

Neumonías de lenta resolución

J. L. Rodríguez Hermosa, M. Calle Rubio y J. L. Álvarez-Sala

Servicio de Neumología. Hospital Clínico San Carlos. Universidad Complutense. Madrid.

El retraso en la resolución de una neumonía es un problema relativamente habitual en la práctica clínica. Con frecuencia, este retraso hace dudar al médico sobre el acierto de su diagnóstico o sobre la adecuación del tratamiento que ha instaurado. En realidad, la prevalencia de los infiltrados neumónicos no resueltos oscila entre un 10% y un 25% de todas las neumonías adquiridas en la comunidad y alcanza hasta un 30% en las de origen nosocomial¹. Además, estos infiltrados son responsables de un 15% de las consultas que se realizan al neumólogo, sin mencionar que contribuyen a aumentar, de forma sustancial, la morbilidad atribuible a las infecciones respiratorias².

Una neumonía se considera como de lenta resolución o no resuelta cuando la desaparición del infiltrado radiológico o la recuperación de los síntomas clínicos se prolonga, a pesar de haber llevado a cabo un tratamiento antibiótico adecuado durante más tiempo del esperado³. Esta demora puede deberse a causas muy diversas, entre las que destacan la existencia de enfermedades o de trastornos que alteran la respuesta inmunitaria o la presencia de resistencias bacterianas a la antibioticoterapia empleada o, incluso, de microorganismos no habituales como responsables del proceso neumónico. Finalmente, también es posible que el diagnóstico efectuado no haya sido el correcto y que en realidad se trate de una enfermedad que simula una neumonía sin serlo.

En la actualidad sigue sin ser fácil establecer cuál es la duración normal de una neumonía y, por tanto, tampoco lo es fijar el tiempo máximo en el que deben desaparecer sus síntomas y los hallazgos radiológicos. No obstante, convencionalmente se estima que una neumonía de lenta resolución es aquella en la que el infiltrado alveolar, acompañado o no de fiebre, expectoración, dolor torácico o dificultad respiratoria, se prolonga durante más de 4 semanas desde el comienzo del tratamiento antibiótico. Y esto es así porque en la mayoría de los enfermos los síntomas mejoran de unos 2 a 5 días después de iniciarse la antibioticoterapia. Por el contrario, conviene saber que las imágenes radiológicas persisten durante más tiempo. Incluso pueden empeorar ligeramente al comienzo, aunque el curso clínico de la enfermedad sea favorable. Por este motivo, la radiografía de tórax sólo debe repetirse de forma precoz cuando se aprecie un deterioro clínico evidente o se sospeche

la aparición de alguna complicación, como puede ser un derrame pleural o un empiema.

Entonces, ¿cuánto tiempo hay que esperar antes de pensar que la evolución de una neumonía no es la adecuada y, en consecuencia, antes de poner en marcha otras exploraciones diagnósticas? Varios trabajos recientes pueden orientar a este respecto. Así, por ejemplo, Mittl et al⁴ estudiaron el tiempo de resolución en 81 enfermos con una neumonía tratados ambulatoriamente. El 51% se recuperó antes de transcurridas dos semanas, el 67% antes de 4 semanas y en el 77% la curación se completó antes de 6 semanas. Además, también pudo observarse que la recuperación fue más rápida en los no fumadores que en los fumadores y, asimismo, cuando no existía derrame ni alteración pleural alguna.

Siempre se ha considerado que el retraso en la curación de una neumonía se asocia más con eventuales defectos inmunitarios del enfermo que con la virulencia del agente causal. En este sentido es útil recordar que ciertas enfermedades crónicas (diabetes mellitus, insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia renal crónica, inmunodeficiencias, alcoholismo, etc.), la edad avanzada y el mal drenaje bronquial entorpecen el curso evolutivo de cualquier neumonía. Del mismo modo, la hipertermia persistente (más de 6 días desde el comienzo del tratamiento antibiótico) y la afectación multilobar también retrasan la resolución del proceso neumónico^{5,6}. En general, la curación es más lenta en los pacientes ingresados que en los ambulatorios, probablemente como expresión de que en los primeros la gravedad de la enfermedad es mayor, coexisten otros trastornos o están presentes otros gérmenes más agresivos (*Staphylococcus aureus* o bacterias gramnegativas) (tabla 1).

Las circunstancias que afectan a la respuesta inmunológica o a los mecanismos de defensa inmune retardan la curación de cualquier neumonía. Al respecto conviene recordar al síndrome de inmunodeficiencia

TABLA 1

Factores de riesgo relacionados con un retraso en la resolución radiológica de una neumonía

Tabaquismo
Edad superior a los 50 años
Afectación multilobar
Fiebre o leucocitosis persistente
Alcoholismo crónico
Diabetes mellitus
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
Insuficiencia renal crónica
Insuficiencia cardíaca congestiva

Modificada de Johnson⁵ y de Cassiere et al⁶.

Correspondencia: J. L. Álvarez-Sala.
C./ Príncipe de Vergara, 7.
28001 Madrid
Correo electrónico: jlasw@separ.es

Aceptado para su publicación el 10 de mayo de 2004.

ciencia adquirida (sida), a los trastornos que se asocian con defectos en la inmunidad humoral o a los tratamientos crónicos con corticosteroides o inmunosupresores. El retraso en la resolución de la enfermedad que se observa, con frecuencia, en las personas de edad avanzada suele deberse a dos causas fundamentales. Por un lado al deterioro del sistema inmune que normalmente aparece con la edad y, por otro, a la presencia, como agentes etiológicos, de bacterias gramnegativas. En efecto, hasta un 20% de los infiltrados neumónicos que aparecen en los ancianos se deben a estas bacterias, cuya virulencia es mayor y que llevan, además, a que la recuperación de la neumonía se prolongue en el tiempo^{3,7}. El agente causal de la neumonía también influye decisivamente en el curso de la enfermedad⁸. *Streptococcus pneumoniae* es responsable, aproximadamente, de un 50% de las neumonías adquiridas en la comunidad⁹. En este caso la recuperación, incluyendo la radiológica, suele producirse en un mes, aunque algunas imágenes radiográficas pueden persistir hasta tres meses. No suelen quedar lesiones residuales. Sin embargo, si la neumonía se acompaña de bacteriemias el tiempo de curación puede prolongarse y llegar hasta los dos o incluso hasta los 5 meses. En tal caso, quedan lesiones cicatriciales hasta en un 25% de los enfermos^{8,10}. En un estudio reciente¹¹, realizado en pacientes hospitalizados, sólo en el 59% de las neumonías neumocócicas la recuperación fue completa a las 8 semanas de comenzar el tratamiento antibiótico.

La neumonía por *Legionella* suele evolucionar muy lentamente, mucho más que las neumonías originadas por otros microorganismos y la resolución puede demorarse incluso hasta 6 meses. Además, en el 25% de los enfermos se observa una fibrosis radiológica residual^{10,12}. La neumonía por *Mycoplasma pneumoniae* suele producir infiltrados alveolo-intersticiales y la afectación habitualmente es multilobar. Los síntomas son leves o poco llamativos, la recuperación es rápida y las secuelas radiográficas son poco frecuentes. La curación se produce antes de las 4 semanas en el 40% de los pacientes y antes de las 8 en más del 90% de los casos¹⁰. Algo similar ocurre con las neumonías debidas a *Chlamydia pneumoniae*, que normalmente se resuelven con rapidez, incluso en menos tiempo que las neumocócicas. Sólo en el 10% de las ocasiones las manifestaciones clínicas persisten más de 8 semanas^{13,14}. La neumonía por *Haemophilus influenzae* suele observarse en los enfermos inmunocomprometidos, en los ancianos y, sobre todo, en los pacientes afectos de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Su resolución es tórpida y bastante lenta. Del mismo modo, las neumonías debidas a bacterias gramnegativas también inciden en las personas mayores, en los pacientes con EPOC y en los enfermos hospitalizados o con procesos crónicos subyacentes. La curación tarda tiempo en producirse, desde luego mucho más de lo habitual en la mayoría de las neumonías adquiridas en la comunidad. Lo mismo ocurre con la neumonía ocasionada por *Staphylococcus aureus* que,

además, en muchas ocasiones se cavita y cursa con necrosis pulmonar, por lo que las lesiones residuales son casi la norma. Las neumonías asociadas a la ventilación mecánica o que aparecen en los enfermos ingresados en las unidades de cuidados intensivos también suelen ser de lenta resolución, como reflejo del deterioro y mal estado general de estos enfermos y de la comorbilidad habitualmente presente en estos casos.

Pero una vez señalado todo esto ¿cómo debe proceder cuando en una neumonía no se aprecian signos de curación pese al tratamiento antibiótico instaurado, su evolución es lenta o su curación se retrasa demasiado tiempo? En primer lugar, conviene considerar la posibilidad de un diagnóstico inicial equivocado y, por tanto, en la existencia de una enfermedad no neumónica. El diagnóstico diferencial de los infiltrados alveolo-intersticiales localizados o múltiples es largo e incluye, por ejemplo, a la bronquiolitis obliterante con neumonía organizada, a las neumopatías por hipersensibilidad, al carcinoma de células alveolares, a algunos procesos inflamatorios crónicos (sarcoidosis, granulomatosis y vasculitis pulmonares, alveolitis criptogénica, proteinosis alveolar, eosinofilia pulmonares, etc.), al edema agudo de pulmón, a las neumopatías inducidas por fármacos, al tromboembolismo pulmonar, etc. Muchos medicamentos distintos pueden provocar imágenes pulmonares que simulan una neumonía. Para descartar esta posibilidad es necesario interrogar detenidamente al enfermo sobre todos los fármacos que utiliza o que ha usado en el pasado. Los más dañinos para el pulmón son la bleomicina, el metotrexate, la nitrofurantoína y la mitomicina, que producen alteraciones alveolo-intersticiales difusas a veces difíciles de distinguir de una infiltración neumónica. El tromboembolismo pulmonar se acompaña de infiltrados pulmonares en un 30% de los casos y de un derrame pleural en un 20% de las ocasiones (tabla 2). Alguna vez la imagen radiológica se debe simplemente a lesiones residuales o cicatriciales¹⁵.

En segundo lugar, una circunstancia que se observa muy habitualmente es que la neumonía esté ocultando o sea una complicación de alguna alteración bronquial subyacente. Entre ellas debe recordarse, sobre todo en los individuos fumadores o con una EPOC, al carcinoma broncogénico. También, en especial en los niños, a la broncoaspiración de cuerpos extraños. Ambas situaciones pueden llevar con facilidad a la aparición de una neumonía obstructiva. El cáncer de pulmón y los tumores endobronquiales producen con gran frecuencia infecciones y abscesos pulmonares y procesos infiltrativos neumónicos por obstrucción bronquial. En efecto, entre un 10% y un 15% de las neumonías que no se resuelven se asocian con un carcinoma broncogénico¹⁶.

En tercer lugar, cuando una neumonía no responde al tratamiento antibiótico debe ponerse en marcha la investigación microbiológica adecuada, que en muchas ocasiones sirve al mismo tiempo para completar el diagnóstico diferencial o para identificar la presencia de alguna de las enfermedades antes

TABLA 2
Diagnóstico diferencial de una neumonía de lenta resolución

Neoplasias y tumores

Carcinoma broncogénico
Tumor carcinoide
Linfoma pulmonar
Metástasis pulmonares

Enfermedades pulmonares intersticiales o de naturaleza inmunológica

Vasulitis pulmonares (granulomatosis de Wegener y otras)
Aspergilosis broncopulmonar alérgica
Bronquiolitis obliterante con neumonía organizada
Neumonía eosinófila
Neumonía intersticial aguda
Proteinosis alveolar
Sarcoidosis
Granulomatosis broncocéntrica
Neumonía lipoidea

Neumopatías por fármacos y otras sustancias

Mitomicina
Interleucina 2
Vinblastina
Bleomicina
Ciclofosfamida
Metotrexate
Paclitaxel
Docetaxel

Miscelánea

Insuficiencia cardíaca
Tromboembolismo pulmonar
Síndromes hemorrágicos alveolares

referidas. En cada caso han de tomarse las muestras respiratorias que sean convenientes, tanto por métodos convencionales (secreciones respiratorias, sangre, líquido pleural, etc.) como, cuando sea necesario, por procedimientos más invasores (secreciones endobronquiales, fluido broncoalveolar, muestras obtenidas con catéteres ocluidos telescopados o con punciones transtorácicas, etc.). Asimismo deben realizarse nuevos estudios radiológicos¹.

En la actualidad aún se discute cuál es el momento más oportuno en la evolución de una neumonía para efectuar nuevas exploraciones radiológicas o para indicar la realización de técnicas diagnósticas más agresivas. Como ya se ha señalado, el curso y el tiempo de resolución de la enfermedad es muy variable y depende no sólo de factores propios de cada enfermo, sino también de las características específicas del agente causal responsable de la infección. Salvo que se produzca un deterioro clínico evidente o se sospeche la existencia o la coexistencia de una enfermedad no neumónica, en la mayoría de los trabajos se recomienda no poner en marcha nuevas exploraciones antes de 10 ó 15 días del inicio de la antibiótico-terapia. Se estima que sólo entonces, y no antes, puede apreciarse en ellas algún signo de recuperación del proceso¹⁷. Otros autores, por el contrario, aconsejan esperar más, 4 ó 6 semanas², mientras que otros sugieren incluso llegar a las 7 ó 10 semanas¹⁰. Por el contrario, cuando en un enfermo que no tiene factores de riesgo que expliquen el porqué del retraso en la resolución de la neumonía se observa que la enfermedad no mejora y que las imágenes radiológicas persisten es conveniente realizar una to-

mografía computarizada (CT) de tórax y quizá también una broncoscopia.

La CT torácica es fundamental en el diagnóstico del carcinoma broncogénico y de otras neoplasias pulmonares o bronquiales. También en el estudio de la vía aérea, en la identificación de posibles adenopatías o lesiones mediastínicas y como guía para dirigir la toma de muestras pulmonares microbiológicas o histológicas^{17,18}. En cuanto a la broncoscopia parece prudente demorarla algunas semanas tras el inicio del tratamiento antibiótico, a menos que se sospeche una tumoración maligna o se aprecie un deterioro clínico evidente. La broncofibroscopia facilita la visualización del sistema traqueobronquial (tumores, cuerpos extraños, lesiones endobronquiales) y, en su caso, la toma de muestras (por cepillado o por broncoaspiración) o de biopsias. Además, permite obtener muestras microbiológicas (secreciones respiratorias, fluido broncoalveolar), incluso no contaminadas por la flora orofaríngea (con catéteres telescopados), siempre útiles en el diagnóstico etiológico de la neumonía y, por tanto, en la orientación del tratamiento antibiótico¹⁹. La broncoscopia sirve incluso cuando no es positiva, ya que su valor predictivo negativo para un cáncer de pulmón en un enfermo con una neumonía de lenta resolución es muy alto. En el momento actual, aproximadamente un 10% de todas las broncoscopias diagnósticas que se realizan en un servicio de Neumología encuentra su indicación en el diagnóstico diferencial de una neumonía no resuelta. En algunas ocasiones las técnicas radiológicas o endoscópicas no son suficientes y se hace necesario recurrir, para alcanzar un diagnóstico, a la videotoracoscopia o a la biopsia pulmonar abierta.

En cuarto lugar, ante una neumonía que tarda en resolverse y que no responde al tratamiento indicado conviene reevaluar el antibiótico elegido, su régimen posológico y el cumplimiento terapéutico. En estos casos, además, la antibioticoterapia empírica debe cubrir, de acuerdo con los datos epidemiológicos locales, los gérmenes resistentes. Asimismo, al prescribirla debe considerarse la posible existencia de microorganismos poco habituales, como micobacterias, *Pneumocystis carinii* (en los enfermos inmunodeprimidos), *Nocardia*, *Actinomyces*, *Blastomyces*, *Histoplasma*, *Coccidioides*, *Cryptococcus*, *Aspergillus* (en especial en la EPOC tratada durante tiempo con corticosteroides)²⁰. La sospecha debe ser aún mayor en los pacientes inmunocomprometidos o cuando en la radiografía de tórax se evidencian lesiones cavitadas, infiltrados difusos, nódulos múltiples, masas o engrosamientos pleurales inexplicados. En ningún caso debe olvidarse la posible presencia de agentes patógenos resistentes a los antibióticos habitualmente eficaces (*Streptococcus pneumoniae* resistente a penicilina, *Haemophilus influenzae* o bacterias gramnegativas multirresistentes, *Staphylococcus aureus* meticilin resistente, etc.).

En resumen, las neumonías de lenta resolución plantean un problema clínico complejo, que pone a prueba los conocimientos y el buen juicio del médico. Sólo la adecuada valoración de la historia clínica del

enfermo, la consideración de los datos epidemiológicos del entorno y la correcta indicación de las pruebas diagnósticas disponibles permitirán resolver dicho problema, y de esta forma establecer el tratamiento más adecuado a cada caso.

BIBLIOGRAFÍA

1. Menéndez R, Perpiñá M, Torres A. Evaluation of nonresolving and progressive pneumonia. *Semin Respir Infect* 2003;18:103-11.
2. Fein AM, Feinsilver SH, Niederman MS, Fiel S, Pai PB. When the pneumonia doesn't get better. *Clin Chest Med* 1987;8:529-41.
3. Fein AM, Feinsilver SH. The approach to nonresolving pneumonia in the elderly. *Semin Respir Infect* 1993;8:59-72.
4. Mittl RL Jr, Schwab RJ, Duchin JS, Goin JE, Albeida SM, Miller WT. Radiographic resolution of community-acquired pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:630-5.
5. Johnson JL. Slowly resolving and nonresolving pneumonia. Questions to ask when response is delayed. *Postgrad Med* 2000;108:115-22.
6. Cassiere H, Rodrigues JC, Fein AM. Delayed resolution of pneumonia. When is slow healing too slow? *Postgrad Med* 1996;99:151-8.
7. Rodríguez Hermosa JL, Calle M, Álvarez-Sala JL. Diferencias en las manifestaciones clínicas y complicaciones de las infecciones respiratorias en el anciano. *Rev Esp Geriatr Gerontol* 2000;35(Supl 5):21-7.
8. Kyprianou A, Hall CS, Shah R, Fein AM. The challenge of nonresolving pneumonia. Knowing the norms of radiographic resolution is key. *Postgrad Med* 2003;113:79-92.
9. Ruiz M, Ewig S, Marcos MA, Martínez JA, Arancibia F, Mensa J, et al. Etiology of community-acquired pneumonia: impact of age, comorbidity, and severity. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:397-405.
10. Bartlett JG, Mundy LM. Community-acquired pneumonia. *N Engl J Med* 1995;333:1618-24.
11. Macfarlane JT, Miller AC, Roderick-Smith WH, Morris AH, Rose DH. Comparative radiographic features of community acquired Legionnaire's disease, pneumococcal pneumonia, *Mycoplasma pneumoniae*, and psittacosis. *Thorax* 1984;39:28-33.
12. Coletta FS, Fein AM. Radiological manifestations of Legionella/Legionella-like organisms. *Semin Respir Infect* 1998;13:109-15.
13. Kuru T, Lynch JP. Nonresolving or slowly resolving pneumonia. *Clin Chest Med* 1999;20:623-51.
14. Kauppinen MT, Saikku P. Pneumonia due to *Chlamydia pneumoniae*: prevalence, clinical features, diagnosis, and treatment. *Clin Infect Dis* 1995;21(Suppl 3):S244-52.
15. Rome L, Murali G, Lippmann M. Nonresolving pneumonia and mimics of pneumonia. *Med Clin North Am* 2001;85:1511-30.
16. Feinsilver SH, Fein AM, Niederman MS, Schultz DE, Faegenburg DH. Utility of fiberoptic bronchoscopy in nonresolving pneumonia. *Chest* 1990;98:1314-5.
17. Polverosi R, Zanellato E, Zanlungo P. Slow-resolution pneumonia: radiologic and tomodensitometric features. *Radiol Med* 1997;93:520-6.
18. Franquet Y. Imaging of pneumonia: trends and algorithms. *Eur Respir J* 2001;18:196-208.
19. Niederman MS. Bronchoscopy in nonresolving nosocomial pneumonia. *Chest* 2000;117(Suppl 2):212S-8S.
20. Rodrigues J, Niederman MS, Fein AM, Pai PB. Nonresolving pneumonia in steroid-treated patients with obstructive lung disease. *Am J Med* 1992;93:29-34.