

XXXII Congreso Neumosur

23, 24 y 25 de marzo de 2006

1ª MESA REDONDA: Enfermedades Pulmonares Intersticiales Difusas (EPID)

CLASIFICACIÓN ACTUAL DE LAS ENFERMEDADES PULMONARES INTERSTICIALES DIFUSAS

J. Ancochea

Jefe de Servicio de Neumología, Hospital Universitario de la Princesa, Madrid.

Resumen: Las EPID constituyen un grupo heterogéneo de procesos que han sido clasificados siguiendo diferentes criterios en las últimas décadas. Actualmente, de acuerdo con consenso ATS-ERS, se dividen en tres grupos: las neumonías intersticiales idiopáticas, las EPID de causa conocida o asociadas, y un tercer grupo que incluye enfermedades bien definidas desde un punto de vista clínico e histológico.

Las enfermedades pulmonares intersticiales difusas (EPID) constituyen un grupo heterogéneo de enfermedades que afectan predominantemente al intersticio pulmonar, entendiéndose éste como el espacio anatómico comprendido entre las membranas basales del epitelio alveolar y el endotelio capilar¹.

Existen pocos datos sobre la prevalencia de las EPID. La fibrosis pulmonar idiopática (FPI) es la más frecuente con una prevalencia estimada de 20/100.000 habitantes en varones y 13/100.000 habitantes en mujeres. Es la enfermedad intersticial de peor pronóstico con una supervivencia a los 3-5 años del diagnóstico del 50 %^{1,2}.

En cuanto a su etiología, actualmente hay descritas más de 150 causas de enfermedad pulmonar intersticial, aunque el diagnóstico etiológico sólo es posible en el 35% de los casos.

Desde su descubrimiento en 1892 por Osler, numerosas han sido las clasificaciones que se han hecho de estas enfermedades. Recientemente se ha elaborado un documento consensuado por la American Thoracic Society (ATS) y la European Respiratory Society (ERS)³ en base al cual se distinguen tres grupos de enfermedades pulmonares intersticiales: las neumonías intersticiales idiopáticas, las EPID de causa conocida o asociadas a entidades bien definidas, y un tercer grupo que incluye enfermedades con una clínica e histología bien definidas (tabla 1)⁴.

Dentro de esta clasificación, las EPID idiopáticas constituyen un grupo de entidades claramente diferenciadas unas de otras, de etiología desconocida, que afectan de forma difusa el intersticio pulmonar con diferentes grados de inflamación y fibrosis. Según el consenso ATS-ERS, las EPID idiopáticas incluyen las entidades clínicopatológicas de fibrosis pulmonar idiopática (FPI), neumonía intersticial aguda (NIA), bronquiolitis respiratoria asociada a enfermedad pulmonar intersticial (BR-EPI), neumonía intersticial descamativa (NID), neumonía organizada criptogénica (NOC), neumonía intersticial no específica (NINE) y neumonía intersticial linfocítica (NIL)^{3,4}.

Fibrosis Pulmonar Idiopática (FPI): La FPI se define por la presencia de neumonía intersticial usual en el examen histológico del parénquima pulmonar de un paciente en el que se han

Tabla 1: Clasificación de las EPID

Neumonías intersticiales idiopáticas. <ul style="list-style-type: none">• Fibrosis pulmonar idiopática (FPI)• Neumonía intersticial aguda (NIA)• Neumonía intersticial no específica (NINE)• Bronquiolitis respiratoria con enfermedad pulmonar intersticial (BR/EPID)• Neumonía intersticial descamativa (NID)• Neumonía organizada criptogénica (NOC)• Neumonía intersticial linfocítica (NIL)
De causa conocida o asociadas <ul style="list-style-type: none">• Asociadas a enfermedades del colágeno• Causadas por polvos inorgánicos (neumoconiosis)• Inducidas por fármacos y radioterapia• Causadas por polvos orgánicos (alveolitis alérgicas extrínsecas)• Asociadas a enfermedades hereditarias (enfermedad de Hermansky-Pudlak, etc.)
Primarias o asociadas a otros procesos no bien definidos <ul style="list-style-type: none">• Sarcoidosis• Proteinosis alveolar• Microlitiasis alveolar• Linfangioleiomiomatosis• Eosinofilia pulmonares• Histiocitosis X (granulomatosis de células de Langerhans)• Amiloidosis• Otras EPID

Tabla 2: Criterios Diagnósticos de la FPI

En pacientes con presencia de NIU en la biopsia pulmonar, deben cumplirse los siguientes criterios: <ul style="list-style-type: none">• Exclusión de otras causas conocidas de EPID.• Alteraciones en la exploración funcional respiratoria: alteración ventilatoria restrictiva y/o alteración del intercambio de gases: aumento de (A-a)O₂ en reposo o en las pruebas de esfuerzo o en la disminución de la DLCO.• Alteraciones típicas de la enfermedad en la radiografía de tórax o TACAR.
En pacientes sin biopsia pulmonar deben cumplirse los siguientes 4 criterios mayores y 3 de los menores: <p>Criterios mayores:</p> <ul style="list-style-type: none">• Exclusión de otras causas conocidas de EPID.• Alteraciones en la exploración funcional respiratoria: alteración ventilatoria restrictiva y/o alteración del intercambio de gases: aumento de (A-a)O₂ en reposo o en las pruebas de esfuerzo o en la disminución de la DLCO.• Alteraciones típicas de la enfermedad en la radiografía de tórax o TACAR.• Ausencia de alteraciones en la biopsia transbronquial o en el lavado broncoalveolar que sugieran un diagnóstico alternativo. <p>Criterios menores:</p> <ul style="list-style-type: none">• Edad superior a 50 años.• Disnea de esfuerzo de comienzo insidioso, no explicada por otra causa.• Duración de los síntomas superior a 3 meses.• Estertores crepitantes bibasales, inspiratorios y persistentes.

excluido otras causas conocidas de EPID y que presenta alteraciones clínico-funcionales compatibles y hallazgos característicos en la tomografía axial computarizada de alta resolución (TACAR) (tabla 2). Afecta a individuos mayores de 50 años, siendo el síntoma cardinal la disnea de esfuerzo lentamente progresiva acompañada de tos seca. La radiografía de tórax suele mostrar un patrón reticular, de distribución basal y bilateral. Hoy día la TACAR se ha convertido en la prueba de imagen de referencia. De hecho, la presencia de imágenes reticulares, engrosamientos septales, bronquiectasias por tracción e imágenes en panal de abejas son consideradas criterio diagnóstico.

Un patrón ventilatorio restrictivo junto con una disminución de la capacidad de difusión del monóxido de carbono (DLCO) son los hallazgos característicos en el estudio de funcionalismo pulmonar. En el lavado broncoalveolar (LBA) suele existir neutrofilia. El diagnóstico definitivo se obtiene a través de la biopsia pulmonar abierta, ya que en la FPI, la biopsia transbronquial (BTB) es poco sensible y específica.

El pronóstico de la FPI es malo con una supervivencia media del 50% a los 5 años del diagnóstico. El único tratamiento que ha demostrado aumentar ligeramente la supervivencia es la asociación de glucocorticoides y azatioprina⁵. Actualmente se recomienda añadir N-acetilcisteína a dosis de 1.800 mg/día y se están investigando nuevas alternativas terapéuticas⁶.

Neumonía Intersticial Aguda (NIA): La NIA constituye una forma de neumonía intersticial rápidamente progresiva que se caracteriza por un patrón histológico de daño alveolar difuso (DAD) en el parénquima pulmonar indistinguible del síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA).

Puede ocurrir a cualquier edad, siendo más frecuente en la quinta década de la vida y no se asocia con el hábito tabáquico. El cuadro clínico suele iniciarse de forma aguda, en ocasiones precedido de un proceso infeccioso vírico, desarrollándose en pocos días disnea intensa que evoluciona a insuficiencia respiratoria aguda grave que va a precisar ventilación mecánica en la mayoría de los casos. La radiografía de tórax muestra infiltrados alveolares bilaterales con broncograma aéreo, de distribución parcheada. La TACAR revela un patrón de vidrio deslustrado y consolidación parenquimatosa en la fase exudativa de la enfermedad, con desestructuración de la arquitectura pulmonar, bronquiectasias por tracción y áreas de panalización en la fase proliferativa y fibrótica. En el LBA hay un incremento del número total de células.

El pronóstico de la NIA es malo, con una mortalidad del 50% a los 2 meses del diagnóstico. Los pacientes que sobreviven pueden evolucionar a la curación, presentar recidivas o desarrollar una EPID crónica. El tratamiento consiste en la administración de corticoides a altas dosis (100-250 mg/día de metilprednisolona intravenosa).

Bronquiolitis Respiratoria asociada a Enfermedad Pulmonar Intersticial Difusa (BR-EPID): La BR-EPID constituye la entidad clínico-patológica de la EPID asociada con lesión histológica de bronquiolitis respiratoria. Aparece en fumadores de cigarrillos y se caracteriza por la presencia de macrófagos hiperpigmentados en los bronquiolos.

Dada su estrecha relación con el tabaquismo, la BR-EPID se asocia frecuentemente con el enfisema centrolobulillar. Suele afectar a pacientes fumadores con un índice paquetes/año mayor de 30 en la cuarta y quinta década de la vida, siendo más frecuente en varones (varón/mujer 2:1). Los síntomas son poco llamativos en forma de disnea y tos seca. La radiografía de tórax y la TACAR muestran engrosamiento de las paredes de los bronquiolos centrales y periféricos y opacidades en vidrio deslustrado. El LBA contiene macrófagos hiperpigmentados.

Para obtener un diagnóstico definitivo es preciso recurrir a la biopsia pulmonar abierta. La mayoría de los enfermos evolucionan de forma favorable, tras el abandono del hábito tabáquico.

Neumonía Intersticial Descamativa (NID): La NID se caracteriza por el acúmulo de macrófagos intralveolares. En un principio se pensó que se trataba de células epiteliales descamadas, de ahí que recibiera el nombre de NID. Casi invariablemente asociada al hábito tabáquico, suele aparecer en la cuarta y quinta décadas de la vida, en forma de disnea progresiva y tos seca. El patrón radiológico de vidrio deslustrado en la TACAR va a estar presente en todos los pacientes. El LBA muestra macrófagos hiperpigmentados, al igual que en la BR-EPID. De ahí que sea considerada por algunos autores como la fase final de la BR-EPID. El pronóstico, a diferencia de la FPI, es bueno, con mejoría de la enfermedad tras el cese del tabaco y el tratamiento con corticoides.

Neumonía Organizada Criptogénica (NOC): Se caracteriza por un patrón de neumonía organizada en el interior de los conductos alveolares y alvéolos. El cuadro clínico suele ser subagudo con mialgias, fiebre, anorexia, tos y disnea que hace que, en la mayoría de los casos, sea diagnosticado erróneamente como neumonía o infección del tracto respiratorio inferior. La radiografía de tórax muestra áreas de consolidación de distribución parcheada, pudiendo afectar a uno o a los dos hemitórax. La TACAR revela áreas de consolidación subpleurales o peribronquiales. Los infiltrados suelen ser migratorios y recidivantes. El LBA evidencia linfocitosis marcada, con un descenso del cociente linfocitos T CD4+/CD8+. La mayoría de los pacientes se recuperan completamente tras la administración de glucocorticoides. Sin embargo, en un gran porcentaje de ellos, la enfermedad recidiva tras la reducción o el abandono del tratamiento.

Neumonía Intersticial No Específica (NINE): La NINE ha sido descrita en los últimos años para definir a aquellas "neumonías intersticiales inclasificables", es decir, a EPID con rasgos histológicos que no son característicos de otros tipos de neumonías intersticiales idiopáticas.

Se dividen en tres grupos: grupo I, en el que predomina la inflamación, grupo II, similar grado de inflamación y fibrosis y grupo III, en el que predomina la fibrosis.

El curso clínico de la NINE es insidioso, en forma de disnea progresiva y tos seca, con una duración media de los síntomas de 18-31 meses hasta el diagnóstico. El patrón radiológico principal es la atenuación en vidrio deslustrado, asociado o no a imágenes reticulares. El diagnóstico definitivo se obtiene a través de la biopsia pulmonar quirúrgica. El pronóstico es variable según el grado de fibrosis. No obstante, la supervivencia es claramente mejor que en la FPI ya que la mayoría de los pacientes se estabilizan o incluso mejoran tras el tratamiento con glucocorticoides.

Neumonía Intersticial Linfocítica (NIL): La NIL describe una entidad clínica caracterizada por la presencia de infiltrados linfocitarios difusos en el intersticio pulmonar. Inicialmente se asociaba a los síndromes linfoproliferativos, considerándose precursora de linfomas pulmonares. Posteriormente se ha visto que no existe tal asociación.

La NIL idiopática es rara, siendo más frecuente asociada a otras enfermedades: enfermedades autoinmunes y enfermedades del colágeno. El inicio de la enfermedad es subagudo con disnea, tos seca, artralgias, febrícula, dolor torácico y pérdida de peso. Los hallazgos radiológicos son inespecíficos, predominando la opacidad en vidrio deslustrado. Imágenes reticulares pueden aparecer en el 50% de los pacientes. El LBA muestra predominio de linfocitos. El tratamiento con

glucocorticoides ha sido ampliamente utilizado en esta entidad. El pronóstico es favorable en una gran proporción de pacientes, aunque algunos casos pueden evolucionar a fibrosis pulmonar.

Bibliografía: 1. Xaubet A, Ancochea J, Morell F, Rodríguez Arias JM, Villena V, Blanquer R, et al. Report of the incidence of interstitial lung diseases in Spain. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2004; 21: 64-70. 2. Xaubet. Consideraciones sobre la nueva clasificación de las neumopatías intersticiales difusas. *Med Clín (Barc)* 2003; 121(10): 389-95. 3. American Thoracic Society/European Respiratory Society international multidisciplinary consensus classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 277-304. 4. Xaubet A, Ancochea J, Blanquer R, Montero C, Morell F, Rodríguez Becerra E, et al. Normativa sobre el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades pulmonares intersticiales difusas. *Arch Bronconeumol* 2003; 39: 580-600. 5. Raghu G, DePaso WJ, Cain K, Amar SP, Wetzel CE, Dreis DF, et al. Azathioprine combined with prednisone in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: a prospective double-blind randomized, placebo controlled clinical trial. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144:291-6. 6. Ancochea J, Antón E, Casanova A. Nuevas estrategias terapéuticas en la fibrosis pulmonar idiopática. *Arch Bronconeumol* 2004; 40 (Supl 6):16-22.

SARCOIDOSIS

J. Fernández Guerra.

Facultativo Especialista en Neumología. Unidad de Neumología. Hospital Costa del Sol. Marbella. Málaga.

Resumen abreviado: La sarcoidosis es una enfermedad granulomatosa multisistémica, que afecta al pulmón hasta en el 90% de los casos. El tratamiento de elección son los corticoides orales, aunque el momento de inicio, la dosis y la duración siguen siendo debatidos. Se presenta una revisión con especial referencia a la sarcoidosis pulmonar.

Definición: La sarcoidosis es una enfermedad granulomatosa multisistémica, de etiología desconocida, caracterizada por la presencia de granulomas no caseificantes en diferentes órganos, si bien el pulmón se afecta en más del 90 % de los pacientes¹.

Incidencia: La prevalencia e incidencia anual de la sarcoidosis no se conocen con exactitud. Fité et al² realizaron un análisis retrospectivo de nuevos casos de sarcoidosis en hospitales de Cataluña durante 3 años (1986-88) y observaron una incidencia anual de 1,36/100.000 habitantes, una de las más bajas de Europa. En otros dos estudios realizados recientemente para conocer la incidencia de enfermedades intersticiales en España³ y Andalucía⁴, la incidencia de sarcoidosis fue de 1,13 y 0,42 por cada 100.000 habitantes/año respectivamente.

Manifestaciones clínicas: A) *Formas de presentación:* La sarcoidosis suele afectar a personas jóvenes, entre 20 y 40 años. Los pacientes suelen presentar síntomas pulmonares o en relación con el órgano afectado, pero pueden estar asintomáticos y constituir un hallazgo casual al realizar una radiografía de tórax (10-20 % en EEUU⁵).

La forma de presentación más frecuente es la progresiva, desarrollándose a lo largo de meses y asociándose a molestias respiratorias, sin síntomas generales. En EEUU esta forma supone un 40-70 % de los casos⁵. Alrededor de un 10 % de estos pacientes tiene síntomas atribuibles a órganos diferentes del pulmón. Estos enfermos son los que con mayor frecuencia ter-

minan por evolucionar hacia la forma crónica, con lesiones permanentes de los pulmones y otros órganos.

La sarcoidosis aguda o subaguda se desarrolla de forma súbita durante un período de pocas semanas y se presenta entre el 20-40% de todos los casos. Suelen presentar síntomas generales como fiebre, fatiga, malestar general, anorexia o pérdida de peso. Muchos pacientes tienen síntomas respiratorios como tos, disnea o molestias torácicas. Podemos encontrar dos síndromes: a) *síndrome de Löfgren*, consistente en eritema nodoso y adenopatías hiliares bilaterales, pudiendo acompañarse de síntomas articulares. Es la forma de presentación más frecuente en nuestro país⁶; b) *síndrome de Heerfordt-Waldenström*, consistente en fiebre, aumento de tamaño de las glándulas parótidas, uveítis anterior y parálisis del nervio facial.

B) *Sarcoidosis pulmonar:* Hasta el 90% de los pacientes presentan anomalías de la radiografía de tórax en algún momento de su evolución^{1,7}. La presentación radiológica clásica son las adenopatías hiliares bilaterales (40%), acompañadas de infiltrados pulmonares intersticiales, alveolares o ambos (37%), aunque también se pueden presentar infiltrados sin adenopatías (Fig. 1). Según esta presentación, la sarcoidosis puede clasificarse en cuatro estadios clásicos (Tabla 1). En el diagnóstico inicial un 75% de los pacientes se encuentran en los estadios I y II⁷. Pueden afectarse los ganglios paratraqueales y con menor frecuencia las estaciones subcarínicas, mediastínicas anteriores y posteriores (Fig. 2). Podemos encontrar también nódulos pulmonares, afectación endobronquial y estenosis de la vía aérea. Los síntomas principales son tos seca y disnea de esfuerzo (50% de los pacientes)¹. También es frecuente el dolor torácico. En la exploración física suelen encontrarse crepitantes secos a la auscultación pulmonar. La hemoptisis y las sibilancias son raras. La sarcoidosis endobronquial o la compresión ejercida por las adenopatías pueden ser causa de atelectasias (Fig. 3). El derrame pleural es excepcional (menos de un 5 %), correspondiendo a un exudado linfocitario⁸.



Fig. 1. Radiografía con patrón intersticial micronodular de predominio en campos superiores, sin adenopatías (estadio III).

C) *Sarcoidosis extrapulmonar:* La sarcoidosis extrapulmonar puede afectar a una amplia variedad de órganos y sistemas (Figura 4) hasta en un 30 % de los casos, con diferente grado de severidad y extensión y con diferencias entre sexos y raza^{1,9} (Tabla 2).



Fig. 2. TAC que muestra sarcoidosis con adenopatías prevasculares.

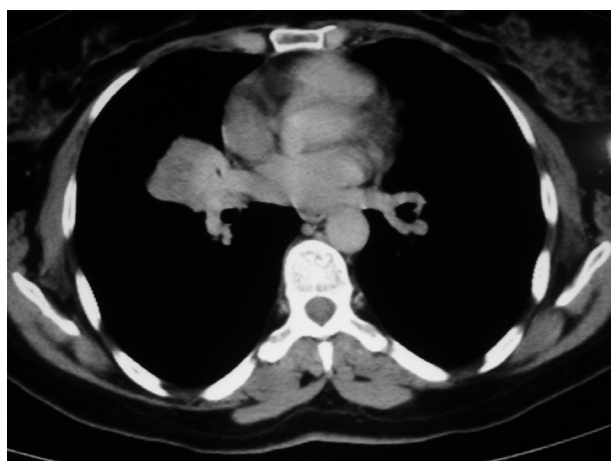


Fig. 3. TAC de sarcoidosis con masa endobronquial que ocluye el bronquio del lóbulo medio, provocando atelectasia subsegmentaria. El diagnóstico se realizó mediante biopsia bronquial y se confirmó con una segunda broncoscopia.

Tabla 1: Estadios radiológicos de la sarcoidosis

Estadio	Hallazgos radiológicos
0	Normal
I	Adenopatías hiliares bilaterales
II	Estadio I + infiltrados pulmonares
III	Infiltrados pulmonares
IV	Fibrosis pulmonar

Diagnóstico: El diagnóstico de sarcoidosis es de exclusión. Requiere que se cumplan las siguientes condiciones: a) manifestaciones clinicoradiológicas compatibles; b) demostración de granulomas sarcoidesos, no caseificantes, en muestras histológicas; y c) exclusión de otras enfermedades, sobre todo granulomatosas, como tuberculosis, histoplasmosis o beriliosis, que puedan explicar un cuadro clinicohistológico similar¹¹. Siempre que sea factible la biopsia debe obtenerse de lesiones accesibles, como adenopatías periféricas palpables o piel. Dado que el pulmón y los ganglios mediastínicos son las



Fig. 4. TAC abdominal de paciente con sarcoidosis que muestra patrón heterogéneo de aspecto micronodular.

Tabla 2: Órganos y sistemas implicados con mayor frecuencia en la sarcoidosis

Órganos y sistemas	Frecuencia de presentación
Tórax:	92 %
– Estadio 0	8 %
– Estadio I	40 %
– Estadio II	37 %
– Estadio III	10 %
– Estadio IV	5 %
Sistema linfático extratorácico	15-40 %
Articulaciones	25-50 %
Hígado	
– biopsia hepática	60-90 %
– hepatomegalia	10-30 %
Médula ósea	15-40 %
Hipercalcemia	50 %
Bazo	7-25 %
Piel	20-25 %
Mucosa nasal	25 %
Hipercalcemia	10-20 %
Ojos	10 %
Glándulas parótidas	5-10 %
Lesiones óseas	3-13 %
Corazón	5 %
Sistema nervioso	5 %
Laringe	5 %

estructuras más afectadas, la mayoría de las biopsias suelen proceder del tórax, como demuestra un reciente estudio de casos-control, en el cual el 73% de 776 biopsias de pacientes con sarcoidosis eran intratorácicas¹². Generalmente el diagnóstico se establece mediante broncoscopia con biopsia transbronquial, con una sensibilidad del 80-90 %¹¹. La rentabilidad es más alta para los estadios II y III. Existen experiencias recientes de diagnóstico mediante punción transbronquial de adenopatías mediastínicas guiadas por ecografía endoscópica esofágica, con una rentabilidad del 82%¹³. Con menos frecuencia el diagnóstico se obtiene por mediastinoscopia (adenopatías mediastínicas) o biopsia pulmonar mediante videotoracoscopia.

El lavado broncoalveolar (LBA) puede ayudar al diagnóstico, demostrando linfocitosis con aumento del cociente linfocitos T

CD4+/CD8+. Es muy característico un cociente CD4+/CD8+ mayor a 3.5, con una especificidad del 94 %¹⁴. Sin embargo, el recuento diferencial de células en el LBA no permite predecir el curso de la sarcoidosis¹⁵.

Es muy útil la realización de una tomografía axial computerizada (TAC) de alta resolución para decidir el sitio más adecuado para la toma de muestras para biopsia y la técnica más rentable. Con menos frecuencia la biopsia se obtiene de bazo, hígado, ganglios linfáticos intraabdominales, músculos, parótida, laringe o más excepcionalmente corazón y endometrio. Si no se dispone de diagnóstico histológico, se acepta un diagnóstico de alta probabilidad en las siguientes situaciones: a) síndrome de Löfgren, y b) cuadro clínico-radiológico compatible con un cociente CD4/CD8 > 3,4 en el LBA¹¹. Es conveniente descartar infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), que podría producir alteraciones similares a la sarcoidosis.

Durante los periodos de actividad de la enfermedad está disminuida la respuesta a las pruebas cutáneas de hipersensibilidad retardada y es frecuente observar linfopenia, con un porcentaje de linfocitos sanguíneos menor al 20 % hasta en el 55 % de pacientes, por lo que estas pruebas podrían constituir un método no invasivo para valorar las recidivas¹⁶. Aunque la enzima convertidora de angiotensina puede encontrarse elevada en algunas series hasta en el 75 % de los casos¹⁷ y en las recaídas, en el estudio de Morell et al¹⁶ tan sólo se encontraba elevada en un 31,5 % de los pacientes con sarcoidosis activa, por lo que existen dudas sobre su uso para monitorizar las recidivas.

Las pruebas de función respiratoria son útiles para demostrar la afectación pulmonar, demostrando generalmente un patrón restrictivo en más del 30 % de los pacientes al inicio del diagnóstico¹ y una disminución de la difusión de monóxido de carbono (DLCO), si bien pueden ser normales. También son de interés para monitorizar el curso de la enfermedad y la respuesta al tratamiento. La gammagrafía pulmonar con galio-67 no se recomienda en el estudio habitual debido a las dificultades para su interpretación y a su baja especificidad y sensibilidad. La prueba de Kwein ha perdido valor. La American Thoracic Society (ATS) recomienda una evaluación inicial amplia (Tabla 3).

Pronóstico: En la sarcoidosis pulmonar es posible la remisión espontánea que depende del estadio radiológico: estadio I en el 50-85 % de los casos¹¹; estadio II en el 40-70 %; estadio III en el 10-30 %; y en el estadio IV la remisión no es posible. El estudio de Akira y col. sugiere que el patrón nodular en la TAC tienen mejor pronóstico que el patrón alveolar o en vidrio deslustrado¹⁸. En las manifestaciones extrapulmonares el pronóstico depende del grado de afectación y de la respuesta al tratamiento. Se aconseja seguir la evolución de los pacientes hasta tres años después de la remisión o de finalizar el tratamiento, ya que en el 10 % se observan recidivas^{1,19}.

Tratamiento: Sigue siendo debatido cuál es el mejor momento para iniciar el tratamiento, debido a las frecuentes remisiones espontáneas.

Corticoides orales en la sarcoidosis pulmonar. La enfermedad pulmonar es una indicación relativa cuyo tratamiento dependerá fundamentalmente de la sintomatología, de la alteración de las pruebas funcionales y de la evolución radiológica.

El tratamiento de elección son los glucocorticoides orales. En un metaanálisis realizado por un grupo de la Cochrane²⁰ que incluyó 5 ensayos aleatorios controlados con corticoides orales con más de 500 pacientes, se ha demostrado su utilidad en la sarcoidosis pulmonar, con mejoría evidente de la radiografía y no tan firme de la capacidad vital forzada (FVC) y de la DLCO

Tabla 3: Evaluación inicial recomendada por la ATS en la sarcoidosis¹⁹

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"> - Historia, incluyendo exposiciones ambientales y ocupacionales - Examen físico - Radiografía torácica - Pruebas de función pulmonar, que incluyan espirometría y DLCO - Hemograma completo - Bioquímica sanguínea con creatinina, calcio y enzimas hepáticas - Análisis de orina - Electrocardiograma - Examen oftalmológico de rutina - Prueba de la tuberculina |
|---|

(sólo en dos ensayos). Los pacientes no tratados con corticoides presentaron un empeoramiento radiográfico en comparación con los tratados. El análisis de subgrupos demostró mejoría en los estadios II y III, pero no en el I. Las dosis utilizadas oscilaron entre 15 y 40 mg/día de prednisona o prednisolona. La duración del tratamiento también fue variable: entre 3 y 7 meses en tres ensayos, 2 años en un ensayo y en otro el tratamiento se inició con 10-20 mg/día de prednisolona durante 3 meses y se continuó con 1.6 mg/día de budesonida inhalada durante 15 meses.

La dosis habitual de prednisona recomendada, en consonancia con los ensayos previos en la sarcoidosis pulmonar es de 20-40 mg/día¹⁹ durante 1 a 3 meses, tras lo cual debe evaluarse la respuesta. Si la respuesta ha sido adecuada la dosis debe disminuirse progresivamente (por ejemplo 5-10 mg por mes) hasta una dosis mínima de 5-10 mg/día, que se mantendrá un mínimo de 12 meses. Si existe recidiva de la enfermedad se inicia nuevamente el ciclo, dejando una dosis mínima de mantenimiento¹⁹.

En el estadio I no está recomendado el tratamiento, por la alta frecuencia de resolución espontánea. Los pacientes asintomáticos con afectación del parénquima (estadios II y III) pueden no beneficiarse del tratamiento sistémico⁷. En el estadio II asintomático, sin alteración de las pruebas funcionales ni de la gasometría o con alteración restrictiva u obstructiva leves debe realizarse un seguimiento durante 3 a 6 meses para demostrar cualquier progresión de la enfermedad antes de iniciar tratamiento. La actitud es similar en el estadio III asintomático con alteración leve de las pruebas funcionales, pero la mayoría de los pacientes son tratados en el seguimiento, ya que las alteraciones radiológicas sólo remiten espontáneamente en el 33 % de los casos. En el estadio IV deben tratarse todos los pacientes¹¹. En cualquier caso siempre se debe iniciar tratamiento en caso de empeoramiento de los síntomas (tos, disnea, dolor torácico o hemoptisis) o deterioro de la función pulmonar y/o persistencia o progresión de los infiltrados^{19,21}. Los ensayos con corticoides inhalados son pequeños y sus resultados desiguales para establecer recomendaciones firmes sobre su eficacia²⁰.

Corticoides orales en la sarcoidosis extrapulmonar. No parecen existir dudas en cuanto a las indicaciones absolutas: afectación ocular sin respuesta a tratamiento tópico, corazón, sistema nervioso central e hipercalcemia¹⁹. Las dosis y pautas recomendadas son las mismas que para el pulmón. La uveítis posterior debe tratarse con corticoides orales. Si existe afectación cardíaca o del sistema nervioso central se recomiendan dosis de 60-80 mg/día. Si existe afectación general importante o síntomas incapacitantes, como fiebre, artralgias, debilidad o pér-

dida de peso puede ser recomendable tratar, así como en caso de hipercalcemia con o sin hipercalcemia para evitar la nefrocalcinosis.

Otros tratamientos. En los casos de falta de respuesta al tratamiento con corticoides orales o si existe contraindicación para los mismos pueden utilizarse otros tratamientos (Tabla 4), sobre todo inmunosupresores. La mayoría de estos fármacos se han ensayado sólo en un limitado número de series de casos, con escasos ensayos controlados. El más utilizado es el metotrexato, sobre todo con vistas a disminuir la dosis de corticoides²², demostrando su eficacia en la sarcoidosis pulmonar, neurológica, cutánea, infantil y ocular⁷. En la enfermedad pulmonar y cutánea también se ha realizado un ensayo aleatorio controlado con cloroquina, demostrando disminución de la tasa de recaídas²³. En una revisión sistemática Cochrane²⁴ se concluye que el conjunto actual de pruebas que favorece el uso de tratamientos con fármacos inmunosupresores y citotóxicos es limitado, con efectos secundarios graves. Las pruebas favorecen más un efecto terapéutico del metotrexato como fármaco economizador de esteroides²⁴, si bien la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) recomienda el uso de azatioprina de primera elección.

Bibliografía: 1. Baughman RP, Teirstein AS, Judson MA, Rossman MD, Yeager H Jr, Bresnitz EA et al. A Case Control Etiologic Study of Sarcoidosis (AC-CES) Research Group. Clinical characteristics of patients in a case control study of sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:1885-9. 2. Fite E, Alsina JM, Mañá J, Pujol R, Ruiz J, Morera J. Epidemiology of sarcoidosis in Catalonia: 1979-1989. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 1996;13:153-8. 3. Xaubet A, Ancochea J, Morell F, Rodríguez-Arias JM, Villena V, Blanquer R et al. Spanish Group on Interstitial Lung Diseases. Report on the incidence of interstitial lung diseases in Spain. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2004; 21: 64-70. 4. López-Campos JL, Rodríguez Becerra E. Incidence of interstitial lung diseases in the south of Spain 1998-2000: The RENIA study. *Eur J Epidemiol* 2004; 19(2): 155-61. 5. Cristal RG. Sarcoidosis. En: Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, editores. *Principios de Medicina Interna*. 16th ed. México: McGraw-Hill Interamericana; 2005.p 2219-26. 6. Badrinas F, Morera J, Fite E, Mañá J, Vidal R, Ruiz Manzano J et al. Sarcoidosis en Cataluña: Análisis de 425 casos. *Med Clin* 1989; 93:81-7. 7. Baughman RP. Pulmonary sarcoidosis. *Clin Chest Med* 2004; 25:521-30. 8. Soskel NT, Sharma OP. Pleural involvement in sarcoidosis. *Curr Opin Pulm Med* 2000;6:455-68. 9. Rizzato G, Palmieri G, Agrati AM, Zanussi C. The organ-specific extrapulmonary presentation of sarcoidosis: a frequent occurrence but a challenge to an early diagnosis. A 3-year-long prospective observational study. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2004; 21:119-26. 10. Smedema JP, Snoep G, van Kroonenburgh MPG, van Geuns RJ, Dassen WRM, Gorgels AP et al. Cardiac involvement in patients with pulmonary sarcoidosis assessed at two university medical centers in the Netherlands. *Chest* 2005; 128:30-5. 11. Xaubet A, Ancochea J, Blanquer R, Montero C, Morell F, Rodríguez Becerra E et al. Grupo de Investigación en Enfermedades Pulmonares Intersticiales Difusas. Área de Técnicas y Trasplante. SEPAR. Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades pulmonares intersticiales difusas. *Arch Bronconeumol* 2003; 39: 580-600. 12. Teirstein AS, Judson MA, Baughman RP, Rossman MD, Yeager H, Moller DR. A case control etiologic study of sarcoidosis (ACCESS) writing group. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2005; 22:83-6. 13. Annema JT, Veselic M, Rabe KF. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration for the diagnosis of sarcoidosis. *Eur Respir J* 2005; 25:405-9.

Tabla 4: Tratamientos no corticoides en la sarcoidosis¹⁹

Fármaco	Dosis inicial oral	Dosis de mantenimiento
Hidroxicloroquina	400 mg/día	Igual
Cloroquina	500 mg/día	250 mg/día
Minociclina	200 mg/día	100-200 mg/día
Metotrexato	10 mg/semana	2.5-15 mg/semana
Leflunomida	10-20 mg/día	Igual
Azatioprina	50-100 mg/día	Hasta 3 mg/kg/día
Ciclofosfamida	50-100 mg/día	Igual
Talidomida	50 mg/noche	50-200 mg/noche
Pentoxifilina	400 mg/8 horas	400-1200 mg/día
Ciclosporina	25-200 mg	Igual

14. Costabel U. Sensitivity and specificity of BAL findings in sarcoidosis. *Sarcoidosis* 1992 (Suppl 1): 211-4. 15. Vidal Serrano S, Martín Juan J, Gómez Izquierdo L, Sánchez Rodríguez I, Rodríguez Becerra E, Rodríguez Panadero F. Estadios radiológicos y lavado broncoalveolar en la sarcoidosis. *Arch Bronconeumol* 2005; 41:425-9. 16. Morell F, Levy G, Orriols R, Ferrer J, de Gracia J, Sampol G. Delayed cutaneous hypersensitivity tests and lymphopenia as activity markers in sarcoidosis. *Chest* 2002; 121:1239-44. 17. Studdy PR, Bird R. Serum angiotensin converting enzyme in sarcoidosis – its value in present clinical practice. *Ann Clin Biochem* 1989;26:13-8. 18. Akira M, Kozuka T, Inoue Y, Sakatani M. Long-term follow-up CT scan evaluation in patients with pulmonary sarcoidosis. *Chest* 2005; 127:185-91. 19. Hunninghake GW, Costabel U, Ando M, Baughman R, Cordier JF, du Bois R et al. ATS/ERS/WASOG statement of sarcoidosis: American Thoracic Society/European Respiratory Society/World Association of Sarcoidosis and other Granulomatous Disorders. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:736-55. 20. Paramothayan S, Jones PW. Corticosteroid therapy in pulmonary sarcoidosis: a systematic review. *JAMA* 2002; 287:1301-7. 21. Gibson GJ, Prescott RJ, Muers MF, Middleton WG, Mitchell DN, Connolly CK et al. British Thoracic Society Sarcoidosis Study: effects of long term corticosteroid treatment. *Thorax* 1996; 51:238-47. 22. Baughman RP, Winget DB, Lower EE. Methotrexate is steroid sparing in acute sarcoidosis: results of a double blind, randomized trial. *Sarcoidosis* 2000;17:60-6. 23. Baltzan M, Mehta S, Kirkham TH, Cosio M. Randomized trial of prolonged chloroquine therapy in advanced pulmonary sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:192-7. 24. Paramothayan S, Lasserson TJ, Walters EH. Tratamiento con inmunosupresores y citotóxicos para la sarcoidosis pulmonar (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2005 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de *The Cochrane Library*, 2005 Issue 4. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).

NEUMONITIS POR HIPERSENSIBILIDAD

Ferran Morell i Brotd

Jefe de Servicio de Neumología. Hospital Universitario Vall d'Hebron

Resumen: Las neumonitis por hipersensibilidad (NH) son un conjunto de entidades consecutivas a la inhalación de sustancias orgánicas. El diagnóstico debe sospecharse por la clínica y confirmarse por las imágenes de la TAC, la demostración de anticuerpos específicos frente al antígeno causal y la mejoría del cuadro con el abandono del contacto con la fuente antigénica. En cualquier caso el diagnóstico puede certificarse

mediante un lavado broncoalveolar, que usualmente mostrará un aumento porcentual de los linfocitos citotóxicos CD₈, y una biopsia transbronquial que mostrará un infiltrado linfomocitario intersticial y, dado su pequeño tamaño, únicamente en alrededor de un 25% también granulomas y bronquiolitis. Una prueba de provocación también demuestra con seguridad el diagnóstico. El tratamiento consiste en el abandono del contacto con el antígeno y en los casos con alteración significativa de la función pulmonar, se iniciará un tratamiento con corticosteroides orales.

Concepto: Las neumonitis por hipersensibilidad (también llamadas alveolitis alérgicas extrínsecas) constituyen un grupo de enfermedades cuya lesión histológica común es la bronquiolo-

alveolitis, o sea, una inflamación en la pared bronquiolar y alveolar que también afecta al intersticio, con acúmulo predominante de linfocitos, y presencia de macrófagos espumosos.

Etiología: Aunque una inflamación, como la que hemos descrito, puede ser secundaria a un efecto adverso en el tejido pulmonar producido por algunos fármacos, el término neumonitis por hipersensibilidad suele restringirse a las alteraciones clínico-histológicas producidas como consecuencia de la inhalación de sustancias orgánicas. La gran cantidad de sustancias de origen orgánico que el hombre puede inhalar han condicionado que la lista de neumonitis por hipersensibilidad resulte cada día más larga (tabla 1). En esta tabla se han situado en los 11 pri-

Tabla 1: Neumonitis por hipersensibilidad

Enfermedad	Fuente de antígeno	Antígeno
Pulmón del granjero	Heno enmohecido	<i>Sacharopolyspora rectivirgula</i> , <i>T. vulgaris</i> , <i>A. flavus</i> y <i>A. fumigatus</i>
Pulmón del cuidador de aves	Palomo, periquito, cotorra, etc.	Proteínas séricas y excrementos
Espartosis (estipatosis)	Esparto, escayolas del techo	Proteínas
Pulmón del nacar		
Alveolitis por acondicionador del aire	Conchas marinas, botones, perlas	Actinomicetos termofílicos, bact. termotolerantes
	Acondicionadores, humidificadores	Protozoos
Pulmón del humidificador ultrasónico casero	Agua del humidificador Contaminada	<i>Cephalosporium acremonium</i> y <i>Candida albicans</i>
Pulmón de los limpiadores de embutidos	Embutidos humedecidos	<i>Penicillium</i> y <i>Aspergillus</i>
Suberosis	Corcho enmohecido	<i>Penicillium frequentans</i> y <i>Aspergillus</i>
Pulmón de isocianato	Espuma, adhesivos, pinturas	
Pulmón de la soja		Isocianato
Pulmón de la <i>Candida</i>	Polvo de soja	Proteínas de la soja
Pulmón del cuidador de setas	Material contaminado	<i>Candida</i> spp
Bagazosis	Setas en cultivo	<i>T. vulgaris</i> y <i>M. faeni</i>
Enfermedad de los descortezadores de arce	Bagazo (caña de azúcar) Corteza de arce húmeda	<i>T. vulgaris</i> y <i>T. sachari</i> <i>Cryptostoma corticale</i>
Secuiosis	Serrín enmohecido	<i>Grafium</i> y <i>Pullularia pullulans</i>
Enfermedad del polvo de la madera	Ramín (<i>Gonystylus balcanus</i>)	<i>A. clavatus</i> y <i>A. fumigatus</i>
Pulmón de los trabajadores de la malta	Cebada enmohecida, malta	
Enfermedad de los tratantes con grano (enf. de los granjeros)	Trigo, etc., contaminados	<i>Sitophilus granarius</i>
Enfermedad de los trabajadores de la pulpa de la madera	Pulpa enmohecida	<i>Alternaria</i>
Pulmón de los lavadores de queso	Moho de queso	<i>Penicillium casei</i> y <i>Aracus siro</i>
Pulmón de los trabajadores de harina de pescado	Fábrica de harina de pescado	Harina de pescado
Pulmón de los trabajadores de fertilizantes	Basura de plantas	<i>Streptomyces albus</i>
Enfermedad de los procesadores de Tabaco	Tabaco	<i>Aspergillus</i>
Pulmón de los peleteros	Pieles de astracán y zorro	Polvo de la piel
Pulmón del trabajador del café	Grano de café	Polvo de la piel
Pulmón por inhalación de polvo de hipófisis	«Rapé» de hipófisis	Hormona pituitaria
Pulmón de los detergentes	Detergentes enzimáticos	<i>Bacillus subtilis</i>
Enfermedad de los cuarteadores de pimentón (paprika)	Polvo de pimentón	<i>Mucor stolonifer</i>
Aerosol de agua contaminada	Escape en maquinaria refrigerada por agua	Seis hongos diferentes
Pulmón de los tomadores de sauna	Agua de lago contaminada	<i>Pullularia</i>
Enfermedad cóptica	Ratas viejas	Proteínas de la orina
Pulmón de los cuidadores de roedores	Humedad interior	<i>Trichosporon cutaneum</i>
Alveolitis de verano de Japón		<i>Pseudomonas fluorescens</i>
Pulmón de los operarios de maquinaria	Fluidos lubricantes y refrigerantes	<i>Aspergillus niger</i>
Envoltura de las momias		<i>Rhodococcus</i> spp, <i>Staphylococcus</i>

meros lugares las entidades que han sido diagnosticadas en nuestro medio.

Anatomía patológica: La histología característica es la que muestra la tríada constituida por 1) infiltración intersticial lin-

focitaria e histiocitaria que también se comprueba en la pared alveolar, junto con 2) formación de granulomas en el intersticio, poco numerosos y constituidos de manera más laxa que los de la sarcoidosis y 3) afectación inflamatoria de la pared bron-

quiolar, con eventuales lesiones cicatrizales que estrechan su luz, típicas de la bronquiolitis obliterante. Los infiltrados inflamatorios y los granulomas, en muchas ocasiones, no se observan en las muestras de tejido obtenidas mediante biopsia transbronquial¹. En la fase crónica se pueden observar lesiones de fibrosis intersticial y/o signos de inflamación bronquial crónica, según sea la evolución clínica que haya seguido el paciente.

Patogenia: Tanto los trastornos inmunológicos que comportan la activación de los factores del tipo III de la clasificación de Gell y Coombs de las inmunopatías, que traduce la puesta en marcha de anticuerpos específicos frente a los antígenos causales, como de los del tipo IV, o sea activación de los linfocitos T, se hallan imbricados en los mecanismos patogénicos de estas entidades.

Clínica: La *forma aguda* es la que se presenta tras la inhalación de grandes cantidades del agente causante de la enfermedad. Los síntomas se inician unas horas después de haberse producido la inhalación, en general a las 4-8 horas, manifestándose con sensación de mal estado general, tos usualmente seca, disnea de grado variable pero que puede llegar a ser muy intensa, acompañada no infrecuentemente de hipoxemia; fiebre que puede ser alta y, por último, dolor torácico preesternal en forma de tirantez, muy característico, aunque inconstante. La auscultación revela únicamente la presencia de crepitantes, sobre todo en las bases y no es usual la auscultación de sibilantes. La radiografía de tórax demuestra un patrón miliar fino difuso, pudiendo también ser de tipo alveolar. La TAC torácica² demuestra áreas parcheadas en vidrio esmerilado e imágenes micronodulillares de tipo centrilobulillar. La función pulmonar demuestra un patrón restrictivo o bien mixto con disminución de la DLCO. Al cesar el contacto con el antígeno, los síntomas ceden espontáneamente, entre 1 y 3 días, para reiniciarse si se produce una nueva exposición. La *forma subaguda* ocurre tras inhalaciones continuadas, pero no masivas, del agente causal (p. ej., en un cuidador de una sola ave). Los síntomas son astenia, mal estado general, pérdida de peso, febrícula, tos en general seca, pero no infrecuentemente productiva, y disnea de esfuerzo. Se auscultan estertores crepitantes bibasales y la radiografía de tórax revela un patrón intersticial, en ocasiones miliar. En algunos casos, la radiografía es normal, debiéndose practicar en estos casos una TC torácica de alta resolución, que demostrará un típico patrón nodulillar centrilobulillar y/o zonas de vidrio esmerilado; pueden observarse zonas de hiperclaridad que posiblemente traducen zonas de bronquiolitis (imagen en mosaico). Si tras la repetición de episodios de agudización o de la forma subaguda continúa el contacto con el antígeno causal, algunos pacientes pueden evolucionar a la *forma crónica*, caracterizada bien por un cuadro similar al de fibrosis pulmonar idiopática, o bien por una forma clínica con obstrucción al flujo aéreo y expectoración, es decir como un cuadro de enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Exploraciones complementarias y pauta diagnóstica (Figura 1): Los datos analíticos rutinarios son de muy poca ayuda: ligera elevación de la VSG, neutrofilia y aumento de las gammaglobulinas, en especial de la IgG. El diagnóstico debe basarse en las pruebas inmunológicas. En primer lugar se practicará una prueba cutánea específica³ con una inyección intradérmica de 0,1 mL de una solución que contenga 1 mg del extracto de la sustancia en cuestión por 100 mL de suero fisiológico (0,01 mg/mL) (p. ej. suero del ave en cuestión, o heno enmohecido en el caso del pulmón del granjero). Con la inyección se producirá una pápula de unos 5 mm de diámetro en el antebrazo y se efectuará posteriormente la lectura a los 10-15 minutos; ésta se considerará positiva cuando el diámetro máximo de la induración sea igual o superior a 10 mm; a las 48

h se lleva a cabo la lectura semirretardada siguiendo el mismo criterio para evaluar su positividad; esta lectura semirretardada tiene menos valor que la inmediata. Con el mismo extracto, pero a la dilución correspondiente (como norma general 0,1 mg/mL), se efectúa la determinación de precipitinas por técnica de inmunodifusión o, mejor, la detección cuantificada de anticuerpos por la técnica de ELISA. La prueba de determinación de precipitinas por una u otra técnica es muy sensible, como también sucede con la prueba cutánea, pero presenta un mayor número de falsos positivos que ésta última.

En caso de duda o de negatividad de alguna de estas dos pruebas, se realiza la prueba de broncoprovocación⁴, que consiste en hacer inhalar al paciente en condiciones controladas el antígeno en cuestión. Previamente a la prueba y en cada una de las 8 horas siguientes, se practica una espirometría y determinación de la DLCO. La concentración inicial será de 0,01 mg/mL, realizándose una inhalación de 2 mL, que se repite al día siguiente a 0,1 mg/mL; en caso de nueva negatividad puede realizarse dicha inhalación durante un total de 5 días ya que en ocasiones la disminución de los parámetros funcionales, es decir la positividad de la prueba, se produce paulatinamente y no en un solo día. Incluso, si la sospecha es alta, se puede exponer al individuo directamente de modo controlado, a la fuente antigénica. La positividad de la prueba confirma el diagnóstico. La práctica de estas pruebas requiere usar un extracto antigénico que tenga potencia antigénica, lo que no siempre ocurre en los extractos comercializados, por este motivo los centros de referencia usan sus propios extractos.

Asimismo, si el diagnóstico es aún dudoso o quiere confirmarse, puede practicarse una fibrobroncoscopia con lavado broncoalveolar (LBA), que demostrará un aumento porcentual de linfocitos con una disminución del cociente linfocitos T colaboradores (CD₄)/T supresores citotóxicos (CD₈), a consecuencia de un aumento de estos últimos.

Se ha comprobado que una anergia o hipoergia frente a una batería de pruebas cutáneas retardadas (candidina, tricofitina, PPD y estreptoquinasa-estreptodornasa), al igual que sucede en la sarcoidosis, es también frecuente en las neumonitis por hipersensibilidad y, por lo tanto, su práctica puede servir como ayuda diagnóstica complementaria⁵.

Diagnóstico: El diagnóstico es fácil en las *formas agudas* si se sigue la pauta de estudio que se propone en la figura 1. En las

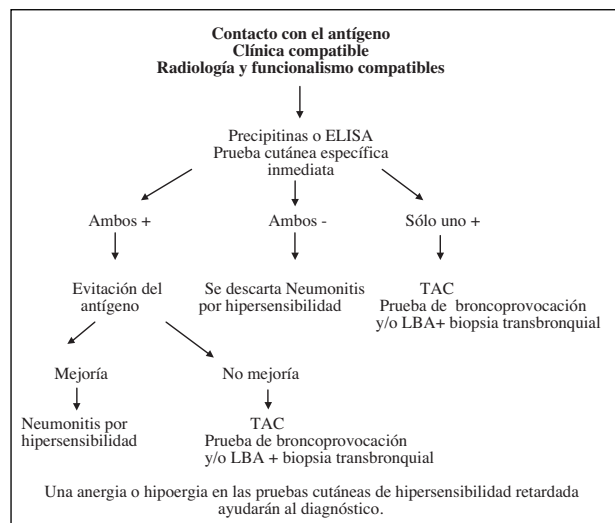


Fig. 1. Pauta diagnóstica en las Neumonitis por hipersensibilidad

formas subagudas el diagnóstico se realiza siguiendo la misma sistemática, si bien en ausencia de episodios agudos en la anamnesis, el diagnóstico deberá sustentarse preferentemente en la TAC, el lavado broncoalveolar (y biopsia transbronquial), y/o en la prueba de provocación. Las *formas crónicas* de fibrosis difusa o de neumopatía obstructiva crónica son de diagnóstico más difícil, por cuanto el paciente puede ya no estar en contacto con la fuente sospechosa, por lo que, tanto la prueba cutánea inmediata como la detección de precipitinas pueden incluso haberse negativizado; además es posible que la pérdida de capacidad funcional experimentada por el paciente, no permita la práctica de una broncofibroscopia ni una prueba de broncoprovocación.

Recientemente, un grupo de expertos en neumonitis por hipersensibilidad, tras un estudio de 662 pacientes consecutivos, afectados de una enfermedad pulmonar difusa para la cual la NH entraba en el diagnóstico diferencial, ha podido concluir que el diagnóstico es altamente probable si se cumplen todos los siguientes criterios: 1) exposición a un agente conocido como productor de NH; 2) positividad de las precipitinas; 3) episodios recurrentes con clínica compatible; 4) crepitantes inspiratorios; 5) síntomas a las 4-8 horas de la exposición; 6) pérdida de peso. Así pues en estos casos se podrían obviar las exploraciones invasivas⁶.

Diagnóstico diferencial: El único diagnóstico diferencial, que en la práctica se plantea de forma urgente en la forma micronodulillar, es con la tuberculosis miliar: las cifras bajas de hematófíes y hemoglobina, junto con alteraciones en el recuento y la fórmula leucocitaria, la hipoalbuminemia y la hiponatremia apoyan el diagnóstico de tuberculosis, mientras que la comprobación de una hipergammaglobulinemia iría en favor de la neumonitis por hipersensibilidad. La tinción para el bacilo tuberculoso en esputo, espontáneo o inducido, la prueba de Mantoux, que al igual que el resto de la batería de pruebas de inmunidad retardada a menudo es negativa en la neumonitis por hipersensibilidad, (aunque ocasionalmente también en la miliar tuberculosa) y la positividad de la prueba cutánea inmediata frente al antígeno en cuestión, ayudarán en 24-48 horas a la rápida orientación diagnóstica diferencial entre las dos entidades⁷. Se debe igualmente diferenciar del síndrome tóxico por polvos orgánicos (micotoxicosis) que es un cuadro producido tras inhalación de polvo orgánico (granos, corcho, etc.) y que cursa con fiebre, escalofríos, tos, disnea, tirantez torácica, dolores musculares y náuseas, pero que tiene lugar a las 24-72 horas de la exposición masiva y la detección de precipitinas es negativa; en el lavado broncoalveolar predominan los neutrófilos, la radiografía de tórax es normal y suele ocurrir únicamente tras inhalación de grandes cantidades de polvo. La afección al ser por mecanismo tóxico afecta igualmente a los otros compañeros de trabajo en contacto con el polvo. Finalmente, en el diagnóstico diferencial deberán entrar las otras enfermedades pulmonares intersticiales difusas.

Pronóstico y tratamiento: Cuando el diagnóstico se efectúa precozmente y se evita el contacto con el antígeno, prácticamente la totalidad de los casos retrogradan, persistiendo en algunos pacientes una ligera disfunción de la pequeña vía aérea. En una casuística hospitalaria amplia hemos podido comprobar que el pronóstico no es tan benigno ya que en alrededor de un 10-20% de los casos, dependiendo, en parte, del tiempo que el individuo ha estado expuesto al antígeno se comprueba una evolución a la cronicidad. El tratamiento idóneo consiste en la supresión del contacto con el antígeno. En caso de no poder abandonar el contacto con la fuente antigénica por motivos económicos o laborales, se proveerá al paciente de una máscara protectora. Además, puede intentarse la administra-

ción de cromoglicato o nedocromil disódico de forma continuada, si bien su eficacia no está aún comprobada, al igual que sucede con la administración de glucocorticoides inhalados.

Si bien el tratamiento con glucocorticosteroides orales alivia y acorta la fase aguda y ha mejorado la función pulmonar en muchos casos que estaban en fase avanzada, hasta ahora no se ha podido demostrar su efecto beneficioso a largo plazo. Los corticosteroides orales se indican en aquellos pacientes que presentan una pérdida significativa de función pulmonar manteniéndose hasta que las pruebas funcionales vuelven a la normalidad o alcanzan un límite a partir del cual ya no se consigue una mejoría de esta función. Si el diagnóstico es tardío, el paciente puede hallarse de entrada ya, en fase de fibrosis pulmonar o de neumopatía obstructiva crónica, cuyo grado de disfunción puede llegar a ser grave e irreversible siendo una patología susceptible de trasplante. Por el contrario y paradójicamente, algunos enfermos no muestran a largo plazo empeoramiento importante, a pesar de continuar en contacto con la fuente antigénica productora del cuadro.

Bibliografía: 1. Lacasse Y, Fraser RS, Fournier M, Cormier Y. Diagnostic accuracy of transbronchial biopsy in acute farmer's lung disease. *Chest* 1997; 112(6): 1459-65. 2. Cormier Y, Brown M, Worthy S, Racine G, Muller NL. High-resolution computed tomographic characteristics in acute farmer's lung and its follow-up. *Eur Respir J*. 2000; 16(1): 56-60. 3. Morell F, Curull V, Orriols R, De Gracia J. Skin tests in bird breeder's disease. *Thorax* 1986; 41(7): 538-41. 4. Ramirez-Venegas A, Sansores RH, Perez-Padilla R, Carrillo G, Selman M. Utility of a provocation test for diagnosis of chronic pigeon Breeder's disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998; 158(3): 862-9. 5. Orriols R, Morell F, Curull V, Roman R, Sampol G. Impaired non-specific delayed cutaneous hypersensitivity in bird fancier's lung. *Thorax* 1989; 44(2): 132-5. 6. Lacasse Y, Selman M, Costabel U, Dalphin JC, Ando M, Morell F, et al. Clinical diagnosis of hypersensitivity pneumonitis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003; 168(8): 952-8. 7. Madrenas J, Curull V, Barbero L, Vidal R, Morell F. Non immunological analytic data for the differential diagnosis between miliary tuberculosis (MTBC) and bird breeder's disease (BBD). *Allergol Immunopathol (Madr)*. 1985; 13(4):301-4.

ACTUALIZACIONES EN FIBROSIS PULMONAR IDIOPÁTICA

J. L. López-Campos Bodineau

Doctor en Medicina y Cirugía. Sección de Neumología. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla

Resumen: La fibrosis pulmonar idiopática es una de las neumopatías intersticiales que más controversia suscita. En esta ponencia se hace una revisión de la actitud ante un paciente con diagnóstico de sospecha, así como de las principales medidas para tratar la enfermedad y alguna de sus complicaciones como la hipertensión pulmonar.

Introducción: La fibrosis pulmonar idiopática (FPI), es la forma más frecuente de las neumonías intersticiales idiopáticas y, como tal, se caracteriza histológicamente por patrones de inflamación y fibrosis en variable grado. Está enmarcada dentro de las neumonías intersticiales idiopáticas y su prevalencia estimada en los servicios de Neumología de nuestro entorno está entre 5,04 por 100.000 habitantes para los hombres y 3,36 casos por 100.000 habitantes para las mujeres¹.

Desde la primera clasificación de las neumonías intersticiales de Liebow y Carrington en 1969² hasta las clasificaciones

actuales³, la neumonía intersticial usual (NIU), patrón histológico de la FPI, ha permanecido invariablemente en todas las clasificaciones. Por lo que, se trata del patrón histológico más afianzado conceptualmente. La fibrosis pulmonar idiopática queda definida por el actual consenso internacional⁴ como “una forma específica de neumonía intersticial fibrosante de etiología desconocida limitada al pulmón y asociada al patrón histológico de neumonía intersticial usual en la biopsia pulmonar quirúrgica”, estableciéndola como una entidad nosológica propia.

Desde el punto de vista conceptual, la FPI ha tenido que resolver dos problemas. Por un lado, la variabilidad que ha sufrido su definición, lo que ha hecho que estudios sobre la enfermedad puedan no ser totalmente superponibles a lo que hoy consideramos FPI. Por otro, el hecho de que en numerosas ocasiones el material histológico se obtiene cuando la enfermedad está ya avanzada y el patrón de fibrosis es difícilmente distinguible de otras enfermedades intersticiales fibrosantes.

Actitud ante una sospecha de FPI: Ante la sospecha de un FPI nuestro principal objetivo debe ser confirmar el diagnóstico. Debido a que estamos tratando con una enfermedad crónica, progresiva y con pobre respuesta al tratamiento, con una supervivencia media de 3 años desde el diagnóstico⁴, es primordial realizar un diagnóstico lo más certero posible con el objetivo de darle una opción al paciente con un ensayo terapéutico según el consenso actual e informar y apoyar al paciente y la familia en cuanto precisen de nuestra actuación.

Según el consenso actual sobre FPI⁴ un diagnóstico definitivo de NIU requiere obtener una biopsia pulmonar quirúrgica con patrón de NIU sin causa que lo justifique o bien cumplir los criterios clínicos de diagnóstico.

Siguiendo la sistemática de estudio de la patología intersticial pulmonar⁵, el estudio de estos cuadros debe incluir una broncoscopia con biopsia transbronquial (BTB). La BTB es muy útil para diagnosticar enfermedades que afectan las estructuras centrales del lobulillo pulmonar, como son las enfermedades granulomatosas y las enfermedades difusas como el daño alveolar agudo, la neumonía eosinófila o la proteinosis alveolar⁶. Sin embargo, la BTB no es útil en el diagnóstico de la FPI, aunque se obtenga tejido patológico. La BTB raramente obtiene material de la periferia del lobulillo pulmonar y las muestras son demasiado pequeñas para estudiar la distribución de la fibrosis y la inflamación. Por tanto el papel de la BTB en la FPI está encaminado para excluir la enfermedad si identifica un diagnóstico alternativo.

La biopsia pulmonar quirúrgica es la mejor muestra para obtener un diagnóstico⁴. Según los estudios de que disponemos la videotoracoscopia (VTC) y la minitoracotomía (MTT) tienen una rentabilidad diagnóstica de más del 90%⁷, siendo las complicaciones postoperatorias poco frecuentes, la más habitual la fuga aérea prolongada (más de 5 días), y con una estancia media pequeña (4-7 días). Algunos estudios observacionales⁸ indican que la VTC se asocia a menos morbilidad y mortalidad que la MTT, de manera que los pacientes sometidos a VTC regresan a un estado funcional preoperatorio más rápidamente que los sometidos a MTT⁹. Las recomendaciones actuales aconsejan practicar una biopsia pulmonar abierta especialmente en pacientes con clínica y radiologías sugestivas pero no típicas de FPI y que no tengan contraindicación para la misma⁴.

En los casos que no se realice la biopsia abierta, se puede obtener un diagnóstico por criterios clínicos, sabiendo que la precisión diagnóstica está en torno al 70%, es decir, que haciendo un diagnóstico clínico nos estaremos equivocando en un tercio de los pacientes^{10,11}.

Tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática.

El consenso ATS/ERS sobre FPI reconoce la falta de estudios experimentales que definan el tratamiento óptimo para esta enfermedad. Por este motivo sugiere que se realice un tratamiento farmacológico a aquellos pacientes que se les informe bien de los posibles riesgos y beneficios del tratamiento y que tengan algún factor de buen pronóstico. Estos factores de buen pronóstico son: ser mujer, edad < 50 años, síntomas de menos de un año de evolución, TAC torácico de alta resolución con vidrio deslustrado y opacidades lineales, aumento de los linfocitos en el lavado broncoalveolar > 20%, mejoría o estabilidad tras una prueba con corticoides orales durante 3-6 meses o ser fumador en el momento del diagnóstico.

En estos casos el tratamiento a ofertar consiste en dos fármacos, siendo uno de ellos un corticoide y el otro un inmunosupresor, generalmente azatioprina o ciclofosfamida. Sin embargo, la evidencia que apoya este régimen está basada en cuatro trabajos con diversas consideraciones metodológicas, dos de los cuales se realizaron antes de describirse la neumonía intersticial no específica. Por este motivo, este régimen se basa tan sólo en recomendaciones de expertos.

Entre los tratamientos alternativos que pueden tener un papel, figuran el interferón- Á -1b (IFN- Á -1b) y la N-acetil-cisteína. El IFN- Á -1b ha demostrado¹² una mejoría de la supervivencia en el subgrupo de pacientes con poco deterioro funcional (FVC > 62%). La N-acetil-cisteína a dosis de 1.800 mgr/día ralentiza el ritmo de caída en la FVC y la difusión, pero sin efectos en la supervivencia (estudio IFIGENIA¹³).

Otros tratamientos estudiados son: ciclosporina, micofenolato, metotrexate, colchicina, D-penicilamina, pirfenidona, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, estatinas, antagonistas de los receptores de endotelina, bloqueadores del factor de necrosis tumoral alfa, imatinib, rapamicina y los fármacos inhibidores de los receptores de leucotrienos¹⁴.

En caso de que el tratamiento fracase se debe considerar el trasplante pulmonar. Al ser una enfermedad limitada al pulmón, puede ser una opción adecuada, si cumple criterios. Debido a que la enfermedad tiene una supervivencia media de 3 años y la lista de espera pre-trasplante es de 2 años⁴, es importante remitir precozmente a estos pacientes al centro regional de trasplante para evaluación y posible inclusión en lista de espera, incluso, según algunos autores, sin esperar a la respuesta al tratamiento médico¹⁵. No en vano es la enfermedad con mayor mortalidad en lista de espera para trasplante. La supervivencia post-trasplante es del 40% a los 5 años. Las causas de fallecimiento temprano post-trasplante son el fallo del injerto, la infección o el fallo cardíaco, mientras que para la mortalidad tardía son bronquiolitis obliterante, infección y neoplasias.

Tratamiento de las complicaciones: hipertensión pulmonar.

La hipertensión pulmonar (HTP) constituye una de las complicaciones de la enfermedad. Aunque su prevalencia real no se conoce, su presencia tiene un impacto directo en la supervivencia, sobre todo cuando la presión sistólica estimada por ecocardiografía supera los 50 mmHg¹⁶.

La aparición de HTP en la FPI es secundaria a la destrucción de la vasculatura pulmonar y a la desestructuración del parénquima pulmonar y está correlacionada con los valores de función respiratoria. De esta manera, si la FVC está por encima del 50%, los pacientes suelen tener unos valores de presión y resistencia en la vasculatura pulmonar en el límite superior de la normalidad, apareciendo HTP sólo con el ejercicio. Sin embargo, cuando la FVC es menor del 50% o la DLCO es menor del 45% la HTP aparece incluso en reposo¹⁷.

El tratamiento de esta complicación se rige por las actuales normativas para la HTP. Se han comenzado a hacer pequeños ensayos con fármacos, pero aún se precisan de grandes ensayos multicéntricos que muestren la eficacia del tratamiento en estos pacientes.

Bibliografía: 1. Lopez-Campos JL, Rodriguez-Becerra E; Neumosur Task Group; Registry of Interstitial Lung Diseases. Incidence of interstitial lung diseases in the south of Spain 1998-2000: the RENIA study. *Eur J Epidemiol* 2004; 19(2): 155-161. 2. Liebow AA, Carrington CB. The interstitial pneumonias. En: Simon M, Potchen EJ, LeMay M, eds. *Frontiers of pulmonary radiology*. New York, NY: Grune & Stratton, 1969; 102-141. 3. American Thoracic Society; European Respiratory Society. American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165(2): 277-304. 4. American Thoracic Society. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. International consensus statement. American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS). *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161(2 Pt 1): 646-664. 5. Rodríguez Becerra E, López-Campos Bodineau JL, Vidal Serrano S. Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades pulmonares intersticiales difusas. *Neumosur* 2004; 16 (2): 147-154. 6. Leslie KO. Historical perspective: a pathologic approach to the classification of idiopathic interstitial pneumonias. *Chest* 2005; 128(5 Suppl 1): 513S-519S. 7. Rena O, Casadio C, Leo F, Giobbe R, Cianci R, Baldi S, Rapellino M, Maggi G. Videothoroscopic lung biopsy in the diagnosis of interstitial lung disease. *Eur J Cardiothorac Surg* 1999; 16(6):624-627. 8. Carnochan FM, Walker WS, Cameron EW. Efficacy of video assisted thoracoscopic lung biopsy: an historical comparison with open lung biopsy. *Thorax* 1994; 49(4): 361-363. 9. Molin LJ, Steinberg JB, Lanza LA. VATS increases costs in patients undergoing lung biopsy for interstitial lung disease. *Ann Thorac Surg* 1994; 58(6): 1595-1598. 10. López-Campos Bodineau JL, Gómez Izquierdo L, Rodríguez Becerra E, Martín Juan J, Fajardo Cascos M, Borderas Naranjo F, Castillo Gómez J. Evaluación de los criterios diagnósticos clínicos de fibrosis pulmonar idiopática. *Arch Bronconeumol* 2003; 39(1):23-28. 11. Fishbein MC. Diagnosis: to biopsy or not to biopsy: assessing the role of surgical lung biopsy in the diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2005; 128(5 Suppl 1): 520S-525S. 12. Raghu G, Brown KK, Bradford WZ, Starko K, Noble PW, Schwartz DA, King TE Jr; Idiopathic Pulmonary Fibrosis Study Group. A placebo-controlled trial of interferon gamma-1b in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2004; 350(2): 125-133. 13. Demedts M, Behr J, Buhl R, Costabel U, Dekhuijzen R, Jansen HM, MacNee W, Thomeer M, Wallaert B, Laurent F, Nicholson AG, Verbeken EK, Verschakelen J, Flower CD, Capron F, Petruzzelli S, De Vuyst P, van den Bosch JM, Rodriguez-Becerra E, Corvasce G, Lankhorst I, Sardina M, Montanari M; IFIGENIA Study Group. High-dose acetylcysteine in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2005; 353(21): 2229-2242. 14. Bours D, Antoniou KM. Current and future therapeutic approaches in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2005; 26(4): 693-702. 15. Nathan SD. Therapeutic intervention: assessing the role of the international consensus guidelines. *Chest* 2005; 128(5 Suppl 1): 533S-539S. 16. Nadrous HF, Pellikka PA, Krowka MJ, Swanson KL, Chaowalit N, Decker PA, Ryu JH. Pulmonary hypertension in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2005; 128(4): 2393-2399. 17. Strange C, Highland KB. Pulmonary hypertension in interstitial lung disease. *Curr Opin Pulm Med* 2005; 11(5):452-455.

DISCUSIÓN DE GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

NEUMONÍA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD

I. Alfageme Michavila, N. Reyes Núñez, M. Merino Sanchez, F. Pichardo Lopez de Haro

Sección de Neumología. HU Valme. Sevilla

La neumonía adquirida en la comunidad es una enfermedad infecciosa con alta incidencia y responsable de una mortalidad no despreciable. Numerosas sociedades científicas realizan guías de práctica clínica que abordan los temas más conflictivos como son el diagnóstico, el manejo ambulatorio u hospitalario de los enfermos y el tratamiento antimicrobiano (vía y tipo) desde la perspectiva de la medicina basada en la evidencia.

Las Guías de Práctica Clínica (GPC) son directrices elaboradas sistemáticamente, para asistir a los clínicos y a los pacientes en la toma de decisiones sobre la atención sanitaria adecuada, en problemas clínicos específicos. En un sentido más utilitario, serían una de las herramientas disponibles para organizar la mejor evidencia científica disponible para ser utilizadas en la toma de decisiones clínicas. Sirven como fuentes de información para actividades de formación continuada, como herramientas para contestar a problemas clínicos del día a día en pacientes concretos y como sistemas de referencia en actividades de control de la calidad asistencial. Inicialmente las GPC estaban basadas en la opinión de expertos, posteriormente en el consenso y en la actualidad se tiende a que estén basadas en la evidencia. La medicina basada en la evidencia (MBE) es la utilización consciente, explícita y juiciosa de la mejor evidencia científica clínica disponible para tomar decisiones sobre el cuidado de pacientes individuales. Requiere la integración de la maestría clínica individual y la mejor evidencia científica disponible derivada de la investigación sistemática. Para ello se valen de las revisiones sistemáticas, que no son más que una metodología formal y explícita para localizar, integrar, seleccionar, sintetizar, analizar, interpretar y transmitir los resultados de las investigaciones sobre la atención sanitaria. En una revisión sistemática los autores localizan toda la evidencia científica disponible (dentro de los límites de lo posible y preferentemente ensayos aleatorios controlados) y la analizan y sintetizan empleando técnicas de metaanálisis. Los resultados de la revisión se presentan en un formato similar al de los artículos científicos tradicionales y de acuerdo a unos criterios de evidencia (Tabla 1).

La neumonía adquirida en la comunidad (NAC) es una infección respiratoria frecuente y grave que incide sobre todo en el invierno, produciendo importante morbilidad y mortalidad, generando gran presión en los recursos de los sistemas de salud. En España el coste debido a la hospitalización por NAC en el año 2001 se estimó en 137 millones de dólares US¹. Su incidencia oscila entre 1.6/1000 a 19/1000 personas/año²⁻⁶, que aumenta a 52.3 por 1000 personas/año en mayores de 85 años⁷. La extrapolación de estos datos indica que en Francia, Alemania, Italia, España y Reino Unido podría haber entre uno y tres millones de NAC cada año en adultos. Los ingresos hospitalarios debidos a NAC varían según el diagnóstico y el país pero oscilan entre un 22% y un 51%^{2,8-9}. La hospitalización debida a una NAC grave aumenta significativamente con la edad, oscilando entre 1,6/1000 entre los 55 a 64 años y 11,6/1000 después de los 75 años¹⁰. Como resultado de esto, la mitad de las

Tabla 1: Aspectos metodológicos de la MBE: niveles de evidencia y grados de recomendación

NIVELES DE EVIDENCIA	
Nivel	Tipo de evidencia-descripción
Ia	Evidencia obtenida de un metaanálisis de ensayos aleatorios controlados
Ib	Evidencia obtenida al menos de un ensayo aleatorio controlado
IIa	Evidencia obtenida al menos de un estudio bien diseñado, controlado pero sin aleatorización
IIb	Evidencia obtenida al menos de un estudio bien diseñado cuasi-experimental
III	Evidencia obtenida al menos de estudios bien diseñados, descriptivos no-experimentales (tales como estudios comparativos, de correlación o series de casos)
IV	Evidencia obtenida de informes de comités de expertos, opiniones o experiencias clínicas de autoridades en la materia.
GRADOS DE RECOMENDACIÓN	
Grado	Naturaleza de la recomendación
A	Basada en estudios clínicos de buena calidad y consistencia que se refieren específicamente a la recomendación e incluyen al menos un ensayo aleatorio controlado
B	Basada en estudios clínicos bien ejecutados, pero sin que existan ensayos aleatorios controlados sobre el tema específico de la recomendación.
C	Opinión de expertos. Recomendación que se hace a pesar de la ausencia de estudios clínicos de buena calidad directamente aplicables.

hospitalizaciones por neumonía afectan a pacientes mayores de 65 años. En nuestro país se ha comunicado que el 9% de los enfermos ingresados por NAC precisó atención en la unidad de cuidados intensivos (UCI)³. En los países en vías de desarrollo las infecciones respiratorias son la primera causa de muerte, principalmente en niños, llegando a 100-150/100000 en algunos países del sudeste asiático y África. Aunque en los países desarrollados la mortalidad ha disminuido espectacularmente en el siglo XX, las infecciones respiratorias de vías bajas siguen siendo una de las causas principales de muerte. La OMS estima la mortalidad por infecciones respiratorias en Europa entre 40 a 50/100000 habitantes por año en Europa (WHO's 2002 Annual Report en <http://www.who.org/>). Podemos obtener una idea más precisa de la mortalidad debida a neumonía a partir de estudios prospectivos europeos que demuestran una mortalidad del 5-15% para los hospitalizados, que aumenta a 15-25% para neumonía neumocócica con bacteriemia, 20-45% para la neumonía que requiere ingreso en UCI y alrededor del 40% para pacientes mayores de 80 años^{3,6,11-15}. Estas cifras resaltan la importancia de la identificación precoz de aquellos pacientes que ya estén o en riesgo de poder estar gravemente enfermos.

La prescripción racional de antimicrobianos para la NAC en las GPC implica optimizar la curación de la enfermedad y minimizar las resistencias a un coste razonable para el paciente y la sociedad¹⁶. Numerosas sociedades médicas y grupos científicos han desarrollado GPC¹⁷⁻²³. Estas guías tienen algunos puntos en común y difieren en otros como la elección del antimicrobiano, la vía de administración, la resistencia potencial, la inclusión/exclusión del PSI (*pneumonia severity index*) y el coste de los antibióticos. No solo las guías difieren entre especialistas en enfermedades infecciosas y neumólogos, sino que también difieren a ambos lados del

Tabla 2: Etiología de la NAC en Europa (apéndice a la guía ERS)³⁰

	(% rango (mediana))		
	NAC ambulatoria n=3683	NAC hospitalizada n=8093	NAC UCI n=1321
<i>S pneumoniae</i>	0-36	6-76	12-33
<i>H influenzae</i>	0-14	1-16	0-12
<i>Legionella pneumophila</i>	0-13	1-14 (3.1)	0-30 (9,0)
<i>M catarrhalis</i>	0-2	0-2	
<i>Staphylococcus aureus</i>	0-1	0-4 (0,5)	0-19 (3,8)
BGN	0-1	0-33 (2,0)	0-15 (6,0)
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	1-33	0-18	0-7
Todas las Clamidas	0-16	0-10	0-6
<i>C pneumoniae</i>	7-15	0-18	-
<i>C psittaci</i>	0-9	0-6	0-6
<i>Coxiella burnetii</i>	0-3	0-10,9	0-2
Todos los virus	2-33	1-24	0-17
<i>Influenzae</i>	0-19	0-13	0-9

Tabla 3: Resistencias a la tetraciclina del *S. pneumoniae* en Europa³⁰

País	Años	Nº de aislamientos	Resistentes (%)
Europa	1999-2000	1521	24.1
España	1999-2000	300	37.1
Francia	1997	?	25
Bélgica	1998-1999	205	22.9
Grecia		125	19,2
Italia	1997-1998	92	18,5
Alemania	1998-1999	961	13,9
Portugal	1999	312	13,6
Holanda	1999	?	6,6

Atlántico. Hay diferencias entre USA y Canadá, así como entre las inglesas, francesas, italianas, españolas y alemanas, además de la realizada por la European Respiratory Society (ERS). Estas discrepancias, que no suceden en otras enfermedades infecciosas, llevan a la confusión y atenúan la capacidad de adherencia a las mismas.

Etiología de la NAC: El diagnóstico etiológico de la NAC no supera, en general, el 40-60% de los casos, dependiendo del número de técnicas empleadas. En la Tabla 2 se recoge un resumen de la etiología de la NAC a partir de los trabajos realizados en Europa y considerados para realizar la guía europea. Las amplias variaciones entre los estudios en la frecuencia de cada microorganismo se explican por factores como la población estudiada (rango de edad, factores de riesgo), área geográfica, métodos microbiológicos y muestras estudiadas. Sin embargo, la mayoría de estudios encuentran en la NAC no grave una etiología similar en pacientes externos y en hospitalizados no UCI. Las bacterias extracelulares, especialmente *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*), ocupan el primer lugar, seguido de *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus* y *Moraxella catarrhalis*. Entre los bacilos intracelulares *Mycoplasma pneumoniae* es el más común, seguido en frecuencia por *Legionella* y *Chlamydia* sp. y los virus que afectan del 5 al 20%. En UCI, *Staphylococcus aureus*, Bacilos Gram-negativos y *Legionella* sp son los más frecuentemente encontrados. En España la etiología es similar²² aunque existen algunas diferencias locales, como la alta incidencia de *Coxiella burnetii* en el norte y de *Legionella* en la cuenca mediterránea. Aunque la mayoría de los casos ocurren de forma aislada, se han presentado brotes de predominio estival que han afectado a un número significativo de personas. El

origen más frecuente es la eliminación de aerosoles producidos por torres de refrigeración e instalaciones de agua caliente. El concepto de co-patogenicidad ha sido un factor de confusión a la hora de indicar un tratamiento antimicrobiano. Realmente, todos los estudios que abogan por la co-patogenicidad en la NAC la demuestran a partir de dos técnicas diagnósticas diferentes, lo que hace difícil interpretar la serología de infecciones no clínicas o pasadas.

Más interés por las implicaciones terapéuticas tiene el patrón de resistencia microbiológica del *S pneumoniae*, reconocido por todos los autores como el microorganismo aislado con más frecuencia. Hay varios factores que se asocian al nivel de resistencia antibiótica en una zona geográfica: el consumo de antibióticos, la distribución de serotipos en dicha zona y la diseminación de clones resistentes. La resistencia en Europa del *S pneumoniae* a los antibióticos de primera línea como las tetraciclinas se recoge en la Tabla 3, siendo en España del 37%²⁴. El último análisis de vigilancia de las resistencias en todo el territorio español²⁵ muestra un patrón de resistencias del *S pneumoniae* del 0,4% para Cefotaxima, 4,4% para amoxicilina y amoxicilina-clavulámico, 25,6% para cefuroxima-axetilo, 34,5% para eritromicina y 36% para cefaclor. El papel de los macrólidos en las GPC de la NAC está cuestionado por algunos autores^{16,22}, que abogan por un posible incremento de las resistencias del *S pneumoniae*, incluso aunque no se debiera la neumonía a este microorganismo, sino por el efecto que sobre la flora del paciente podría tener. La aparición y rápida expansión de resistencias antibióticas en *Streptococcus pneumoniae* no se ha reflejado de la misma manera en el resultado clínico de las infecciones por dicho microorganismo. Así, encontramos abundantes trabajos que preconizan el uso de penicilina en los casos de neumonía neumocócica, ya que su uso no se asoció con un peor pronóstico de la enfermedad. A diferencia de lo que ocurre con los antibióticos betalactámicos, el porcentaje y tipo de resistencia en macrólidos desaconsejaría su uso clínico empírico²⁶.

Novedades diagnósticas y replanteamiento de las antiguas:

La difusión de la determinación de antígeno en orina para neumococo permitirá en los próximos años un mejor conocimiento de la etiología de la NAC. Dado que sólo un 10% de las neumonías neumocócicas cursan con bacteriemia, siempre ha habido un gran grupo de NAC de etiología no conocida de las que gran parte podrían ser neumonías neumocócicas no bacteriémicas. Se realiza por inmunocromatografía, técnica rápida en la que la concentración de orina es un factor controvertido, aunque parece que la moderada pérdida de sensibilidad al usar orina directa (66%) se puede compensar por la simplificación y rapidez de la técnica, manteniendo una especificidad prácticamente del 100%. En nuestro medio se considera razonable determinar la antigenuria neumocócica en orina no concentrada en casos de NAC que requieren ingreso hospitalario.

La determinación de antigenuria para *Legionella* mediante inmunocromatografía se ha convertido en el método diagnóstico de referencia en la legionelosis y se ha recomendado en toda neumonía hospitalizada sin orientación diagnóstica inicial, tras tinción de Gram de esputo o antigenuria neumocócica, en toda neumonía con criterios de gravedad, en neumonías con fallo terapéutico previo a betalactámicos, así como en todos los casos de NAC que coincidan con la sospecha de un brote comunitario epidémico de legionelosis.

La práctica de hemocultivos en la NAC tributaria de tratamiento ambulatorio no está justificada por su escasa rentabilidad y es discutida su relación coste-eficacia en las NAC que acuden al hospital. Recientemente, y con objeto de racionalizar

su empleo en la NAC, se ha propuesto la obtención de hemocultivos en función del riesgo de bacteriemia del paciente.

Criterios de ingreso y gravedad: Las tasas de ingreso hospitalario para los adultos con NAC tienen una gran variación, lo cual indica que no hay unas pautas uniformes para valorar el riesgo de morbilidad y mortalidad de los pacientes con esta enfermedad. Se considera que los médicos con frecuencia sobrestiman el riesgo de morbilidad y muerte en los pacientes con NAC y, consecuentemente, hospitalizan a un número importante de pacientes de bajo riesgo. La estratificación objetiva del riesgo de los pacientes debería ayudar a reducir esta variabilidad y mejorar la decisión de ingreso, así como el abordaje coste-efectivo de la enfermedad. Para identificar a pacientes de bajo riesgo, es útil el PSI, modelo propuesto por Fine et al²⁷. Para identificar a los pacientes de riesgo elevado es útil la regla discriminante desarrollada por la British Thoracic Society (CURB-65)²⁸. Para la decisión clínica de ingreso hospitalario es importante individualizar cada caso. Se debe evitar sobre todo que pacientes de riesgo sean tratados ambulatoriamente, pero también es importante minimizar el número de pacientes riesgo bajo que son ingresados en el hospital innecesariamente. Con estos criterios, las últimas GPC definen de forma pragmática tres grupos de NAC: las tratadas ambulatoriamente, las ingresadas en una planta de hospitalización y las ingresadas en la UCI.

Tratamiento. Vía de administración, terapia secuencial: La primera consideración al seleccionar un antimicrobiano para el tratamiento de una NAC es su espectro. El antibiótico seleccionado debe tener un alto grado de actividad ante los microorganismos típicos responsables de la NAC (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, o *Moraxella catarrhalis* y *Legionella* sp., *Mycoplasma pneumoniae*, o *Chlamydia pneumoniae*). La comorbilidad es una causa de confusión, en algunas guías son un modificador terapéutico y justifican añadir terapia adicional. Hay enfermedades sistémicas que tienen significación pronóstica y pueden predecir complicaciones o admisión en UCI, pero no deben tener efecto en la selección del antibiótico. Igualmente sucede con la gravedad de la infección, que no sería razón para aumentar el espectro del antibiótico o para añadir otro antibiótico: la gravedad fundamentalmente depende de la capacidad funcional subyacente del pulmón, corazón y sistema inmune. En cualquier caso, la antibioterapia ha de iniciarse precozmente, antes de que transcurran 4 horas desde el diagnóstico de la NAC, lo que reduce tanto la mortalidad como la estancia hospitalaria. Hay que considerar también que una vez instaurado el tratamiento hay que hacer una reevaluación clínica a las 24-48 horas. Una de las aportaciones más importantes de las GPC recientes ha sido en el área de la farmacocinética. Si bien tradicionalmente la duración del tratamiento de la NAC era de 15 días por vía intravenosa (IV), este tratamiento se ha acortado en individuos sanos y se ha mantenido alargado en los que presentan enfermedades graves. Actualmente, siguiendo el trabajo de Siegel et al^{29,30} se tiende, en los pacientes ingresados en el hospital no UCI, a mantener tratamiento IV durante 48 horas y pasar a la vía oral si hay criterios de estabilidad clínica, hasta completar 10-14 días de tratamiento antibiótico. Esto tiene importantes ventajas económicas (el coste del mismo antibiótico es mucho menor que el de la vía intravenosa), se evitan complicaciones como flebitis y se acorta la estancia hospitalaria. Esto es posible si se utilizan antibióticos con alto grado de biodisponibilidad, con una absorción oral rápida y eficaz que consigan niveles en sangre y tejido similares a los alcanzados por la vía IV con dosis equivalentes del antibiótico. Los criterios de terapia

secuencial son: capacidad para la ingesta oral, ausencia de fiebre (< 37,8 °C), mejoría o resolución de los síntomas y signos de neumonía, estabilidad hemodinámica y ausencia de confusión mental o de comorbilidades inestables, metástasis sépticas u otras infecciones activas, pudiendo dar el alta hospitalaria a las 24 horas de alcanzar la estabilidad clínica. Estaría indicado mantener el tratamiento por vía IV en los pacientes ingresados en UCI y se prolongaría la duración antibiótica en determinadas neumonías cavitadas o producidas por algunos microorganismos como *Legionella*, *Staphylococcus aureus* o *Pseudomonas aeruginosa*.

La tendencia futura será hacia un tratamiento empírico con monoterapia por vía oral, con un agente cuidadosamente elegido que tenga un espectro adecuado, buenas propiedades farmacocinéticas, disponible por vía oral e IV, bajo potencial de producir resistencias y un precio moderado.

Bibliografía: 1. Monge V, San-Martin VM, Gonzalez A. The burden of community-acquired pneumonia in Spain. *Eur J Public Health* 2001; 11:362-364. 2. Woodhead MA, Macfarlane JT, McCracken JS, Rose DH, Finch RG. Prospective study of the aetiology and outcome of pneumonia in the community. *Lancet* 1987; 1:671-674. 3. Almirall J, Bolibar I, Vidal J, Sauca G, Coll P, Niklasson B et al. Epidemiology of community-acquired pneumonia in adults: a population-based study. *Eur Respir J* 2000; 15:757-763. 4. Marston BJ, Plouffe JF, File TM Jr, Hackman BA, Salstrom SJ, Lipman HB et al. Incidence of community-acquired pneumonia requiring hospitalization. Results of a population-based active surveillance study in Ohio. The Community-Based Pneumonia Incidence Study Group. *Arch Intern Med* 1997; 157:1709-1718. 5. Jokinen C, Heiskanen L, Juvonen H, Kallinen S, Kleemola M, Koskela M et al. Microbial etiology of community-acquired pneumonia in the adult population of 4 municipalities in eastern Finland. *Clin Infect Dis* 2001; 32:1141-1154. 6. Monge V, Gonzalez A. Hospital admissions for pneumonia in Spain. *Infection* 2001; 29:3-6. 7. Jackson ML, Neuzil KM, Thompson WW, Shag DK, Yu O, Hanson CA, et al. The burden of community-acquired pneumonia in seniors: results of a population-based study. *Clin Infect Dis* 2004; 39:1642-50. 8. Jokinen C, Heiskanen L, Juvonen H, Kallinen S, Karkola K, Korppi M et al. Incidence of community-acquired pneumonia in the population of four municipalities in eastern Finland. *Am J Epidemiol* 1993; 137:977-988. 9. Almirall J, Morato I, Riera F, Verdaguera A, Priu R, Coll P et al. Incidence of community-acquired pneumonia and Chlamydia pneumoniae infection: a prospective multicentre study. *Eur Respir J* 1993; 6:14-18. 10. Marrie TJ. Epidemiology of community-acquired pneumonia in the elderly. *Semin Respir Infect* 1990; 5:260-268. 11. Almirall J, Mesalles E, Klamburg J, Parra O, Agudo A. Prognostic factors of pneumonia requiring admission to the intensive care unit. *Chest* 1995; 107:511-516. 12. Garcia-Ordoñez MA, Garcia-Jimenez JM, Paez F, Alvarez F, Poyato B, Franquelo M et al. Clinical aspects and prognostic factors in elderly patients hospitalised for community-acquired pneumonia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2001; 20:14-19. 13. Gowardman J, Trent L. Severe community acquired pneumonia: a one-year analysis in a tertiary referral intensive care unit. *N Z Med J* 2000; 113:161-164. 14. Leroy O, Bosquet C, Vandenbussche C, Coffinier C, Georges H, Guery B et al. Community-acquired pneumonia in the intensive care unit: epidemiological and prognosis data in older people. *J Am Geriatr Soc* 1999; 47:539-546. 15. Munson MA, Stanek RJ. Bacteremic pneumococcal pneumonia in one American City: a 20-year longitudinal study, 1978-1997. *Am J Med* 1999; 107(1A):34S-43S. 16. Cunha BA. Empiric Therapy of Com-

munity-Acquired Pneumonia. Guidelines for the Perplexed?. *Chest* 2004; 125:1913-1919. 17. Mandell LA, Marrie TJ, Grossman RF, Chow AW, Hyland RH; Canadian Infectious Disease Society; Canadian Thoracic Society. Summary of Canadian guidelines for the initial management of community-acquired pneumonia: an evidence-based update by the Canadian Infectious Disease Society and the Canadian Thoracic Society. *Can Respir J*. 2000;7(5):371-82. 18. Niederman MS, Mandell LA, Anzueto A, Bass JB, Broughton WA, Campbell GD et al. American Thoracic Society. Guidelines for the management of adults with community-acquired pneumonia. Diagnosis, assessment of severity, antimicrobial therapy, and prevention. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163(7):1730-54. 19. British Thoracic Society Standards of Care Committee. BTS Guidelines for the Management of Community Acquired Pneumonia in Adults. *Thorax*. 2001;56 Suppl 4:IV 1-64. 20. Mandell LA, Bartlett JG, Dowell SF, File TM Jr, Musher DM, Whitney C; Infectious Diseases Society of America. Update of practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in immunocompetent adults. *Clin Infect Dis*. 2003;37(11):1405-33. 21. Woodhead M, Blasi F, Ewig S, Huchon G, Ievenl M, Ortqvist A et al. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections. *Eur Respir J* 2005; 26: 1138-1180. 22. Alfageme I, Aspa J, Bello S, Blanquer J, Blanquer R, Borderias L et al. Grupo de Estudio de la Neumonía Adquirida en la Comunidad. Area de Tuberculosis e Infecciones Respiratorias (TIR)-SEPAR. Guidelines for the diagnosis and management of community-acquired pneumonia. *Arch Bronconeumol*. 2005;41(5):272-89. 23. Hedlund J, Stralin K, Ortqvist A, Holmberg H; Community-Acquired Pneumonia Working Group of the Swedish Society of Infectious Diseases. Swedish guidelines for the management of community-acquired pneumonia in immunocompetent adults. *Scand J Infect Dis*. 2005; 37(11-12):791-805. 24. Oteo J, Alos JI, Gomez-Garcés JL. Antimicrobial resistance of *Streptococcus pneumoniae* isolates in 1999 and 2000 in Madrid, Spain: a multicentre surveillance study. *J Antimicrob Chemother* 2001; 47:215-218. 25. Perez-Trallero E, Garcia-de-la-Fuente C, Garcia-Rey C, Baquero F, Aguilar L, Dal-Re R et al; Spanish Surveillance Group for Respiratory Pathogens. Geographical and ecological analysis of resistance, coresistance, and coupled resistance to antimicrobials in respiratory pathogenic bacteria in Spain. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005; 49(5):1965-72. 26. Schouten JA, Prins JM, Bonten MJ, Degener J, Janknegt RE, Hollander JM et al. Dutch Working Party on Antibiotic Policy. Revised SWAB guidelines for antimicrobial therapy of community-acquired pneumonia *Neth J Med*. 2005; 63(8):323-35. 27. Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, Hanusa BH, Weissfeld LA, Singer DE et al. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *N Engl J Med* 1997;336:243-50. 28. Lim WS, van der Eerden MM, Laing R, Boersma WG, Karalus N, Town GI et al. Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study. *Thorax* 2003;58:377-82. 29. Siegel RE, Halpern NA, Almenoff PL, Lee A, Cadhin R, GreeneJG. A prospective randomized study of inpatient IV antibiotics for community acquired pneumonia: the optimum duration of therapy. *Chest* 1996; 110:965-971. 30. Woodhead M, Blasi F, Ewig S, Huchon G, Ievenl M, Ortqvist A et al. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections. 2005. (Appendix on line). Disponible de URL <http://www.ersnet.org/ers/>.