

Neumonía de resolución lenta

Jorge E. Ortega, M.D.⁽¹⁾, Lázaro A. Vélez, M.D.⁽²⁾

Presentación del caso

Se trata de una mujer de 46 años, previamente sana, quien después de varios meses de evolución de una neumonía basal derecha y múltiples tratamientos con antibióticos, todos sin respuesta, acudió a la consulta de infectología.

Sus síntomas se iniciaron cuatro meses antes, cuando consultó al médico por congestión nasal, rinorrea mucopurulenta, cefalea de predominio frontal, otalgia, tos húmeda con expectoración mucopurulenta escasa y voz nasal. El otorrinolaringólogo le prescribió moxifloxacina durante cinco días, con mejoría discreta de sus quejas, las cuales nunca se resolvieron completamente. Dos meses después, se inició además fiebre subjetiva, que cedía fácil con acetaminofén, y disnea de esfuerzos, la cual fue progresando paulatinamente, mientras que la tos se hacía cada vez más intensa y constante.

Un mes y medio antes de la consulta, y ante el agravamiento de los síntomas, fue hospitalizada con diagnóstico de neumonía. La radiografía de tórax reveló la aparición de infiltrados alveolares en lóbulo inferior derecho (figura 1), el gram de esputo mostró la presencia de diplococos gram positivos, y en el cultivo respectivo se aisló *Streptococcus pneumoniae*. Fue entonces manejada con penicilina G cristalina por vía endovenosa durante cinco días, y dada de alta con penicilina procaínica. En vista de la ausencia de mejoría, y la persistencia de cocos gram positivos en el esputo, se le prescribió levofloxa-

cina durante siete días, y posteriormente cefadroxiilo durante una semana más, pero la tos, la expectoración mucopurulenta y la disnea continuaron empeorando. Entonces acudió a la consulta.

Como antecedentes tenía un hipotiroidismo leve diagnosticado 8 años atrás, en tratamiento con tiroxina sódica 50 microgramos/día. No había historia reciente de ingesta de otras drogas. Cirugías por estrabismo, amigdalectomía, cesárea y anexohisterectomía 2 años atrás por quistes ováricos benignos. No tenía antecedente de tabaquismo o de ingesta de alcohol. Un hermano murió por cáncer de páncreas, otros dos hermanos sufrieron "linfoma" y una de sus hermanas actualmente tiene lupus eritematoso sistémico.

Al examen físico: 67,5 kgs de peso, presión arterial: 120/80, frecuencia cardíaca: 100 por minuto y frecuencia respiratoria: 24 por minuto. Se evidenciaban crépitos finos en mitad inferior del hemitórax derecho, tanto anteriores como posteriores. El resto del examen no tenía hallazgos relevantes.

Los exámenes efectuados mostraron una proteína C reactiva de 4,8 mg/dL, hemoglobina de 12,8 g/dL, hematocrito 38%, leucocitos 7.300/mm³, 70% de ellos neutrófilos, 26% linfocitos, monocitos 2%, eosinófilos 2% y velocidad de eritrosedimentación de 25 mm en una hora. El gram de esputo fue abacteriano y tenía leucocitos escasos. La radiografía de tórax presentaba infiltrados de ocupación alveolar en el lóbulo inferior y medio derechos.

(1) Sección de Neumología, Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, y Jefe de Neumología, Clínica Cardiovascular Santa María, Medellín. E-mail: aggt@epm.net.co

(2) Servicio de Enfermedades Infecciosas, Departamentos de Medicina Interna, Microbiología y Parasitología, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín. E-mail: clamona@epm.net.co

FIGURA 1

Neumonía basal derecha.
Infiltrados alveolares en el lóbulo inferior

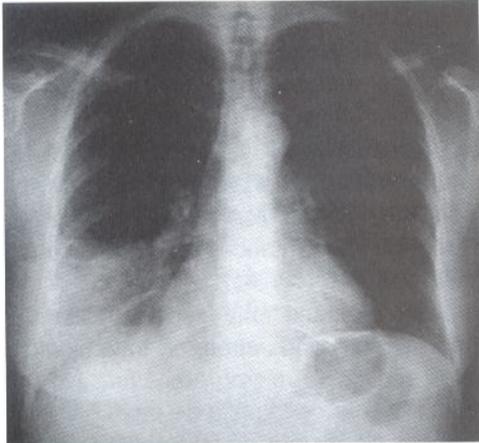
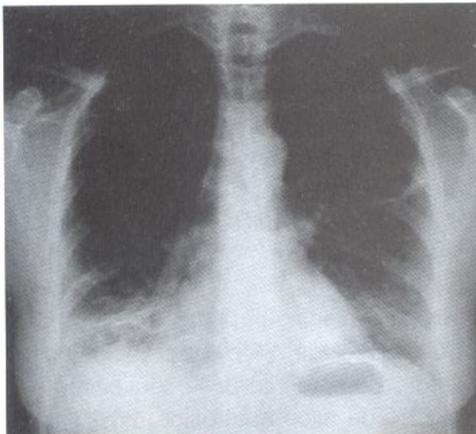


FIGURA 2

Infiltrados alveolares en ambos lóbulos inferiores.
Note que el proceso se ha extendido a la base izquierda.



Se interpretó el cuadro como una neumonía de resolución lenta, y antes de iniciarle estudios complementarios, se decidió intentar un curso de 21 días con moxifloxacina. La idea era cubrir cualquier patógeno, incluyendo neumococo con sensibilidad disminuida a la penicilina y gérmenes "atípicos", que pudieran haber sido subtratados por la irregularidad de los tratamientos previos. Terminado éste la paciente relató una muy leve mejoría, pero continuaba aquejando disnea con

esfuerzos leves y tos húmeda con expectoración escasa mucopurulenta. Al examen físico se seguían escuchando abundantes crépitos en la base del hemitorax derecho. Los controles de laboratorio mostraron un descenso en la proteína C reactiva que ahora estaba en 0,6 mg/dL, hemoglobina de 13,8 g/dL, 7.000 leucocitos por mm³, con 73% de neutrófilos, eosinófilos 4%, basófilos 2%, monocitos 1% y eritrosedimentación de 19 mm. Una espirometría con curva de flujo volumen demostró una enfermedad restrictiva severa, con una capacidad vital forzada (CVF) de 1,24 lts (39% del predicho), y un volumen espiratorio forzado (VEF) de 0,85 lts (68,5% de la CVF). Anticuerpos antinucleares, factor reumatoideo, antígenos nucleares extractables (ENAs), complemento sérico (C3 y C4), HIV, VDRL, y electroforesis de proteínas fueron completamente normales. El control radiológico continuaba mostrando compromiso del lóbulo inferior derecho, pero aparecieron además algunos infiltrados mixtos en el lóbulo inferior izquierdo (figura 2), y al examen físico se hicieron ya evidentes los crépitos en dicho lóbulo. Ante esta evolución se decidió efectuar una fibrobroncoscopia en la que no se encontró lesión endobronquial, ni se evidenció material purulento. Se tomó lavado broncoalveolar y biopsias transbronquiales del lóbulo inferior derecho, y se efectuaron estudios bacteriológicos, citológicos e histológicos completos. Los estudios enunciados permitieron llegar al diagnóstico.

Discusión

Con alguna frecuencia el médico se ve enfrentado a pacientes con neumonía, quienes, a pesar de recibir la antibioticoterapia que el caso demanda, no responden como uno esperaría, y persisten los infiltrados en la radiografía de tórax. El caso que se presenta ilustra detalladamente el problema.

La resolución lenta, o la no resolución de una neumonía, puede ser debida a varios factores relacionados con la infección, como un tratamiento inadecuado con antibióticos, la presencia de microorganismos altamente virulentos o resistentes a los medicamentos utilizados, y alteraciones en los mecanismos de defensa del



hospedero. Pero existen también causas no microbiológicas, como las lesiones endobronquiales obstructivas (incluyendo el cáncer) y otras no infecciosas que se discutirán adelante. Surgen entonces varias preguntas: ¿cuándo debemos considerar esas otras posibles causas en dichos pacientes?, ¿cuánto tiempo se debe esperar antes de comenzar un estudio que es invasivo y costoso?, ¿cuánto tiempo dura normalmente la resolución de una neumonía?. Las respuestas a estas preguntas deben guiarse siempre por el conocimiento de la historia natural de las neumonías y los posibles factores modificadores del hospedero.

El término "neumonía de resolución lenta" se refiere a la persistencia de alteraciones radiográficas más allá del tiempo esperado para su mejoría (1,2,3). Este tiempo es motivo de controversia, pero existen aproximaciones, consideradas arbitrarias por algunos. Las primeras definiciones se basaron principalmente en los hallazgos al examen físico. En 1975, Hendin la definió como la persistencia de una consolidación mayor de 21 días (3). En 1991, Kirtland y Winterbauer (4) se basaron en la resolución radiográfica, y la consideraron de resolución lenta si más del 50% de los infiltrados persistían a las dos semanas, o si no desaparecían por completo a las 4 semanas.

Ocasionalmente, el problema se debe a características propias del hospedero. Algunas enfermedades y condiciones de base, presentes en 50 a 80% de los pacientes con neumonía adquirida en la comunidad (2,4,5,6), han sido independientemente asociadas con la resolución lenta de la neumonía (6), entre las cuales cabe destacar la diabetes mellitus, el alcoholismo, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y la edad mayor de 50 años.

Entre los factores bacterianos, es importante considerar el germen responsable de la neumonía. En las causadas por *Streptococcus pneumoniae*, la presencia de bacteremia o compromiso multilobar incrementa no sólo la mortalidad, sino también el tiempo de resolución. Varios estudios han demostrado que en pacientes

con bacteremia, los infiltrados radiológicos persisten luego de 4 semanas en 34%-85% de los casos, mientras que entre quienes no la tienen, ésto ocurre en 14%-73% (6-10). Igualmente, si la neumonía compromete un único lóbulo, 91% han mejorado por completo a las 4 semanas, pero si el compromiso es multilobar, este porcentaje sólo alcanza el 56%. En la neumonía por *Legionella* spp., la velocidad de resolución es muy variable y su curso puede ser prolongado, con recurrencias o recaídas frecuentes. Algunos autores han informado la persistencia de cambios radiológicos después de un mes hasta en 88% de los casos, y hasta 24 semanas en 10% (10). Los casos de neumonía por *Mycoplasma pneumoniae* suelen tener un curso leve-moderado y ser de rápida resolución, con o sin tratamiento específico, lo que hace infrecuentes las evoluciones lentas. Generalmente su cura radiológica tarda menos de 8 semanas en 63% a 98% de los casos (11,12). Las respuestas lentas con esta bacteria obligan a descartar problemas especiales, como la anemia de células falciformes, asplenia o alteraciones severas en las función del sistema inmune del hospedero (13).

Es importante además, considerar la posibilidad de que el germen sea resistente, o que el antimicrobiano utilizado no esté llegando apropiadamente al sitio de la infección. Una causa relativamente frecuente de la mala respuesta a los antibióticos es la presencia de colecciones que pueden requerir drenaje quirúrgico como abscesos, empiema pleural y sinusitis purulenta, o de microorganismos intrínsecamente resistentes como micobacterias, virus, hongos y protozoos.

Entre las causas no infecciosas de neumonía con resolución lenta deben considerarse el embolismo pulmonar, falla cardiaca congestiva, atelectasias, neoplasias que cursan con neumonías obstructivas, y ocasionalmente otras neoplasias que por sí solas pueden causar infiltrados de ocupación alveolar, incluso con broncograma aéreo, como sucede con el carcinoma bronquioloalveolar y algunos linfomas (14). También es necesario pensar en la alveolitis alérgica extrínseca (neumonía por

hipersensibilidad), entidad caracterizada por una reacción mediada por células, en respuesta a una variedad de elementos orgánicos o químicos inorgánicos. Cuando se presenta en forma aguda, puede confundirse con una neumonía de origen infeccioso adquirida en la comunidad.

Aunque este no es el caso, se debe tener en cuenta además, la posibilidad de infiltrados pulmonares causados por drogas, entre las cuales cabe destacar el metotrexate, nitrofurantoina, sales de oro, sulfasalazina, y otras. Esta eventualidad puede ser de difícil diagnóstico si no se considera detenidamente.

Otros diagnósticos que deben contemplarse en pacientes como la actual, son la fibrosis pulmonar idiopática, la neumonía eosinofílica crónica (la cual es sugerida por el incremento de eosinófilos en el líquido del lavado broncoalveolar), las vasculitis, la granulomatosis de Wegener, el síndrome de Churg-Strauss, los síndromes de hemorragia alveolar y la proteinosis alveolar (14). Sin embargo, la ausencia de asma, de compromiso sistémico y de hemoptisis, y el patrón radiológico periférico y localizado, hacen poco probable la mayoría de estas consideraciones en el caso que nos ocupa.

La evolución clínica observada sí es muy sugestiva de una bronquiolitis obliterante con neumonía organizada. Es conveniente sospechar esta entidad siempre que el paciente haya recibido varios cursos de antibióticos sin mejoría de los infiltrados, y cuando éstos son migratorios. Esta enfermedad, también llamada neumonitis organizada criptogénica, se presenta tanto en hombres como en mujeres entre los 20 y los 70 años, no tiene relación alguna con el hábito de fumar, y se caracteriza por la aparición de infiltrados alveolares focales, tos (típicamente poco productiva), disnea, síntomas constitucionales como fiebre, pérdida de peso, adinamia, y un curso subagudo que puede mejorar mucho a una neumonía.

Los síntomas duran de 2 semanas a 6 meses y pueden ser precedidos por una infección del tracto respiratorio semejantes a una influenza en

el 40 a 60% de los casos, usualmente 1 a 3 meses antes del inicio de los síntomas (14,20).

El examen físico revela la aparición de crépitos en el 70% de los pacientes, y en algunas ocasiones sibilancias, especialmente cuando está asociado a tabaquismo. La velocidad de eritrosedimentación elevada y leucocitosis están presentes en 80% y 30 % de los casos respectivamente (17,18). Las pruebas de función pulmonar evidencian reducción en los volúmenes pulmonares, en la difusión de monóxido de carbono, y aumento en la diferencia alveolo-arterial de oxígeno. La espirometría característica es de enfermedad restrictiva, aunque en pacientes fumadores puede asociarse a un patrón obstructivo. Los infiltrados radiológicos pueden ser únicos o múltiples y de ocupación alveolar, semejando a una neumonía bacteriana, y pueden presentarse como migratorios, o aparecer y desaparecer espontáneamente o después del uso de antibióticos. No es usual la presencia de derrame pleural, cavitación o linfadenopatías regionales (16,20).

El diagnóstico se pudo corroborar a través del lavado broncoalveolar y el estudio anatomopatológico de las biopsias transbronquiales.

Diagnóstico anatomopatológico

El recuento diferencial del lavado broncoalveolar mostró macrófagos 5%, linfocitos 2%, neutrófilos 90%, eosinófilos 2%, células del epitelio bronquial 1% y células escamosas 0%. El gram evidenció escasos cocos gram positivos y los estudios para hongos, tuberculosis, nocardia, histoplasma y *P. carinii* fueron negativos. Las biopsias transbronquiales tomadas durante la fibrobroncoscopia, aunque inusualmente diagnósticas de bronquiolitis obliterante con neumonía organizada, evidenciaron los cambios característicos de dicha entidad (figuras 3 y 4). Se inició tratamiento con prednisona 1mg/Kg, y después de varias semanas, la paciente comenzó a mejorar. La disnea y la tos disminuyeron lentamente, la radiografía de torax prácticamente se normalizó (figura 5), y la espirometría (curva flujo volumen) de control, cuatro meses después, mostró una CVF de 1,69 lts (55% del volumen predicho), VEF1 de 1,49 lts (58% del predicho), y relación



VEF1/CVF normal, valores que revelan una mejoría aproximada del 50% con respecto a los valores iniciales.

La patogénesis de la bronquiolitis obliterante con neumonía organizada es desconocida, pero puede representar una respuesta estereotipada del huésped a un daño en la vía aérea. Puede complicar infecciones pulmonares específicas (como las producidas por *Legionella* spp., *Mycoplasma* sp, virus, etc), drogas y desórdenes inmunes como los observados en enfermedades colágeno vasculares. Cuando no se identifica una causa, se utiliza el término de bronquiolitis obliterante con neumonía organizada o neumonía organizada criptogénica.

El hallazgo histológico más importante es la presencia de una masa polipode de tejido de granulación que llena y obstruye los conductos alveolares y los bronquiólos respiratorios. Estas lesiones polipoides están compuestas por células inflamatorias, detritos, fibrina y tejido conectivo fibroso. El diagnóstico usualmente se logra por biopsia abierta o por toracoscopia y algunas veces por biopsias transbronquiales. El diagnóstico diferencial se debe hacer con neumonitis de hipersensibilidad, neumonía intersticial descaimativa, neumonía eosinofílica crónica e infecciones pulmonares.

El tratamiento se efectúa con corticosteroides. Usualmente se comienza con prednisona 1mg/kg/día, la que se asocia a mejoría clínica, usualmente en las primeras semanas, y radiológica desde el primer mes de tratamiento (15,16,18). Una vez la remisión es alcanzada, puede reducirse la dosis a 40 mg/día por 2-3 meses, y posteriormente se debe descender a 20-30 mg interdiarios en el curso de 4 a 6 meses. Por el riesgo de recaídas los tratamientos se mantienen durante 12 a 18 meses, teniendo en cuenta que pueden presentarse recaídas, y que en 3-10% de los casos puede ocurrir fibrosis pulmonar residual (15,20). La muerte ocurre en 5% (19).

Palabras clave: Bronquiolitis obliterante con neumonía organizada, neumonía de resolución lenta.

FIGURA 3

Tejido de granulación intraalveolar (pseudopolipo) que define la neumonía en organización

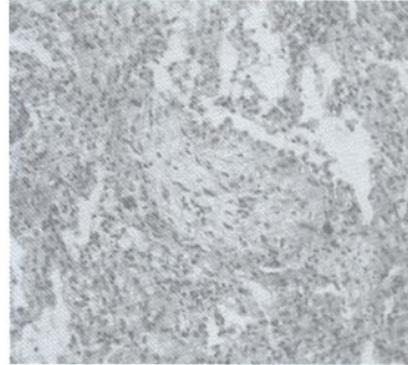


FIGURA 4

Tejido fibroblástico e inflamatorio en alveolos y conductos alveolares

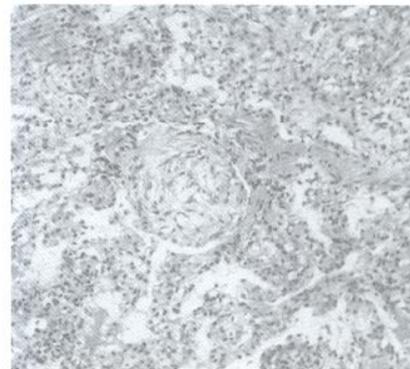
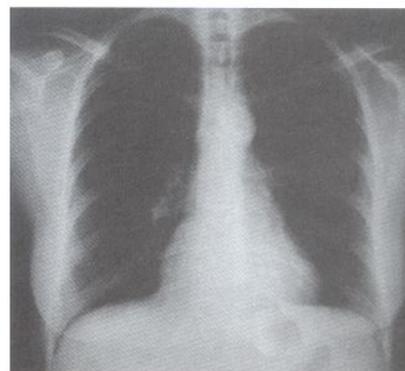


FIGURA 5

Radiografía de torax normal, 12 semanas después del tratamiento



Referencias

1. **Corley DE, Winterbauer RH.** Infectious diseases that result in slowly resolving and chronic pneumonia. *Semin Respir Infect.* 1993; 8: 3-13.
2. **Fein AM, Feinsilver SH.** The approach to non-resolving pneumonia in the elderly. *Semin Respir Infect.* 1993; 8: 59-72.
3. **Feinsilver SH, Fein AM, Teitcher J.** A practical approach to non-resolving pneumonia. *Semin Respir Infect.* 1992; 7: 289-293.
4. **Kirfland SH, Winterbaver RH.** Slowly resolving, chronic and recurrent pneumonia. *Clin Chest Med.* 1991; 12: 303-318.
5. **Finkelshtein M, Petukun W, Freedman M, et al.** Pneumococcal bacteremia in adults: Age-dependent differences in presentation and outcome. *J Am Geriatr Soc.* 1983;31: 19-37.
6. **Jay SJ, Jonanson WG, Perce AK.** The radiographic resolution of *Streptococcus pneumoniae* pneumonia. *N Engl J Med.* 1975; 293: 778-780.
7. **Van Metre TE.** Pneumococcal pneumonia treated with antibiotics. The prognostic significance of certain clinical findings. *N Engl J Med.* 1954; 251: 1048-1052.
8. **Israel HL, Weisi W.** Delayed resolution of pneumonia. *Med Clin North Am.* 1956; 40: 1291-1303.
9. **Kauppinen MT, Lable S.** Roentgenographic findings of pneumonia caused by *Chlamydia pneumoniae*. *Arch Intern Med.* 1996; 156: 1851-1856.
10. **Macfalane JT, Miller AC.** Comparative radiographic features of community-acquired legionnaires disease, pneumococcal pneumonia, *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia. *Thorax* 1994; 39: 28-33.
11. **Cameron DC, Borthwick RN.** The radiographic patterns of acute *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia. *Clin Radiol.* 1997; 28: 173-180.
12. **Stenstrom R, Jansson E.** *Mycoplasma pneumoniae* pneumonias. *Actua Radiol Diag.* 1972; 12: 833-841.
13. **Shujman ST, Bartlett J.** The unusual severity of *Mycoplasma pneumoniae* in children with sickle cell disease. *N Engl J Med.* 1972; 287: 164-167.
14. **Kur T, Lynch JP.** Non resolving or slowly resolving pneumonia. *Clin Chest Med.* 1999; 20: 623-645.
15. **Fauci AS, Haynes BF.** Wegener's granulomatosis: Prospective clinical and therapeutic experience with 85 patients for 21 years. *Ann Intern Med.* 1983; 98: 76-85.
16. **Barter T, Inwin SR.** Idiopathic bronchiolitis obliterans organizing pneumonia with peripheral infiltrates on chest roentgenogram. *Arch Intern Med.* 1989; 149: 273-279.
17. **Cordier JF, Loire R.** Cryptogenic organizing pneumonia. *Clin Chest Med.* 1993; 14: 677-692.
18. **Cordier JF, Loire R.** Idiopathic bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. Definition of characteristic clinical profiles in a series of 16 patients. *Chest* 1989; 96: 999-1004.
19. **Izumi T, editor.** Proceedings of the International Congress on Bronchiolitis Obliterans Organizing Pneumonia. *Chest* 1992; 102(Suppl): 1S-50S.
20. **Epler GR.** Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. *Arch Intern Med.* 2001; 161: 158-164.