacientes se observó que la media (DS) de edad era inferior (39.56 (13.07) Vs 53.29 (14.48)), (p=0.009) y la media (DS) de la DLco (% del valor teórico) previa a la PPBE superior en comparación a aquellos pacientes que no presentaron complicaciones (94.28 (17.44) Vs 69.67 (21.17)) (p=0.005). No se hallaron diferencias significativas en el resto de variables analizadas.

DISCUSIÓN

Los resultados del presente trabajo demuestran que la PPBE es una herramienta con un buen rendimiento para el diagnóstico de NH, con un valor predictivo positivo del 94% y un valor predictivo negativo de 46.6% cuando se analizan el conjunto de pruebas y aumentando el VPN a 71.4% cuando se analizan exclusivamente las pruebas realizadas con antígenos aviares o de hongos. Cabe destacar la relación de probabilidad para los valores positivos y negativos, que son independientes a la alta prevalencia observada en nuestra muestra, estando por encima de 5 y por debajo de 2, respectivamente. Esto muestra claramente la gran utilidad de este test diagnóstico para discriminar pacientes positivos y negativos (19). Según nuestro conocimiento, se trata del primer estudio que, con un amplio número de pacientes, evalúa la rentabilidad de la prueba en el contexto de la práctica clínica habitual e independientemente del agente causal de NH.

Si bien desde la década de los 60 se ha utilizado la PPBE para el diagnóstico de las NH, no fue hasta 1980 cuando Hendrick y cols. (8) estudiando 29 pacientes con sospecha de NH secundaria a antígenos aviares intentaron averiguar la rentabilidad de esta prueba en el diagnóstico de dicha entidad. Estos autores hallaron una sensibilidad entre el 48-85% con una especificidad del 95%. También en el contexto de las NH causadas por antígenos aviares, Ramírez-Venegas y cols. (9), al estudiar 17 pacientes con NH crónica y 17 pacientes con otra enfermedad intersticial pulmonar encontraron una sensibilidad y especificidad del 82-86% y 76-100% respectivamente, mientras que Ohtani y cols. (10) no hallaron resultados equívocos al estudiar 11 pacientes con pulmón del cuidador de aves y 6 sujetos control. Finalmente, el mayor estudio hasta la actualidad, también llevado a cabo con pacientes afectados del pulmón del cuidador de aves, mostraba una sensibilidad y especificidad del 92% y 100% respectivamente al estudiar 59 pacientes con NH, 30 colombófilos sanos y 20 pacientes con otras enfermedades intersticiales difusas pulmonares (11).

Discusión

Uno de los resultados más destacados del presente estudio ha sido el elevado número de falsos negativos observados. Efectivamente, la PPBE fue negativa en 24 pacientes con NH. Dos aspectos son los que podrían explicar esta observación. En primer lugar, es importante mencionar que el presente estudio está basado en la práctica clínica habitual, a diferencia de los estudios anteriormente comentados (8-10), en los que la protocolización del estudio obviamente puede condicionar los resultados. En segundo lugar, y probablemente más determinante, es el hecho que en el presente estudio se incluye todo tipo de NH, independientemente del agente causal. En este sentido nuestro grupo tiene amplia experiencia en la realización de la PPBE cuando los agentes causales son proteínas aviares (11) u hongos (23-25), siendo más escasa, cuando los agentes causantes de NH no son los habituales. Este hecho queda demostrado cuando al analizar exclusivamente los pacientes con NH causada por aves u hongos el número de falsos negativos es sólo de 10 y la sensibilidad de la prueba asciende hasta un 85%.

Uno de los principales problemas en la implantación definitiva de la PPBE en el diagnóstico de la NH se debe a que no existe una metodología bien definida de cómo realizarla. Este hecho, es el que probablemente también ha condicionado la diferencia entre falsos negativos observada en el presente estudio en función del agente con el que se realiza la PPBE. Efectivamente, se han propuesto 3 métodos para realizar la PPBE. Algunos autores sostienen que una exposición natural en el lugar del trabajo o en el hogar es un buen método para provocar la sintomatología o el deterioro funcional en casos poco claros de NH (4). Cuando sea posible, puede ser aconsejable intentar reproducir el entorno laboral o de medio ambiente en una cabina de provocación. Este método no es extensamente utilizado (26-27) y aunque no se identifique de manera concluyente el agente causal, sus ventajas son que puede ser más fácil de estandarizar y también más seguro, ya que es supervisado en todo momento por el personal médico/enfermería y las condiciones de exposición se pueden controlar. El tercer método consiste en el uso de un extracto del agente causal sospechado el cual se pueda administrar en forma de aerosol. Este método es probablemente el más utilizado ya que una de las primeras descripciones fue publicada por Williams en 1963 (28). De hecho, cuando el agente causal son las proteínas aviares u hongos, nuestro grupo realiza la PPBE siguiendo

Discusión

estas indicaciones con algunos cambios en relación a las otras grandes series (8-10). Es importante comentar que la forma de realizar la PPBE por nuestro grupo está encaminada a intentar realizar un diagnóstico correcto sometiendo al paciente a los mínimos riesgos posibles. En este sentido, el nivel de exposición antigénica es probablemente menor comparado con el usado por otros grupos. Por ejemplo, la máxima exposición en los estudios de Otani y cols. (10) fue de 680µg de proteínas mientras que en nuestro grupo la dosis máxima de proteínas usada es de 200µg. Esto hace que se produzcan menos síntomas respiratorios y sistémicos y que las posibles alteraciones funcionales respiratorias sean rápidamente reversibles.

En relación a esta última observación, otro aspecto crítico es como evaluar la positividad o negatividad de la PPBE. Mientras que Hendrick y cols. (8) y Otani cols. (10) consideraban básicamente que el test era positivo si aparecían síntomas y signos compatibles con un cuadro de *influenza-like*, otros grupos daban más importancia a las medidas objetivas que a los aspectos clínicos. En este sentido, mientras que Ramírez-Venegas y cols. (9), consideran la prueba positiva cuando se observa un descenso de la FVC > 16% o un descenso de la PaO₂ > 3 mmHg o un descenso de la SaO₂ > 3% o un aumento de la temperatura corporal > 0.5°C, nuestro grupo otorga más valor a los estudios de función pulmonar (7, 11). Aplicando el criterio de positividad cuando se constata un descenso de la FVC > 15%, o un descenso de la DLco > 20% o un descenso de la FVC entre un 10-15% conjuntamente con un aumento de la temperatura corporal > 0.5°C se obtiene una buena sensibilidad y especificidad sobre todo cuando la prueba se realiza con antígenos aviáres o fúngicos. Al testar separadamente descensos de la FVC, de la DLco o incrementos en la temperatura corporal, se obtienen buenas especificidades pero bajas sensibilidades. Es por este motivo, que creemos que la valoración conjunta de estos parámetros ofrece la mejor rentabilidad de la prueba.

Otro aspecto importante a tener en cuenta para recomendar la realización de la PPBE en el diagnóstico de las NH, al menos utilizando un método de baja exposición antigénica como el que describimos, es el escaso número de efectos adversos observados. Efectivamente, tan solo 9 pacientes presentaron efectos adversos que fueron transitorios y que sólo en tres pacientes fue necesario administrar corticoides orales. El hecho de que estos efectos adversos

Discusión

se observaran en pacientes con mayor edad y niveles más altos de DLco, debería motivar a que se tomarán mayores precauciones (disminuir la dosis de antígeno inhalado, ingresar al paciente, etc.) en este grupo de población. El hecho de que las complicaciones se presenten en individuos con DLco prácticamente normal, podría estar en relación a que estos individuos fueran más sensibles a notar cambios clínicos que aquellos en los que la DLco ya esta disminuida y pueden presentar más síntomas de base. Es importante mencionar que nuestro grupo sólo contraindica la realización de la PPBE cuando la FVC o la DLco son inferiores al 50% y 40% respectivamente del valor teórico (7). Finalmente, algunos autores opinan que la PPBE no debe realizarse en ninguna circunstancia dado que el test por si mismo podría sensibilizar al paciente y causar enfermedad (29). Esta posibilidad no ha sido observada en ninguno de los pacientes sometidos a la PPBE en los que un diagnóstico diferente a NH fue finalmente establecido. Tampoco se ha observado en otros estudios en los que se ha realizado la PPBE en pacientes sanos controles (8-9, 11).

La principal limitación del presente estudio es que se trata de un estudio retrospectivo. Efectivamente, aunque los pacientes fueron estudiados siguiendo el mismo protocolo, el SIC fue realizado con fines diagnósticos y no en el contexto de un estudio diseñado para conocer su rentabilidad. Probablemente este hecho queda compensado al establecerse el diagnóstico definitivo de la enfermedad en el momento actual por dos observadores independientes que tuvieron en cuenta, además de los criterios diagnósticos propuestos (2, 30), la evolución que han experimentado estos pacientes desde que se les practicó el SIC. Este hecho prácticamente asegura el diagnóstico y probablemente permite establecer la utilidad del SIC en la práctica clínica real.

CONCLUSIONES

En conclusión, si bien actualmente la PPBE no se considera necesaria para el diagnóstico de NH, básicamente por la falta de estandarización del test, el presente trabajo demuestra que puede ser una herramienta muy útil en el diagnóstico de las NH. De hecho, con una buena sensibilidad, un resultado positivo prácticamente es diagnóstico de esta enfermedad. También ha demostrado ser una técnica muy segura, con escasos efectos adversos y ninguno de ellos de gravedad, sobre todo si se utilizan dosis bajas de exposición antigénica. No obstante, se deben realizar más esfuerzos tanto para normalizar la realización e interpretación de la PPBE, especialmente cuando el agente testado no es proteínas aviares ni hongos, como para estudiar la patogénesis de la enfermedad. Teniendo en cuenta esto último, probablemente la PPBE sea la prueba diagnóstica de elección.

BIBLIOGRAFÍA

1. Selman M. Hypersensitivity Pneumonitis: a multifaceted deceiving disorder. *Clin Chest Med* 2004; 25:531-547.
2. Schuyler M, Cormier Y. The diagnosis of Hypersensitivity Pneumonitis. *Chest* 1997;111:534-536.
3. Selman M. Hypersensitivity Pneumonitis. In: Schwarz MI, King TE, editors. *Interstitial lung disease*. Shelton (CT): People's Medical Publishing House-Usa; 2011 p. 597-635.
4. Costabel U, Bonella F, Guzman J. Chronic Hypersensitivity Pneumonitis. *Clin Chest Med* 2012;33:151-163.
5. Lacasse Y, Girard M, Cormier Y. Recent advances in Hypersensitivity Pneumonitis. *Chest* 2012;142(1):208-17.
6. Selman M, Pardo A, King TE jr. Hypersensitivity Pneumonitis. Insights in diagnosis and pathobiology. *Am J RespirCrit Care Med* 2012;186(4):314-24.
7. Muñoz X, Morell F, Cruz MJ. The use of specific inhalation challenge in Hypersensitivity Pneumonitis. *Curr opin allergy clinimmunol* 2013;13:151-158.
8. Hendrick DJ, Marshall R, Faux JA, Krall JM. Positive "alveolar" response to antigen inhalation provocation test: their validity and recognition. *Thorax* 1980;35:415-427.
9. Ramírez-Venegas A, Sansores RH, Perez-Padilla R, et al. Utility of a provocation test for diagnosis of chronic pigeon breeder's disease. *Am j RespirCrit Care Med* 1998;158:862-869.
10. Ohtani Y, Kojima K, Sumi Y, et al. Inhalation provocation test in chronic bird fancier's lung. *Chest* 2000;118:1382-1389.
11. Morell F, Roger A, Reyes L, et al. Bird fancier's lung. A series of 86 patients. *Medicine (Baltimore)* 2008;87(2):110-130.
12. Quanjer PH, Tammeling GJ, Cotes, JE, Pederson OF, Peslin R, Yernault JC. Lung volumes and forced ventilatory flows. Report Working Party Standardization of Lung Function Tests,

Bibliografía

European Community for Steel and Coal, Official Statement of the European respiratory Society. *EurRespir J.* 1993;6(suppl.16):5-40.

13. Cotes JE, Chinn DJ, Quanjer PH, Roca J, Yernault JC, Standardization of the measurement of transfer factor (diffusing capacity). Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal, Official Statement of the European respiratory Society. *EurRespir J.* 1993;6(suppl.16):41-52.

14. Roca J, Sanchis J, Augusti-Vidal A, Segarra F, Navajas D, Rodríguez-Roisín R, Casan P, San S. Spirometric reference values from a Mediterranean population. *Bull EurPhysiopatholRespir.* 1986;22:217-24.

15. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J* 2005;26:319-338.

16. MacIntyre N, Crapo RO, Johnson DC et al. Standardisation of the single-breath determination of carbon monoxide uptake in the lung. *Eur Respir J* 2005;26:720-735.

17. Altman DG, Bland JM. Diagnostic tests. 1: Sensitivity and specificity. *BMJ.* 1994 11; 308(6943):1552.

18. Altman DG, Bland JM. Diagnostic tests 2: Predictive values. *BMJ.* 1994 9;309(6947):102.

19. Deeks JJ, Altman DG. Diagnostic tests 4: likelihood ratios. *BMJ.* 2004 17;329(7458):168-9.

20. Wilson EB, Probable inference, the law of succession, and statistical inference. *J Am Stat Assoc;* 22:209-12; 1927

21. Altman DG, Bland JM. Diagnostic tests 3: receiver operating characteristic plots. *BMJ.* 1994 Jul 16;309(6948):188

22..Cryptogenic organizing pneumonia due to ortho-phenylenediamine. M. Sanchez-Ortiz, M.J. Cruz, M. Viladrich, F. Morell, X. Muñoz. *Respiratory Medicine CME* 2011;4:164-165.

23. Cruz MJ, Morell F, Roger A, et al. Hypersensitivity pneumonitis in construction plasterers (espartosis): study of 20 patients. *Med Clin (Barc)* 2003;120(15):578-583.

24. Morell F, Roger A, Cruz MJ, et al. Suberosis. Clinical study and new etiologic agents in a series of eight patients. *Chest* 2003;124:1145-1152.

25. Morell F, Cruz MJ, Gomez FP, et al. Chacinerero's lung – hypersensitivity pneumonitis due to dry sausage dust. *Scand J Work Environ Health* 2011;37(4):349-56.

Bibliografía

26. Sogo A, Morell F, Muñoz X. Hypersensitivity pneumonitis associated with the use of a steam iron. *Arch Bronconeumol* 2009;45(5):258-9.
27. Baur X. Hypersensitivity pneumonitis (extrinsic allergic alveolitis) induced by isocyanates. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 95: 1004-10.
28. Williams JV. Inhalation and skin tests with extracts of hay and fungi in patients with farmer's lung. *Thorax* 1963;18:182-196.
29. Richerson HB, Bernstein IL, Fink JN, et al. Guidelines for the clinical evaluation of hypersensitivity pneumonitis. Report of the Subcommittee on Hypersensitivity Pneumonitis. *J Allergy Clin Immunol* 1989;84:839-844.
30. Lacasse Y, Selman M, Costabel U, et al. HP Study Group. Clinical diagnosis of hypersensitivity pneumonitis. *Am j Respir Crit Care Med* 2003;168(8):952-958.