

revista colombiana de neumología

ISSN - 0121 - 5426

TARIFA POSTAL REDUCIDA No.962

VOLUMEN 18 N°1, MARZO DE 2006

EDITORIAL	9
ARTÍCULOS ORIGINALES	
• Factores asociados a enfermedad pulmonar obstructiva crónica en pacientes sin exposición a tabaquismo activo ni humo de leña en el Hospital Militar Central Bogotá, Colombia <i>Benavides L.H.M.; Hincapié D. G. A.</i>	10
• Quistes broncogénicos en los adultos <i>Lucena O. J. R.</i>	20
• Tolerancia al ejercicio y calidad de vida en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica en un programa de rehabilitación pulmonar de cuatro semanas <i>Paz C. J. J.; Vásquez A. I.; Villamizar G. F. L.</i>	28
SERIE DE CASOS	
• Strongiloidiasis pulmonar en inmunosupresión por esteroides sistémicos Presentación de un caso <i>Rada E.R. ; Yama M. E.</i>	34
CASO RADIOLÓGICO	
• Infiltrados de ocupación alveolar, eosinofilia en sangre periférica y en lavado broncoalveolar <i>Hincapié D.G.A.; Yama M. E.; MD**; Guevara J.</i>	39
REVISIÓN DE TEMA	
• Hipertensión pulmonar Parte I de III <i>Pernett A.F. B.</i>	45
• Neumonía de lenta resolución <i>Bastidas G. A. R.; Rada E.R.A.</i>	50



publicación oficial de la asociación colombiana
de neumología y cirugía de tórax

revista colombiana de

neumología

VOLUMEN 18 N° 1, MARZO DE 2006

Cra 16A N° 80 - 74 Oficina 404 Bogotá, D.C. - Colombia
Telefax: (571) 623 18 68 - 623 18 03 E-mail: neumocito70@etb.net.co
www.neumocito.org.co E-mail Editor: gohincapie@cable.net.co
Incluida en el Índice Medicus Latinoamericano y su base de datos LILACS.

Incluida en SIBRA y el programa SCIELO

Regida por las normas del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas

**ASOCIACIÓN COLOMBIANA DE NEUMOLOGÍA Y CIRUGÍA DE TÓRAX
JUNTA DIRECTIVA NACIONAL 2006 - 2008**

PRESIDENTE
Horacio Giraldo Estrada

SECRETARIO
Carlos Matiz

VOCALES

Alvaro Morales
Carlos Saldarriaga
Ledys Blanquicett
Carlos Salgado
Luis Ernesto Téllez

VICEPRESIDENTE
Gustavo Hincapié

TESORERO
Jairo Roa
FISCAL
Natalia Londoño

EDITOR
Gustavo Adolfo Hincapie Díaz

EDITORES ASOCIADOS
Robin Alonso Rada Escobar

COMITÉ EDITORIAL

Frank Boris Pennett
Ricardo Durán
Ricardo Aristizábal
María Claudia Guzmán
Jorge Carrillo
Iván Solarte
Paulina Ojeda

María Angélica Bazurto
Mauricio Durán
Julio Forero
Francisco Cuervo
Carlos Awad
Pedro Chaparro

IMPRESIÓN
SERVÍOFFSET

**COMITÉ CIENTÍFICO
CONSULTOR**

Gustavo Aristizábal D. Fernando Londoño P.
Juvenal Baena P. Darío Maldonado G.
José Gabriel Bustillo Paulina Ojeda L.
Andrés Caballero A. Pedro M. Pacheco A.
Hugo Caballero D. Gilberto Rueda P.
Fidel Camacho D. Carlos Salgado T.
Agustín Castillo B. Carlos Torres D.
Gustavo Fernández F. Humberto Varón A.
Gustavo Gómez H.
Pablo Latorre T.

**COORDINACIÓN EDITORIAL,
COMERCIAL Y DE PRODUCCIÓN**

Cila María Russi
Tel.: 6-139560
E-mail: cilarussi@cable.net.co



Diagramación:
Sonia Ayde Alfonso
Fernando Gavilán

Los contenidos emitidos son responsabilidad de los autores:
No comprometen el criterio del Comité Editorial o el de la So-
ciedad Colombiana de Neumología y Cirugía del Tórax.

TARIFA POSTAL REDUCIDA N° 962
de la Administración Postal Nacional

neumología

VOLUMEN 18 N° 1, MARZO DE 2006

CONTENIDO

EDITORIAL	9
ARTÍCULOS ORIGINALES	
• Factores asociados a enfermedad pulmonar obstructiva crónica en pacientes sin exposición a tabaquismo activo ni humo de leña en el Hospital Militar Central Bogotá, Colombia	10
<i>Benavides L.H.M.; Hincapié D. G. A.</i>	
• Quistes broncogénicos en los adultos	20
<i>Lucena O. J. R.</i>	
• Tolerancia al ejercicio y calidad de vida en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica en un programa de rehabilitación pulmonar de cuatro semanas	28
<i>Paz C. J. J.; Vásquez A. I.; Villamizar G. F. L.</i>	
SERIE DE CASOS	
• Strongiloidiasis pulmonar en inmunosupresión por esteroides sistémicos Presentación de un caso	34
<i>Rada E.R. ; Yama M. E.</i>	
CASO RADIOLÓGICO	
• Infiltrados de ocupación alveolar, eosinofilia en sangre periférica y en lavado broncoalveolar	39
<i>Hincapié D.G.A.; Yama M. E.; MD**; Guevara J.</i>	
REVISIÓN DE TEMA	
• Hipertensión pulmonar Parte I de III	45
<i>Pernett A.F. B.</i>	
• Neumonía de lenta resolución	50
<i>Bastidas G. A. R.; Rada E.R.A.</i>	

neumología

VOLUMEN 18 N° 1, MARZO DE 2006

CONTENTS

EDITORIAL	9
ORIGINAL ARTICLES	
• Related factors to chronic obstructive pulmonary disease in patients without active nicotine or firewood smoke exposure, in the Central Military Hospital (Hospital Militar Central) Bogotá, Colombia	10
<i>Benavides L.H.M.; Hincapié D. G. A.</i>	
• Bronchogenic cysts in adults	20
<i>Lucena O. J. R.</i>	
• Exercise tolerance and quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease in a pulmonary 4-weeks rehabilitation program	28
<i>Paz C. J. J.; Vásquez A. I.; Villamizar G. F. L.</i>	
CASES SERIES	
• Pulmonary Strongyloidiasis in immunosuppression by systemic steroids Case presentation	34
<i>Rada E.R. ; Yama M. E.</i>	
RADIOLOGIC CASE	
• Alveolar occupation infiltrations, eosinophilia in peripheral blood and bronchoalveolar lavage	39
<i>Hincapié D.G.A.; Yama M. E.; MD**; Guevara J.</i>	
REVIEW ARTICLE	
• Pulmonary Hypertension Part I from III	45
<i>Pernett A.F. B.</i>	
• Slowly resolving pneumonia	50
<i>Bastidas G. A. R.; Rada E.R.A.</i>	

Hay que medir algo más que el VEF₁ en la EPOC?

Para nosotros los neumólogos ha sido difícil la tarea de difundir el conocimiento sobre la importancia de hacerles pruebas de función pulmonar a los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Sin embargo, cuando se logra una mayor aceptación por parte de los médicos a los estudios funcionales para el diagnóstico, nos enfrentamos a la realidad que estas pruebas son insuficientes en el seguimiento y como predictores de pronóstico.

Son muchos los estudios que pretenden buscar indicadores de desenlace en la EPOC, sin embargo, no han sido prácticos y la no aplicación logró que no fueran difundidos y por tanto se han generado varias tendencias para definir severidad en la EPOC.

Definitivamente no es el valor de volumen espiratorio forzado (VEF₁), el que determina el riesgo de exacerbación o de mortalidad, sin embargo, es el que con frecuencia tenemos a mano y tomamos decisiones basados en este número.

En 2004 el doctor Bartolomé Celli propone un sistema de graduación muy superior a la sola medición del VEF₁, como predictor de mortalidad que se ha denominado BODE que son las siglas en inglés de (Body Mass Index, Obstruction, Dyspnea, Exercise Capacity Index) (1). Es un índice sencillo, práctico, pero en principio de poca utilidad si lo que pretendía era solamente predecir mortalidad. Pero con la validación del mismo, y con los reportes posteriores dándole un valor agregado al seguimiento y la evaluación de la respuesta terapéutica, se hace necesario que hagamos de éste un indicador más utilizado por los neumólogos.

Sin que fuera este el objetivo principal, para cuando esta publicación este en poder de los lectores, gracias a los comités del EPOC y función pulmonar de la asociación de neumología y cirugía del tórax (ASONEUMOCITO), un grupo de neumólogos se encargará de entrenarse y posteriormente difundir sus conocimientos sobre el test de marcha o caminata de seis minutos, una nueva herramienta en el laboratorio pulmonar, que permite evaluar la repercusión sistémica de la enfermedad respiratoria y que siendo una prueba

sencilla de realizar, es la variable más complicada de medir en el índice BODE. No ha sido la intención de la asociación, reitero, difundir ni promocionar la realización del índice BODE, pero personalmente propongo a los interesados familiarizarnos con su realización, y aplicarlo como medida de seguimiento en las intervenciones terapéuticas de los pacientes con la EPOC. Esta propuesta surge primero por la sencillez del índice y segundo por los resultados encontrados en el estudio también realizado por Celli (2), en el que se demuestra la modificación del BODE cuando se hace intervención con rehabilitación pulmonar, y que comparado con los pacientes no intervenidos el pronóstico se modificó.

Utilidad similar fue encontrada en el estudio de Kian-Chung Ong, et al (3) donde evaluando la EPOC más como una enfermedad sistémica el BODE fue útil para predecir con más precisión que el VEF₁ la necesidad de hospitalización teniendo más poder como indicador de predicción del desenlace cuando se comparó con la clasificación de severidad del GOLD. Además demostró ser de gran utilidad en la medición del impacto de las exacerbaciones agudas en EPOC (4).

BIBLIOGRAFÍA

- 1- Celli B, Cote C, Marin J, Casanova C, Montes de Oca M, et al. The Body-Mass Index, Airflow Obstruction, Dyspnea, and Exercise Capacity Index in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med* 2004; 350: 1005-12.
- 2- Cote C, Celli B. Pulmonary rehabilitation and the BODE index in COPD. *Eur Respir J*. 2005; 26: 630-636.
- 3- Chung Ong K, Earnest A, Jin Lu S. A Multidimensional Grading System (BODE Index) as Predictor of Hospitalization for COPD. *Chest* 2005;128;3810-3816.
- 4- Cote C, Celli B. Effect of exacerbations of COPD on the multidimensional body mass index (B), airflow obstruction (O), dyspnea (D) and exercise capacity (E), BODE index. *Chest* 2004; 126: 840S

Gustavo Adolfo Hincapié Díaz, MD.

Editor

Tolerancia al ejercicio y calidad de vida en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica en un programa de rehabilitación pulmonar de cuatro semanas

Exercise tolerance and quality of life in patients with Chronic obstructive pulmonary disease in a pulmonary 4-weeks rehabilitation program

Juanita Jimena Paz Carretero, MD*; Ilse Vásquez Aponte, MD* *; Francy Licet Villamizar Gómez, Iq ***

RESUMEN

Aunque es amplia la evidencia acerca de la mejoría de la tolerancia al ejercicio y de la calidad de vida relacionada con la salud tras un programa de rehabilitación pulmonar en pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC), no es claro su efecto en programas de corta duración.

Objetivos: evaluar los efectos de un Programa de Rehabilitación corto, de cuatro semanas de duración, en un grupo de pacientes con EPOC y disnea.

Diseño: estudio con diseño prospectivo antes y después.

Materiales y métodos: en un hospital de cuarto nivel se evaluaron 39 pacientes, muestreo por conveniencia. Se midió la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) con el cuestionario de Saint George y la tolerancia al ejercicio con la caminata de los seis minutos. Una terapeuta experimentada realizó la rehabilitación en el servicio de neumología del Hospital de San José.

Resultados: se encontró una mejoría en la CVRS con disminución del puntaje global neto en -17.84 con IC 95% de -24.17 a -11.49 $p < 0.0001$ y en cada dominio: síntomas -17.92 IC 95% de -25.42 a -10.40, actividades -18.21 IC 95% -24.96 a -11.45, impacto -17.60 IC 95% -44.77 a 10.41. La caminata al ejercicio mostró un cambio neto de 44.07 metros con IC 95% de 30.01 a 58.13 $p < 0.002$. Estratificado por grupos de edad, en menores de 65 años la diferencia fue de 54.63 metros con IC 95% de 29.02 a 80.24 y en el grupo mayores de 65 años de 32.95 metros con IC 95% 22.45 a 43.45.

Conclusiones: un programa de rehabilitación corto, de cuatro semanas de duración ofrece una mejoría importante de la calidad de vida y la tolerancia al ejercicio para pacientes con EPOC disneicos. Es mayor el efecto en la tolerancia al ejercicio en menores de 65 años.

Palabras clave: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC), Rehabilitación pulmonar, Calidad de vida relacionada con la salud (CVRS), Cuestionario de Saint George, Caminata de los seis minutos.

SUMMARY

Although is large the evidence about the improvement to the exercise tolerance and the health-related quality of life after a pulmonary rehabilitation program in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD), it is not clear its effect in short-term programs.

Objectives: To evaluate the effects of a short-term rehabilitation program of four weeks of duration in a group of COPD and dyspnea patients.

Design: Study with prospective design before and after.

Materials and methods: In a 4-level hospital, 39 patients were evaluated, sampling for convenience. The health-related quality of life (CVRS) was measure with a Saint George's questionnaire and the exercise tolerance with the 6-minute hike. An experienced therapist made the rehabilitation in the pneumology service of the San Jose Hospital.

Results: An improvement was found in the CVRS with a decrease in the net global scoring in 17.84 with 95%IC from 24.17 to -11.49 $p < 0.0001$ and in each dominion: symptoms -17.92 95%IC from -25.42 to -10.40, activities -18.21 95%IC -24.96 to -11.45, impact -17.60 95%IC -44.77 to 10.41. Hike to the exercise showed a net change of 44.07 meters with 95%IC from 30.01 to 58.13 $p < 0.002$. Classified by age groups in <65 years old the difference was 54.63 meters 95%IC from 29.02 to 80.24 and in the group of >65 years old of 32.95 meters 95%IC 22.45 to 43.45.

Conclusions: A short-term rehabilitation program, of four weeks of duration offers an important improvement of quality of life and tolerance to exercise for dyspneic COPD patients. The effect in exercise tolerance in <65 years old is higher.

Keywords: Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD), pulmonary rehabilitation, health-related quality of life (CVRS) Saint George's questionnaire, 6-minute hike.

* Médica internista neumóloga, Hospital de San José. Docente de Investigaciones. Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud. Bogotá.

** Médica epidemióloga. Docente de Investigaciones Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud. Bogotá.

*** Instrumentadora Quirúrgica Epidemióloga. Coordinadora pregrado de investigaciones Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud. Bogotá.

Correspondencia a:

Doctora Juanita Paz Carretero.

Correo electrónico: jpaz@neumologica.org

INTRODUCCIÓN

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es a nivel mundial una de las principales causas de morbimortalidad. En el estudio PREPOCOL realizado por Caballero A y colaboradores la prevalencia global de EPOC en Colombia para el año 2003 fue reportada en 5.2% y específicamente para Bogotá de 4.3 % (1).

La EPOC es una patología crónica, progresiva e irreversible que compromete las vías aéreas y causa destrucción del parénquima pulmonar, lo que a su vez explica los síntomas como la tos, la disnea, y poca tolerancia al ejercicio. La caminata de los seis minutos es una prueba que evalúa el impacto de la EPOC en las actividades físicas. Tras una acción terapéutica o un programa de rehabilitación se espera que el individuo aumente su capacidad de ejercicio en más de 54 metros para que tenga cambios de significancia clínica para el paciente y no sólo estadísticamente (2).

La EPOC también afecta otros sistemas como el cardiovascular, el circulatorio, muscular e influye en aspectos psicosociales que limitan la calidad de vida de los individuos y en particular la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS)(3). La CVRS es el grado en el cual una condición médica afecta la capacidad que tienen las personas de funcionar en la vida. Está definida bajo cinco dimensiones: salud física, mental, funcionamiento social, actividades en la vida diaria y percepción de bienestar. Para valorar objetivamente la CVRS se han diseñado cuestionarios generales y específicos para enfermedades pulmonares crónicas. El St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) es un cuestionario específico que ha sido traducido al castellano, altamente reproducible y confiable (4).

El objetivo del tratamiento de la EPOC se centra en la reducción de los síntomas, control de agudizaciones, retraso del deterioro funcional y el aumento en la capacidad de realizar actividades cotidianas. Dentro de las intervenciones no farmacológicas se encuentra la Rehabilitación pulmonar definida por la Sociedad Americana de Tórax (ATS) como "el conjunto multidisciplinario de cuidados del paciente con enfermedad respiratoria crónica con el objetivo de mejorar y mantener al individuo en el máximo grado de independencia y funcionamiento en su comunidad" (5). Tradicionalmente, los programas de rehabilitación pulmonar (PRP) tienen una duración de ocho a doce semanas tiempo en el cual se ven los efectos del entrenamiento en relación a la tolerancia al ejercicio, cambios en la calidad de vida relacionada con la salud y parámetros fisiológicos como mejoría en la función de músculos respiratorios, incremento en el volumen corriente, y descenso en la frecuencia respiratoria (6).

El propósito de este estudio es evaluar la tolerancia al ejercicio y la calidad de vida relacionada con la salud de pacientes disneicos con EPOC que participan en un PRP corto de cuatro semanas de duración con un total de 12 sesiones.

MATERIAL Y MÉTODOS

Con un diseño antes y después se calculó un tamaño de muestra de 34 pacientes, con un alfa = 0.05 y poder de 80% a dos colas.

Elegidos de la base de datos del servicio de neumología del Hospital de San José se invitó a participar a 220 pacientes de los cuales asistieron al período de reclutamiento 65 pacientes de los cuales cumplieron los criterios de inclusión y exclusión 43 pacientes; de ellos completaron las 12 sesiones 39 pacientes. De los cuatro pacientes que no completaron las 12 sesiones tres cambiaron de ciudad y uno presentó exacerbación de la EPOC. Se incluyeron pacientes de ambos sexos mayores de 40 años con un diagnóstico de EPOC según recomendaciones de la Sociedad Colombiana de Neumología (7) que manifestaban disnea. Se excluyeron pacientes con tabaquismo activo, haber participado en un Programa de Rehabilitación Pulmonar, haber presentado exacerbación en el último mes y todas las condiciones médicas agudas que interfirieran en el proceso de rehabilitación o riesgosas para el paciente.

CALIDAD DE VIDA RELACIONADA CON LA SALUD (CVRS)

La CVRS se evaluó con el cuestionario específico de enfermedades respiratorias Saint George SGRQ, previa autorización del autor doctor Paul Jones (8). Consta de 76 ítems agrupados en tres subescalas o dominios que son: *Síntomas, actividad e impacto*. El puntaje global va de 0 a 100 siendo 100 el peor resultado. Se considera un cambio clínicamente significativo cuando hay una variación de cuatro puntos. El resultado se expresa en promedios y desviación estándar, y para el cálculo requiere de un paquete estadístico propiedad del autor. Originalmente el cuestionario es para aplicación autoadministrada, pero en la prueba piloto realizada con pacientes de iguales características a los evaluados se encontró limitaciones como: analfabetismo y poca agudeza visual, por lo que se optó por administrarlo. Se entrenaron dos personas para tal fin. El cuestionario se aplicó antes y después de la rehabilitación. El cálculo de los puntajes se hizo al finalizar la investigación.

TOLERANCIA AL EJERCICIO

Se evaluó la tolerancia al ejercicio mediante la caminata de los seis minutos cumpliendo los requisitos

exigidos por la ATS (9), antes y después de la rehabilitación pulmonar. La distancia se midió en centímetros y el cálculo de la diferencia se hizo al finalizar el proyecto.

ENTRENAMIENTO FÍSICO

La terapeuta respiratoria con amplia experiencia en Rehabilitación Pulmonar evaluó cada paciente haciendo énfasis en la fuerza muscular de los músculos respiratorios, de los miembros superiores e inferiores.

Cada sesión incluyó: ejercicios de flexibilidad (estiramiento), fuerza muscular utilizando pesas, resistencia muscular con bandas con carga progresiva y resistencia para realizar actividad sostenida (cardiopulmonar con bicicleta). Se ejercitaron grupos musculares de miembros superiores y miembros inferiores así como reeducación respiratoria y técnicas de relajación.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

El proyecto fue aprobado por el Comité de ética institucional. Todos los pacientes firmaron el Consentimiento Informado cumpliendo con las normas de la Resolución 008430 de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia y la declaración de Helsinki de 1975.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

En el análisis estadístico los datos sociodemográficos y las características clínicas se expresan en medias y desviaciones estándar. Las variables cualitativas se presentan en frecuencias.

Los resultados antes y después del PRP se calcularon mediante la diferencia de medias pareadas utilizando estadística paramétrica con t de student pareada y estadística no paramétrica con la prueba de Wilcoxon. Se consideró significativo un valor $p < 0.05$. Se utilizó el paquete estadístico SPSS.

RESULTADOS

Entre los meses de abril a diciembre de 2004 completaron la rehabilitación pulmonar 39 pacientes. De los 39 pacientes 23 (58%) fueron hombres con edad promedio de 64.4 años y desviación estándar (DS) de 11.2 y VEF1% de 55.3% del predicho (DS 15.2). Las características demográficas y funcionales se describen en la Tabla 1.

El puntaje global de la calidad de vida relacionada con la salud medida por el cuestionario Saint George se modificó en -17.83 , IC 95% (-24.17 a -11.49) $p < 0.0001$, de 52.87 puntos (DS 16.89) paso a 35.03 (DS 17.92). Discriminado por dominios está descrito en la Tabla 2.

Al medir la tolerancia al ejercicio con la caminata de los seis minutos, la distancia en metros aumentó en 44.07 metros con IC 95% (30.01 a 58.13), cambiando de 199.17 (DS 62.28) a 243.24 (DS 60.53) $P \leq 0.002$. Ver Tabla 3.

El promedio de metros caminados antes y después de la intervención se incrementó en 44.07 metros y es estadísticamente significativo ($p = 0,002$ t pareada y 0,0001 Wilcoxon) sin embargo, la diferencia no fue mayor al parámetro establecido con significancia clínica de 54 metros. Al realizar un análisis estratificado por edad mayor y menor de 65 años se observa un cambio mayor de 54 metros en los menores a 65 años, como lo muestra la Tabla 4.

DISCUSIÓN

El presente estudio constató los efectos de un Programa de Rehabilitación Pulmonar de cuatro semanas, 12 sesiones en total, el cual midió la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) de los pacientes con EPOC disneicos con el cuestionario específico de enfermedades pulmonares de Saint George (SGRQ) encontrando cambios clínicos y estadísticamente

Tabla 1. Características funcionales de 39 pacientes con EPOC del Programa de Rehabilitación Pulmonar de 4 semanas.

Características	Promedio	Desviación Estándar
Edad (años)	64,4	11,2
FEV1%	55.3	15.2
FVC%	77	16.2
FEV1/CVF	64.7	19.3
Escala de Disnea Borg	5.8	1.88

Tabla 2. Medición de calidad de vida antes y después del Programa de Rehabilitación Pulmonar de 4 semanas.

Dominios	Antes (DS)	Después (DS)	Diferencia de medias	Intervalo de Confianza al 95%	P
Puntaje Síntomas	49,96(18,58)	32.04(19.97)	-17.92	-25.42 a -10.40	0.0001
Puntaje Actividades	67.79(21.95)	49.58(25.58)	-18.21	-24.96 a -11.45	0.0001
Puntaje Impacto	44.80(18.89)	27.20(17.86)	-17.60	-44.77 a -10.41	0.0001
Puntaje Global	52.87(16.89)	35.03(17.92)	-17.84	-24.17 a 11.49	0.0001

Datos presentados en promedios y desviación estándar. (t student pareada).

Tabla 3. Medición de la tolerancia al ejercicio antes y después del Programa de Rehabilitación Pulmonar de 4 semanas.

Parámetros	Antes (DS)	Después (DS)	Diferencia de medias	Intervalo de Confianza al 95%	P
Distancia caminada en 6 minutos (metros)	199.17 (62.28)	243.24(60.5)	44.07	30.01 a 58.13	0,002

Datos presentados en promedios y desviación estándar. (t student pareada).

Tabla 4. Medición de tolerancia al ejercicio antes y después del Programa de Rehabilitación Pulmonar de 4 semanas estratificado por edad.

Grupos	Parámetros	Promedio (DS)	Diferencia de medias	P	Intervalo de Confianza
Menor de 65 años N =20	Caminata pre	199.05 (63.67)	54.63	0.0001	29.02 a 80.24
	Caminata post	253.69 (63.64)			
Mayor de 65 años N =19	Caminata pre	199.3 (62.64)	32.95	0.0001	22.45 a 43.45
	Caminata post	232.25 (56.67)			

Datos presentados en promedios y desviación estándar. (t student pareada)

significativos. También se evaluó la tolerancia al ejercicio mediante la caminata de los seis minutos, encontrando cambios estadísticamente significativos. Al evaluar al grupo en su totalidad hubo un incremento neto de 44.07 metros en la caminata, sin embargo, al evaluarlo por grupos de edad, en los menores a 65 años, se encontró un aumento en la distancia recorrida de 54.63 metros.

En los últimos años se ha reconocido la importancia de medir la calidad de vida relacionada con la salud para evaluar el impacto de las intervenciones

farmacológicas y no farmacológicas el bienestar de los pacientes con enfermedades crónicas (10). En el caso de enfermedades pulmonares crónicas como la EPOC existen diferentes instrumentos como el Chronic Respiratory Questionnaire (CRQ), el Cuestionario de Saint George (SGRQ) y el Seattle Respiratory Questionnaire específicos para pacientes con EPOC (11). El SGRQ además de ser válido, reproducible y confiable, tiene la ventaja de estar estandarizado y validado al castellano, por eso fue utilizado en nuestro trabajo. Éste considera una diferencia clínica significa-

tiva de cuatro puntos (4). Después de haber realizado una prueba piloto con el cuestionario SGRQ para evaluar la comprensión de los ítems, se cambiaron algunas palabras que culturalmente no eran fáciles de entender, probablemente por el nivel de escolaridad bajo de los pacientes. Fue necesario administrar el cuestionario en forma estandarizada.

La mayoría de estudios demuestra el impacto significativo que tiene la Rehabilitación Pulmonar en la calidad de vida de los enfermos de EPOC. En el estudio de Finnerty y colaboradores evaluaron en pacientes disneicos con EPOC, el impacto de un Programa de rehabilitación pulmonar (PRP) de seis semanas de duración midiendo la calidad de vida relacionada con la salud con el cuestionario SGRQ en tres momentos diferentes: un grupo intervenido de 36 pacientes con un PRP de seis semanas de duración, dos horas por semana y un grupo control 29 pacientes con el manejo convencional médico. En el grupo intervenido se encontró un puntaje del SGRQ basal de 59.9, a las doce semanas de 47.4, y a las 24 semanas de 50.6. En el grupo control el puntaje basal fue 59.3 y no se modificó a lo largo de las doce ni veinticuatro semanas (12).

Nuestros resultados son comparables también con los observados por Griffiths y colaboradores (13) quienes estudiaron el efecto a las seis semanas y a un año de un programa de rehabilitación pulmonar en pacientes con EPOC ($n = 99$) comparado con un grupo en manejo médico estándar ($n = 101$). La reducción del puntaje en el cuestionario de calidad de vida de Saint George fue de 9.4 a las seis semanas y después de un año de seguimiento fue de 4.8 en el grupo intervenido, mientras en el grupo control los valores no se modificaron ni a las seis semanas ni al año.

Oh EG, Park HO, y colaboradores evaluaron la eficacia de un programa de rehabilitación pulmonar de cuatro semanas en relación a la tolerancia al ejercicio y a la calidad de vida en pacientes con EPOC en donde demostraron con un tamaño de muestra de 28 pacientes que el grupo intervenido a comparación con el control presentó mejoría de las anteriores variables, utilizando el CRQ como instrumento de medición (14).

En relación a la tolerancia al ejercicio en nuestro estudio el valor neto de la distancia recorrida en seis minutos tras el PRP de cuatro semanas mostró un aumento en 44.07 metros. Al hacer el análisis estratificado por edad (mayores y menores de 65 años) encontramos una diferencia clínicamente significativa de 54.64 metros en los menores de 65 años ($n = 20$) en la distancia recorrida en los seis minutos mientras que en mayores de 65 años ($n = 19$) el cambio fue de 32.95 metros. En el grupo de mayores o iguales a 65 años se

encontraban cuatro pacientes mayores de 80 años, esto probablemente se debe a que a mayor edad se logra menor acondicionamiento físico. En nuestro estudio la muestra evaluada no tenía límite superior de edad como criterio de inclusión, tal y como lo anota la Asociación Británica del Tórax acerca de que no hay justificación para seleccionar pacientes para un programa de rehabilitación pulmonar de acuerdo a la edad (15). La ATS (Sociedad Americana de Tórax) establece el parámetro de 54 metros (IC 95% 31 metros a 71 metros) como clínicamente significativo para evaluar una intervención en pacientes con EPOC (5). Este resultado es comparable a los descritos en varias publicaciones. En el metaanálisis de Lacasse en 23 ensayos clínicos evaluaron el efecto de programas de rehabilitación pulmonar en EPOC vs manejo convencional, el promedio agrupado de la distancia recorrida en la caminata de los seis minutos fue de 49 metros con IC 95% de (26 a 72 metros). Incluyeron estudios con un programa de rehabilitación entre cuatro a 52 semanas de duración (16).

El estudio de Miyahara con 18 pacientes evaluó la tolerancia al ejercicio posterior a una PRP de cuatro semanas encontrando un cambio en la distancia recorrida de 384.7 a 456.6 metros con un neto de 71.9 metros. La edad promedio de los pacientes era de 69.2 ± 7.3 (17).

Los resultados de nuestro estudio demuestran que un programa de rehabilitación pulmonar de cuatro semanas de duración con sesiones tres veces por semana, ha logrado tener impacto favorable en la calidad de vida relacionada con la salud así como una mayor tolerancia al ejercicio por un incremento en la distancia recorrida en la caminata de los seis minutos. Esto ha sido alcanzado de forma ambulatoria en un hospital de III nivel en donde la mayoría de los pacientes reclutados eran propios de la consulta de neumología con un estrato socioeconómico medio-bajo, lo cual hace que los resultados sean extrapolados a contextos similares.

Una de las limitantes de los PRP son la poca adherencia a los mismos y una de las razones para esto es la dificultad para el transporte, bien sea por la distancia o por el costo adicional que implica para los pacientes. En nuestro estudio se subsidió el transporte totalmente al paciente y al acompañante, lo que aseguró el cumplimiento al programa de nuestros pacientes.

Consideramos que un PRP corto, de 12 semanas mínimo de duración, puede ser incluido en un Plan Obligatorio de Salud.

Recomendamos que el SGRQ sea administrado por una persona entrenada, cuando los niveles de escolaridad sean bajos como en el presente estudio.

Son necesarias nuevas investigaciones que evalúen los costos del PRP en relación a costos de atención de pacientes con EPOC por exacerbaciones, hospitalizaciones, gastos en medicinas entre otros.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos a todos los integrantes del servicio de Neumología del Hospital de San José, a la unidad de Epidemiología de la Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud FUCS, a la fisioterapeuta Claudia Sánchez por la realización de la rehabilitación pulmonar.

BIBLIOGRAFÍA

- Caballero A, Torres C, Maldonado D. PREPOCOL. Estudio de prevalencia de EPOC en Colombia. Arch Bronconeumol 2004; 40(Supl 4): 1-38.
- Redelmaier DA, Bayaoumi AM. Interpreting small differences in functional status: the six minute walking test in chronic lung disease patients. Am J Resp, Crit Care Med. 1997; 155:1278-1282.
- Ferrer M, Alonso J. Medición de la calidad de vida en los pacientes con EPOC. Arch Bronconeumol 2001; 37(Supl 2):20-6.
- Güell R, Casán P. Traducción española y validación de un cuestionario de calidad de vida en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Arch Bronconeumol 1995; 31: 202-210.
- American Thoracic Society: Pulmonary Rehabilitation Am J Respir Crit Care Med 1999; 159: 1666-1682.
- Montes M, Paz H, Celli B. Evaluación de los resultados en rehabilitación respiratoria. En Guell R, De Lucas P, editores. Rehabilitación respiratoria. Madrid. medical and marketing communication, 1999.
- Asociación Colombiana de Neumología y Cirugía de Tórax. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica – EPOC. Diagnóstico y manejo integral. Recomendaciones. Rev Colomb Neumol 2003;15: S1 – S34.
- Jones PV, Quirk FH, Baveystock CM. The Saint George Respiratory Questionnaire. Respir Med 1991; 85: 25-31.
- ATS Statement: Guidelines for the Six minutes Walk Test. Am J Resp Crit Care Med 2002; (166):111-112.
- Ferrer M, Alonso J. Medición de la calidad de vida en los pacientes con EPOC. Arch Bronconeumol 2001;37:20-6.
- Mahler DA. How should health-related quality of life be assessed in patients with COPD?. Chest 2000;117:54S-57S.
- Finnerty J, Keeping I, Bullough I, Jones J. The effectiveness of outpatients pulmonary rehabilitation in chronic lung disease: A randomized controlled trial. Chest 2001;119:1705-1710.
- Griffiths TL, Burr ML, Campbell IA et al. Results at 1 year of outpatient multidisciplinary pulmonary rehabilitation: a randomised controlled trial. Lancet 2000; 355(29):362-368.
- Oh EG, Park HO, Bang SY, Lee CH, Yeo JH, Kim SH. Effects of a short-term home-based pulmonary rehabilitation program in patients with chronic lung disease. Taehan Kanho Hakhoe Chi. 2003;33(5):570-9.
- British Thoracic Society Statement: Pulmonary Rehabilitation. Thorax 2001; 56:827-834.
- Y Lacasse, I Brosseau, S Milne, S Martin, E Wong, GH Wong, GH Guyatt, RS Goldstein, While J. Pulmonary rehabilitation for chronic obstructive pulmonary disease (Cochrane Review) In: The Cochrane Library, Issue 1, 2003. Oxford: Update Software. dato electrónico.
- Miyahara N, Eda R, Takeyama H. Effects of short-term pulmonary rehabilitation on exercise capacity and quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Acta Med Okayama 2000; 54(4): 179-184.

Strongiloidiasis pulmonar en inmunosupresión por esteroides sistémicos

Presentación de un caso

Pulmonary Strongyloidiasis in immunosuppression by systemic steroids

Case presentation

Robin Rada Escobar, MD*, Erica Yama Mosquera, MD**

RESUMEN

Strongyloides stercoralis es un nematodo intestinal endémico del trópico, afecta millones de personas en el mundo, de las cuales la mayoría cursan sin síntomas, aunque es capaz de transformarse en un enfermedad fatal y fulminante bajo algunas condiciones asociadas a compromiso de la inmunidad celular (5). Ningún otro parásito humano se ha asociado con tan amplia gama de manifestaciones, desde las alteraciones gastrointestinales, con diarrea y malaabsorción, alteraciones cutáneas, hasta el compromiso pulmonar y la hiperinfestación (8). Se presenta aquí el caso de un paciente con Strongyloidiasis pulmonar asociada a uso crónico de ciclos cortos de esteroides.

SUMMARY

The Strongyloides stercoralis is an endemic intestinal nematode from the tropic which affects millions of people in the world. The majority are asymptomatic, although it is capable of transforming in a fatal and fulminating illness under some conditions associated with a compromise of the cell immunity (5). Not any other human parasitic has been associated with a large variety of manifestations, from gastrointestinal alterations with diarrhea and malabsorption, cutaneous alterations, to the pulmonary compromise and massive larval invasion (8). A case of a patient with pulmonary Strongyloidiasis associated with the chronic use of short cycles of steroids is shown here.

CASO CLÍNICO

Hombre de 70 años, procedente residente y natural de Bogotá, D.C. Ingresa al servicio de urgencias por disnea sibilante y tos, refiere cuadro de una semana de evolución de disnea sibilante, tos con expectoración hemoptoica, pobre respuesta a inhaladores, sin fiebre. La disnea es de pequeños esfuerzos, sin ortopnea ni disnea paroxística nocturna. Dentro de sus antecedentes refiere EPOC severo diagnosticado hace cinco años, en tratamiento actual con oxígeno domiciliario, formoterol, budesonida, teofilina. Había estado hospitalizado tres veces y había recibido seis ciclos cortos de corticoides en los 12 meses anteriores, último dos semanas antes. Carcinoma próstata manejo con antiandrógenos, sin metástasis conocidas. Tabaquismo hasta hace 20 años, de 40 paquetes año. No ha recibido vacunas contra

neumococo, ni influenza. Niega contacto con sintomáticos respiratorios. Refiere clase funcional de II/IV, sin pérdida de peso, no fiebre ni diaforesis. Edema de miembros inferiores a diario que no se modifica durante el día. Al ingreso se observa angustiado, con disnea, FC 90x' TA 110/70 mm Hg, Temperatura 36.8° C, SatO₂ 89% respirando aire ambiente. No ingurgitación yugular, ni cianosis, aumento del diámetro antero posterior del tórax, con sibilancias y roncus bibasales. Abdomen sin dolor ni visceromegalias, extremidades hipotrofia muscular marcada, no hipocratismo, no cianosis periférica, edema grado I miembros inferiores, sin lesiones cutáneas. Neurológico alerta, sin alteraciones.

Se toman paraclínicos y radiografía de tórax, Ver Tabla 1 y Figura 1. Electrocardiograma, ritmo sinusal, eje derecho, onda P pulmonar.

*Robin Rada Escobar. Neumólogo Internista. Coordinador académico del servicio de medicina interna Hospital Militar Central.

**Erica Yama Mosquera. Residente de III año de medicina Interna. Hospital Militar Central.

Tabla 1. Paraclínicos al Ingreso

Hb	16.5 g/dL
Leucocitos	11.800 cel/iL
Neutrófilos	87%
Linfocitos	6%
Eosinófilos	7%
Plaquetas	457.000 cel/mm ³
pH	7.46
HCO ₃	19 mmol/L
pCO ₂	29 mm Hg
PO ₂	56 mm Hg
BUN	18 mg/dL
Creatinina	0.98 mg/dL
K	4 meq/L
Na	136 meq/L

Radiografía de Tórax: Signos de hipertensión pulmonar precapilar y signos de hiperinsuflación bilateral. No hay consolidaciones ni infiltrados.

En urgencias se interpreta como exacerbación aguda de EPOC con sobreinfección bacteriana y se hospi-



Figura 1. Radiografía de tórax al ingreso.

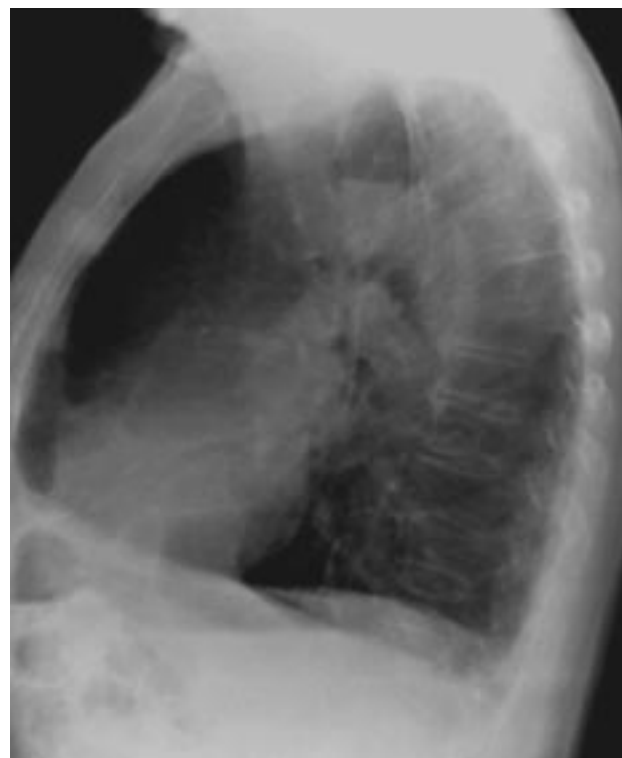
taliza con nuevo ciclo de corticoides con prednisona 70 mg/día, ceftriaxona, micronebulizaciones con betamiméticos, bromuro de ipratropium, profilaxis antiembólica y profilaxis gástrica.

Al cuarto día de hospitalización paciente no presenta mejoría y persiste con disnea sibilante, tos con hemoptisis, sin fiebre, refiere dolor abdominal difuso. Al examen físico se observa con dificultad respiratoria moderada, uso de músculos accesorios, polipneico. SatO₂ 87% ambiente, abdomen blando no distendido, sin irritación peritoneal. Con estos hallazgos se reconsidera diagnóstico inicial y se solicitan nuevos paraclínicos.

Radiografía de tórax sin cambios con respecto al ingreso, ecocardiograma muestra buena función sistodiastólica biventricular e hipertensión pulmonar moderada, alteraciones ya conocidas. Hemocultivos negativos, cultivo de esputo negativo. Baciloscopia seriada negativa para bacilos ácido alcohol resistentes.

DISCUSIÓN

Los corticoides son uno de los grupos farmacológicos que usamos frecuentemente en diversos escenarios clínicos: cáncer, síndrome nefrótico, artritis reumatoidea, lesiones cutáneas, en todas las presentaciones: tópicas, orales y parenterales. Siendo



dentro de la neumología piedra angular para el control de condiciones como la crisis asmática, la exacerbación aguda de EPOC y enfermedades intersticiales como vasculitis con compromiso pulmonar, neumonía eosinofílica crónica, bronquiolitis criptogénica organizada, sarcoidosis, etc. (1,2).

La asociación de Strongyloidiasis y enfermedad pulmonar, no está bien documentada, pero sí claramente se ha esclarecido que la hiperinfestación por *Strongyloides* implica una alteración en la inmunidad celular y los principales medicamentos asociados son los corticoides.

El ciclo de *Strongyloides* es complejo e involucra tres fases (Figura 2).

1. Ciclo homogónico. La infestación comienza cuando las larvas filariformes penetran la piel, alcanzan la circulación sistémica y pulmonar y migran hacia los alvéolos, ascienden por la vía aérea y son deglutidas alojándose en el intestino delgado donde cambian su forma convirtiéndose en larvas adultas, depositan huevos y de ellos se derivan larvas rabbitiformes, cada una de las cuales se divide por partenogénesis en 3 ó 4 que son excretadas al suelo (6, 8).
2. Ciclo heterogónico –en el suelo-. Las larvas rabbitiformes se diferencian sexualmente, produciendo

do nuevamente huevos de los que se derivan larvas rabbitiformes que en dos meses se transforman a larvas filariformes la forma infectante (6, 8).

3. Hiperinfestación. Bajo condiciones alteradas de inmunidad celular y principalmente favorecidas por el estímulo generado por los corticoides se pasa de una diferenciación de 100 a 300.000 larvas rabbitiformes diarias, las cuales rápidamente se transforman en larvas filariformes, penetrando la mucosa intestinal antes de ser excretadas, alcanzando la circulación y obviando el ciclo sexuado en el suelo. Así rápidamente y en forma masiva ingresan a la luz intestinal y a la circulación pulmonar favoreciendo la perpetuación de la infección, a la vez que invaden todos los órganos de la economía (pulmón, riñón, sistema nervioso, miocardio) (6, 8).

Los corticoides independientemente de la dosis y la vía de administración inducen en las larvas adultas de *Strongyloides* la diferenciación por partenogénesis a formas invasivas (larvas filariformes) debido a un receptor de ectodisteroide, limitan la respuesta inmune mediada por células en el huésped responsable de evitar su paso a la circulación y suprimen la función de los eosinófilos, principal línea de defensa en las parasitosis. Otros factores asociados son la desnutrición, alteraciones metabólicas como diabetes mellitus, el consumo crónico de alcohol y la enfermedad renal crónica. (1, 4)

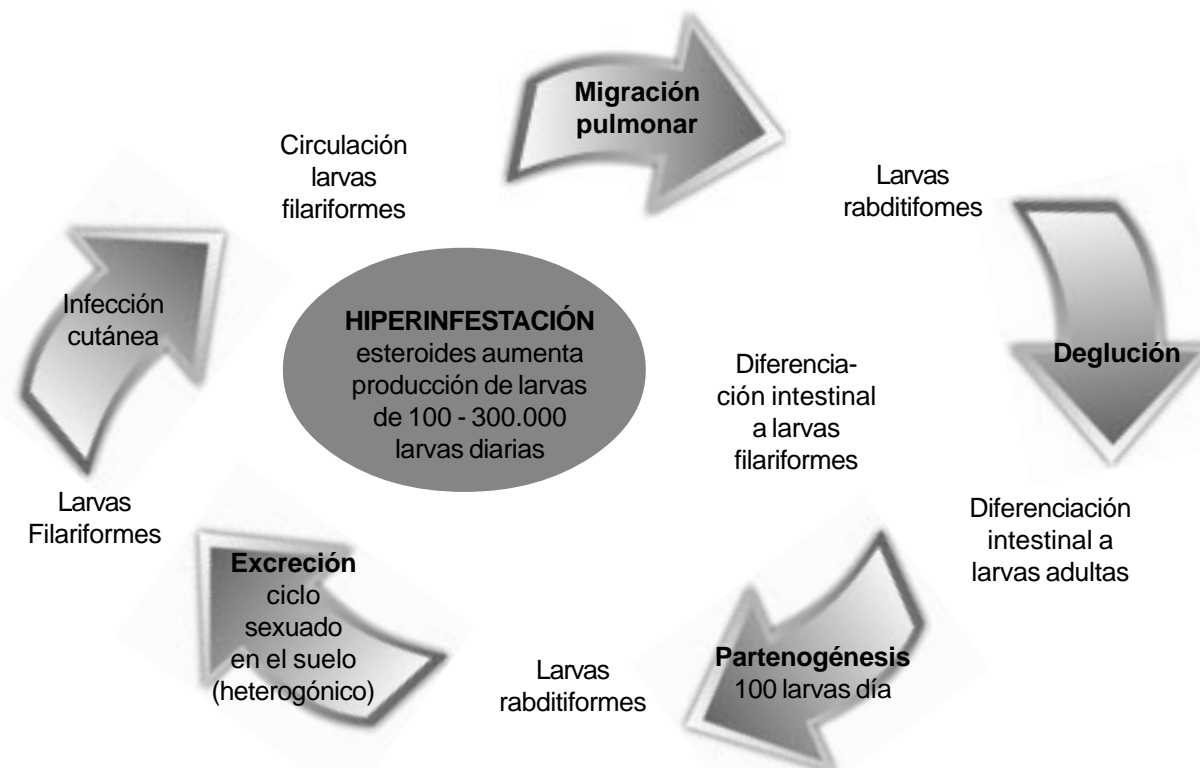


Figura 1. Esquema del Ciclo Homogónico e hiperinfestación de *Strongyloides stercoralis*.

Medicamentos diferentes que también suprimen la inmunidad celular como los derivados de los vinka alcaloides, ciclosporina, ciclofosfamida, azatriopina y clorambucilo, no se han identificado como factor de riesgo para desarrollo de hiperinfestación y diseminación (1).

En cuanto al diagnóstico de la hiperinfestación y la strongyloidiasis diseminada, las herramientas incluyen (6, 9):

- Coproscópico, se encuentran de larvas filariformes, rabdtiformes, huevos y formas adultas.
- Cultivo Agar Sangre, se observan larvas migrans.
- Examen de esputo, Gram y coloraciones especiales (azul de lactofenol, ZN, Giemsa).
- Aspirado duodenal.
- Serología, método que no está estandarizado.
- Eosinofilia variable sugiere el diagnóstico, baja especificidad.

El medicamento de elección para el tratamiento es el tiabendazol a dosis de 25 mg/kg/ dos veces al día por tres días, con un porcentaje de curación cercano al 80%, pero alto índice de recaída, requiriendo repetir la dosis a los 15 días cuando se estima que migren las larvas de los huevos que no

se eliminaron con la primera dosis, sin embargo el tiabendazol no está comercializado para consumo humano, y es difícil de conseguir (7,9). Las alternativas terapéuticas incluyen albendazol a dosis de 400 mg/día por tres días e ivermectina 200 mcg/kg/día por dos días, y la recomendación actual incluye la terapia combinada siempre repitiendo la dosis a las dos semanas (7,9).

Paralelamente otro tema que nos preocupa es la quimioprofilaxis la cual idealmente y teniendo en cuenta que nuestro país es una zona endémica para *Strongyloides*, se debe ofrecer a todos los pacientes en quien se plantee uso de corticoides y se debe realizar con albendazol o ivermectina a las dosis mencionadas (9).

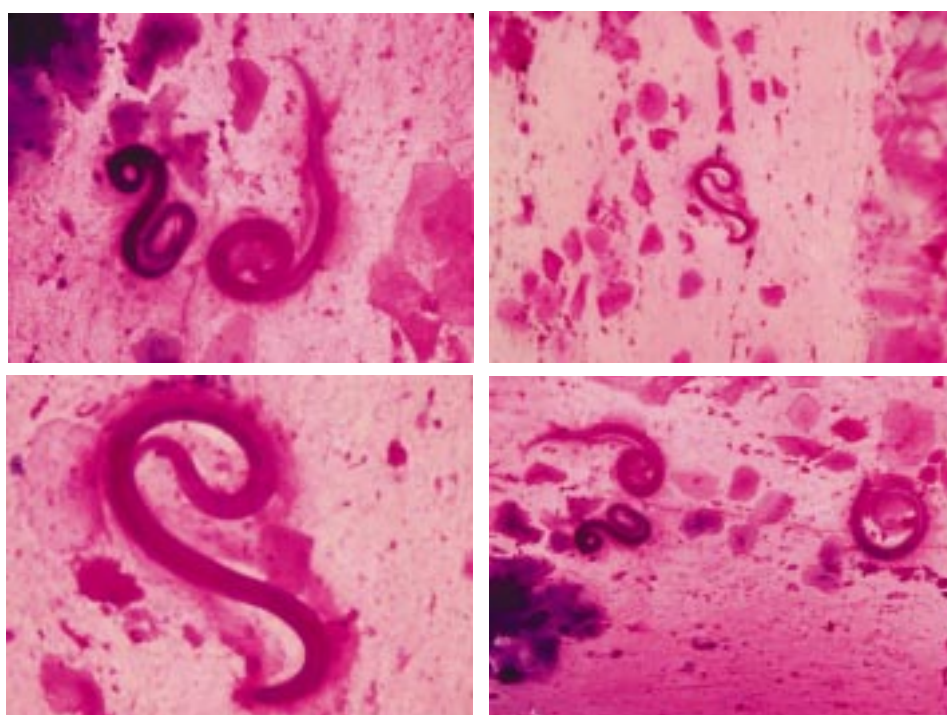


Figura 3. Coloración de ZN en esputo. Cuarto día de hospitalización.

Tabla 2. Sensibilidad y especificidad de los diferentes exámenes diagnósticos en Strongyloidiasis diseminada (3).

Prueba	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN
Coproscópico seriado No. 3	50 %	-	-	-
Cultivo en Agar sangre	58%	100%		
Serología ELISA	88%	99%	97%	95%
Aspirado duodenal	76%	-	-	-
Eosinofilia	38%	-	-	

Retomando el caso, en el extendido de esputo con tinción de Ziehl-Neelsen, se observaron larvas rabditiformes de *Strongyloides stercoralis*.

El paciente recibe por tres días tiabendazol con mejoría parcial del cuadro, pero hacia los 15 días reaparecen los síntomas y se indica ivermectina y albendazol a las dosis descritas. En controles ambulatorios posteriores desapareció la eosinofilia y no ha requerido nuevas hospitalizaciones en los últimos seis meses.

DIAGNÓSTICO FINAL

Strongiloidiasis pulmonar.
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.
Inmunosupresión por corticoides.

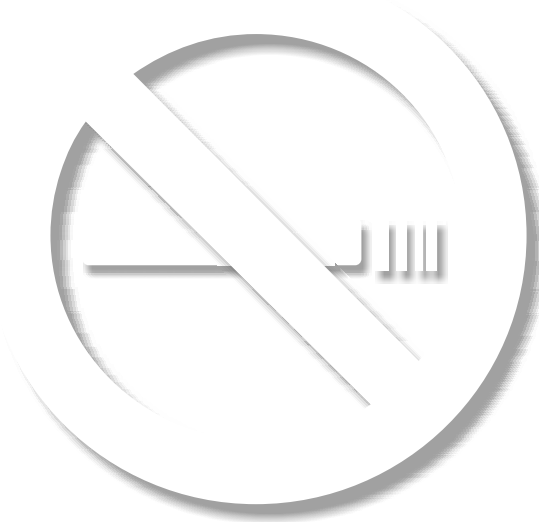
CONCLUSIÓN

Es deber del clínico conocer e identificar las complicaciones derivadas de sus intervenciones, en el caso de los corticoides se debe tener presente no sólo está complicación sino otras derivadas de su efecto inmunodepresor: la reactivación de la tuberculosis latente, la susceptibilidad para desarrollo de enfermedades invasivas por Gram negativos, especialmente *Pseudomonas*, las complicaciones endocrinológicas, etc.

En cuanto a la hiperinfestación por *Strongyloides stercoralis*, no se debe olvidar previo al uso de corticoides ordenar desparasitación profiláctica, y tener este fenómeno como diagnóstico diferencial ante la inadecuada evolución clínica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Keiser Paul B, Nutman Thomas. *Strongyloides stercoralis* in the Immunocompromised population. *Clinical Microbiology Reviews*, 2004; 17(1):208-217.
2. Genta Robert M. Dysregulation Of Strongyloidiasis: A New Hypothesis. *Clinical Microbiology Reviews*, 1992; 5(4):345-355.
3. Schaeffer Michael, et al. Strongyloides Hyperinfection Syndrome after Heart Transplantation: Case Report and Review of the Literature. *Journal of Heart and Lung Transplantation*,
4. Gill a G, et al. Case Report. A British Second World War veteran with disseminated strongyloidiasis. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 2004; 98: 382-386.
5. Stratton C. Strongyloidiasis. *Antimicrobics and Infectious Diseases* (2000) Newsletter 18(3).
6. Benhur A. Seruto J and Lambertucci J. Pulmonary strongyloidiasis. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 2004; 37(4):359-360.
7. Datry A, et al. Treatment of Strongyloides stercoralis infection with ivermectin compared with albendazole: results of an open study of 60 cases • *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 1994; 88(3): 344-345.
8. Liu LX, Weller PF. Strongyloidiasis and other intestinal nematode infections. *Infect Dis Clin North Am* 1993; 7:655-82.
9. Lim S, et al. Complicated and fatal Strongyloides infection in Canadians: risk factors, diagnosis and management. *CMAJ* 2004; 171 (5).
10. Mukerjee CM, Carrick J, Walker JC, Woods RL. Pulmonary strongyloidiasis presenting as chronic bronchitis leading to interlobular septal fibrosis. *Respirology*. 2003;8(4):536-40.
11. Tirado MD, Gil M, Galiano J, Pardo F, Moreno R, Del Busto. Respiratory and renal insufficiency in a COPD patient receiving corticoid treatment *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2002;20(8):401-2.



¡Se puede lograr!

Infiltrados de ocupación alveolar, eosinofilia en sangre periférica y en lavado broncoalveolar

Alveolar occupation infiltrations, eosinophilia in peripheral blood and bronchoalveolar lavage

Gustavo Adolfo Hincapié Díaz, MD*; Erica Yama Mosquera, MD**; Jairo Guevara, MD***

RESUMEN

Se presenta el caso de un paciente de 25 años con antecedente de consumo de agua no potable quien ingresa por presentar síntomas respiratorios, fiebre presencia de infiltrados de ocupación alveolar y eosinofilia en sangre periférica. Se inicia tratamiento con antiparasitarios con mejoría significativa de los síntomas, los infiltrados y la eosinofilia. Se considera diagnóstico de neumonía eosinofílica por infección parasitaria (Síndrome de Löffler).

Palabras Clave: Eosinofilia, Síndrome de Löffler, Neumonía eosinofílica.

SUMMARY

A case of a patient of 25 years old is shown with the antecedent of no potable water consumption who entered for having pulmonary symptoms, fever, presence of alveolar occupation infiltrations and eosinophilia in peripheral blood. A treatment with antiparasitary started with a significant improvement of the symptoms, infiltrations and eosinophilia. It is considered eosinophilic pneumonia diagnostic by parasitary infection (Loeffler's Syndrome).

Keywords: Eosinophilia, Loeffler's Syndrome, Eosinophilic Pneumonia

PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente masculino de 25 años, natural de Duitama (Boyacá), procedente de Otanche (Boyacá), soldado profesional, quien labora patrullando en área rural. Presenta 10 días antes del ingreso tos seca, fiebre no cuantificada a diario y disnea sibilante con progresiva dificultad respiratoria hasta limitar pequeños esfuerzos, cefalea global, astenia y adinamia. Tabaquismo activo 2,5 paquetes año, niega antecedentes alérgicos, no hay contacto con sintomáticos respiratorios, niega conductas sexuales de riesgo y no tiene exposición a animales de corral, ni a fibras naturales. Niega haber entrado en minas. Frecuente consumo de agua no potable. Se remite desde Chiquinquirá, encontrándose al ingreso, alerta, polipneico; con los siguientes signos vitales: FC 106 x min, FR 28 x min, TA 139/72 mmHg, T 37.6 °C, SatO₂ 95% FiO₂ 35%, no uso de músculos accesorios, a la auscultación sibilancias ambos hemitórax.

Al ingreso se obtienen los siguientes paraclínicos: Hemoglobina 14,4g/dL, Leucocitos 24.790/μL,

Eosinófilos 44% (10.907/μL), Plaquetas 301.000/mm³, BUN 29 mg/dL, Creatinina 1.43 mg/dL, Gases Arteriales con oxígeno por ventury 35%, pH 7.37, PaCO₂: 33 mmHg, PaO₂ 65 mmHg, SatO₂ 87%, PaO₂/FiO₂ 185, D(A-a)O₂ 143.

Radiografía de tórax con infiltrados de ocupación alveolar en parches. Figura 1.

Se traslada a unidad de cuidados intensivos para vigilancia debido a hipoxemia y riesgo de falla ventilatoria. Por antecedente de consumo de agua no potable, se considera infección parasitaria con ciclo pulmonar (S. Löffler), por lo que se instaura tratamiento antiparasitario con ivermectina y albendazol. No requirió ventilación mecánica y la evolución es satisfactoria, a las 48 horas mejora disnea se traslada a pisos. Control radiográfico 2 días siguientes muestra persistencia de infiltrados alveolares en cuatro cuadrantes. Figura 2 (A y B).

*Medicina Interna – Neumología. Jefe Servicio de Neumología. Hospital Militar Central.

**Residente Medicina Interna III año. Hospital Militar Central.

***Residente Medicina Interna I año. Hospital Militar Central.

Correspondencia: gahincapie@cable.net.co

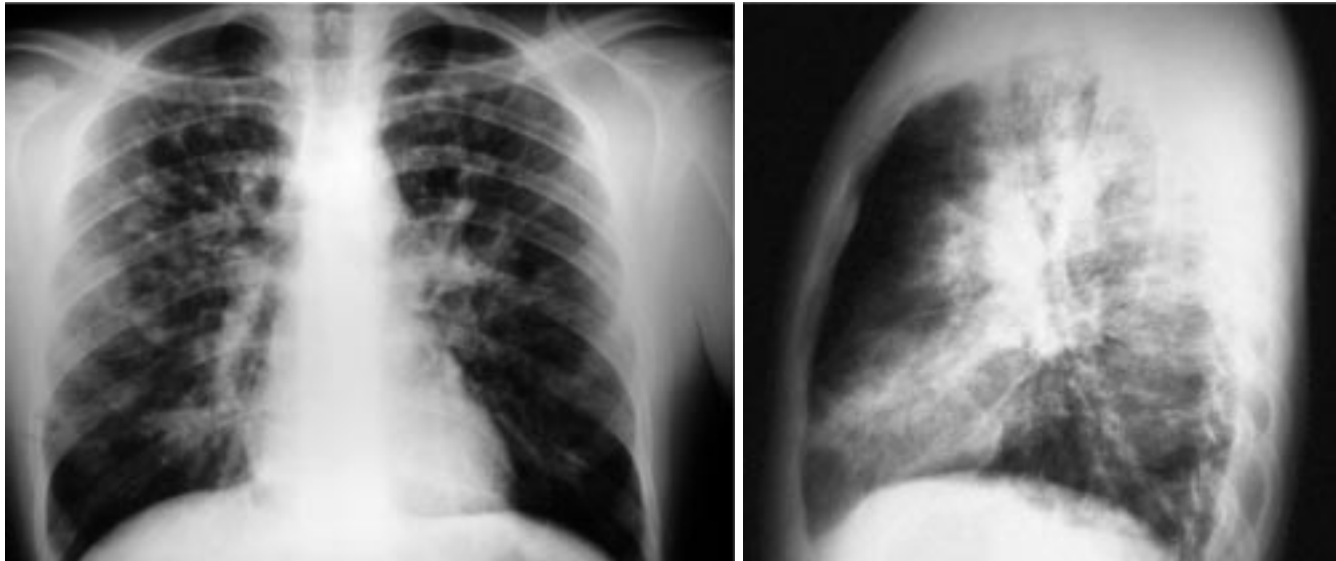


Figura 1. Radiografía de tórax (A-P y lateral). Infiltrados ocupación alveolar en cuatro cuadrantes, sin derrame pleural, mediastino normal.

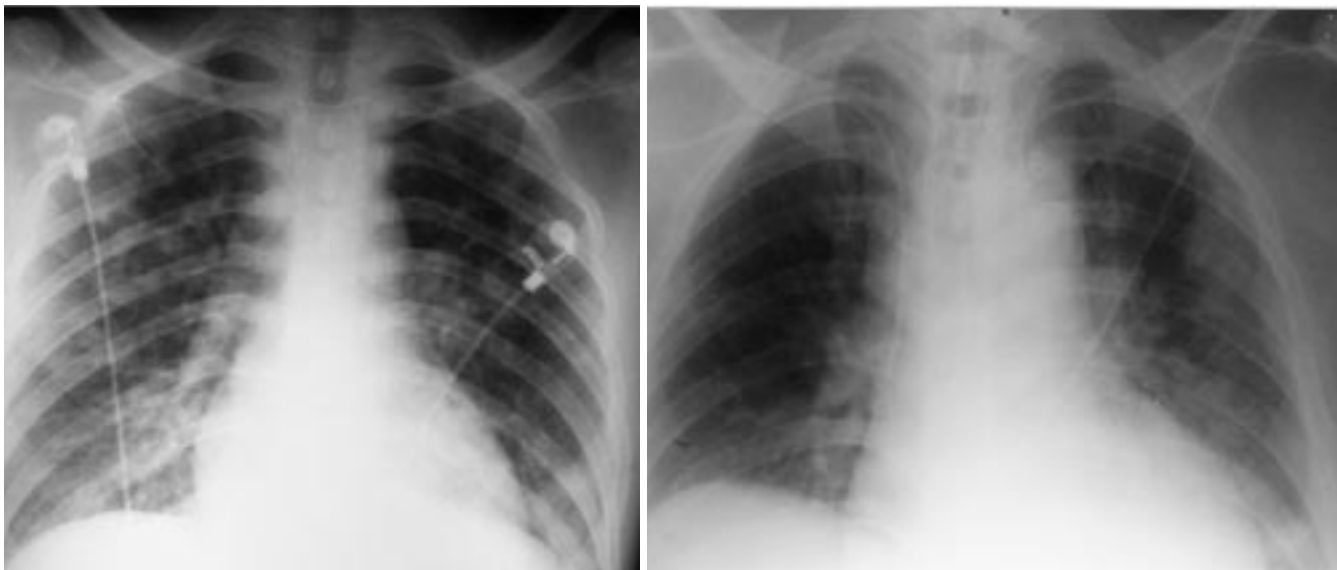


Figura 2. A (izquierda), 24 horas del ingreso. B (derecha) 48 horas del ingreso. Persisten infiltrados de ocupación alveolar.

Se realiza fibrobroncoscopia que es normal, y en lavado broncoalveolar (BAL) se encuentran 1500 células blancas, (Segmentados 4%, Linfocitos 5%, Eosinófilos 79%, Macrófagos 12%), Gram y cultivo negativos, no se observaron larvas.

Paralelamente controles de cuadro hemático muestran disminución de la eosinofilia. Tabla 1.

En vista de mejoría de traslada a pisos. Persiste asintomático y sin dificultad respiratoria. Se toma con-

Tabla 1. Evolución de la eosinofilia durante la hospitalización.

Días de Hospitalización	Leucocitos / μ L	% Neutrófilos	% Eosinófilos	No. Eosinófilos	% Linfocitos
0	24.709	40	44	10560	15
2	23.320	43	45	10027	9
8	9.230	65	10	923	25

trol radiográfico ocho días después del ingreso. Figura 3.

Se dio alta con orden para repetir dosis de antiparasitarios a los 15 días de la primera dosis, coprológico al 4º día de hospitalización negativo para parásitos, no se pudo tomar al ingreso.

DISCUSIÓN

Las enfermedades pulmonares que cursan con eosinofilia (periférica y/o pulmonar), son un grupo de enfermedades que se manifiestan por el incremento de los eosinófilos en sangre periférica o en el tejido pulmonar, asociadas a infiltración de las mismas células en los alvéolos, con la consecuente anomalía

imagenológica. Desde los años 50s se ha utilizado el termino PIE, de las siglas en ingles (pulmonary infiltrates with blood eosinofilia), sin embargo este termino no siempre es adecuado porque algunas de estas enfermedades cursan sin eosinofilia en sangre (1). Otro termino utilizado en la literatura médica y posiblemente el mas aceptado en la actualidad es el de neumonías eosinofílicas, sin embargo se presta a confusión con dos entidades claramente reconocidas como neumonía eosinofílica aguda y neumonía eosinofílica crónica, que son solamente dos de las múltiples causas de este fenómeno fisiopatológico (1,2).

Las principales causas de enfermedad pulmonar asociada a eosinofilia, se resumen en la Tabla 2.

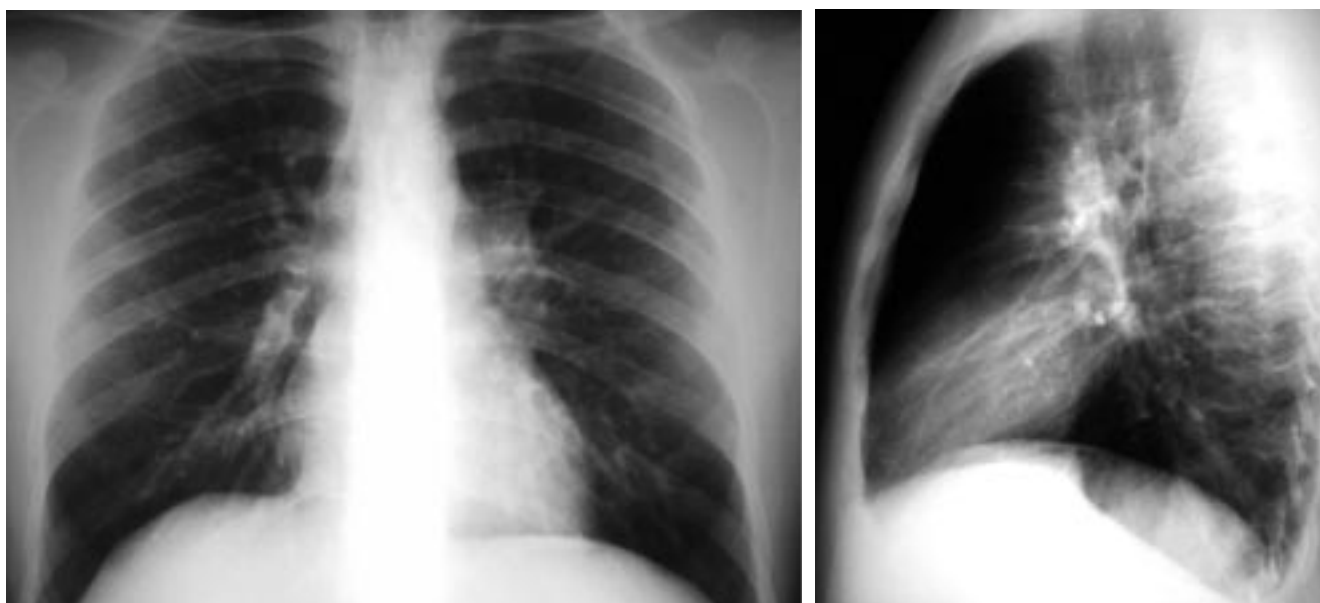


Figura 3. Radiografía Tórax. 8 días después del ingreso. Desaparecen infiltrados de ocupación alveolar.

Tabla 2. Causas de neumonía eosinofílica.

Eosinofilia Pulmonar Simple
Neumonía Eosinofílica Aguda
Neumonía Eosinofílica Crónica
Síndrome de Churg – Strauss
Síndrome Hipereosinofílico Idiopático
Aspergillosis Broncopulmonar Alérgica
Eosinofilia Pulmonar Inducida por Parásitos
Eosinofilia Pulmonar Inducida por Hongos
Eosinofilia Pulmonar Inducida por Drogas
Misceláneas

Tabla 3. Medicamentos asociados a eosinofilia pulmonar simple.

Asociación frecuente	Asociación ocasional
Amiodarona	ASA
Bleomicina	Carbamazepina
Captopril	Factor estimulante de colonias de granulocitos
Sales de Oro	Minociclina
Medios de contraste	Penicilamina
L-Triptofano	Propiltiuracilo
Metotrexate	Sulfas
Nitrofurantoína	
Fenitoína	

Algunas enfermedades tienen compromiso exclusivamente pulmonar, mientras que otras son enfermedades sistémicas con compromiso respiratorio, y es otra forma práctica para clasificarlas. Además algunas enfermedades tienen infiltrado eosinofílico en el tejido pulmonar, pero con poco o ninguna manifestación de eosinofilia en sangre periférica (1-5). Se propone de acuerdo a las características clínicas y con base en los hallazgos de función pulmonar y radiografía de tórax orientar la enfermedad como se muestra en la figura 1 (3).

Se presento el caso de un joven previamente sano, con eosinofilia significativa, en el curso de un cuadro agudo de fiebre y tos, con infiltrados pulmonares mixtos que resuelven completamente en una semana.

Por lo anteriormente descrito se trata de una neumonía eosinofílica de curso benigno y de rápida resolución.

El diagnóstico más probable en este paciente es la eosinofilia simple pulmonar, conocido con el epónimo Síndrome de Löffler. Se caracteriza por la presencia de infiltrados pulmonares en parches, y a menudo migratorios asociado a un recuento aumentado de eosinófilos en sangre periférica (1-4). Son pacientes que a menudo presentan pocos o ningún síntoma respiratorio, en los que el diagnóstico se realiza en forma incidental por las imágenes radiológicas asociadas a la anomalía en el hemograma. Usualmente es una anomalía pulmonar autolimitada, secundaria a la infección parasitaria, a reacciones a medicamentos, pero puede ser idiopática.

Las neumonías eosinofílicas relacionadas con la infestación parasitaria, probablemente representan la causa más frecuente de estas neumonías, pero a menudo son subdiagnosticadas por dos razones: Son de curso casi siempre benigno por lo que no se necesita investigación a profundidad de la enfermedad, y por que ocurre frecuentemente en personas que por sus malas condiciones socioeconómicas no tienen fácil acceso a consulta médica oportuna (2-5).

La neumonía eosinofílica por infestación parasitaria ocurre luego de la infección por helmintos, especialmente nemátodos. Estos parásitos pueden o no ser encontrados en los estudios de histopatología en los pulmones.

Dentro de este grupo de enfermedades se encuentran:

La eosinofilia tropical: que produce gran compromiso pulmonar con aumento marcado del recuento de eosinófilos y se presenta en personas que viven cerca del mar en la India. Son causados por filarias principalmente *Wuchereria bancrofti* y *Brugia malayi*. Las larvas de estos parásitos ingresan al humano depositadas en la piel luego por los mosquitos principalmente *Culex*, *Anopheles*, *Aedes* y *Mansonia*. Es característica de este compromiso la invasión de los linfáticos por el parásito, produciendo obstrucción de la circulación linfática (4-7).

Neumonía eosinofílica por áscaris: la infiltración eosinofílica ocurre durante la migración larvaria al pulmón. Es un nematodo redondeado, causante de la mayoría de las infecciones por helmintos en los hu-

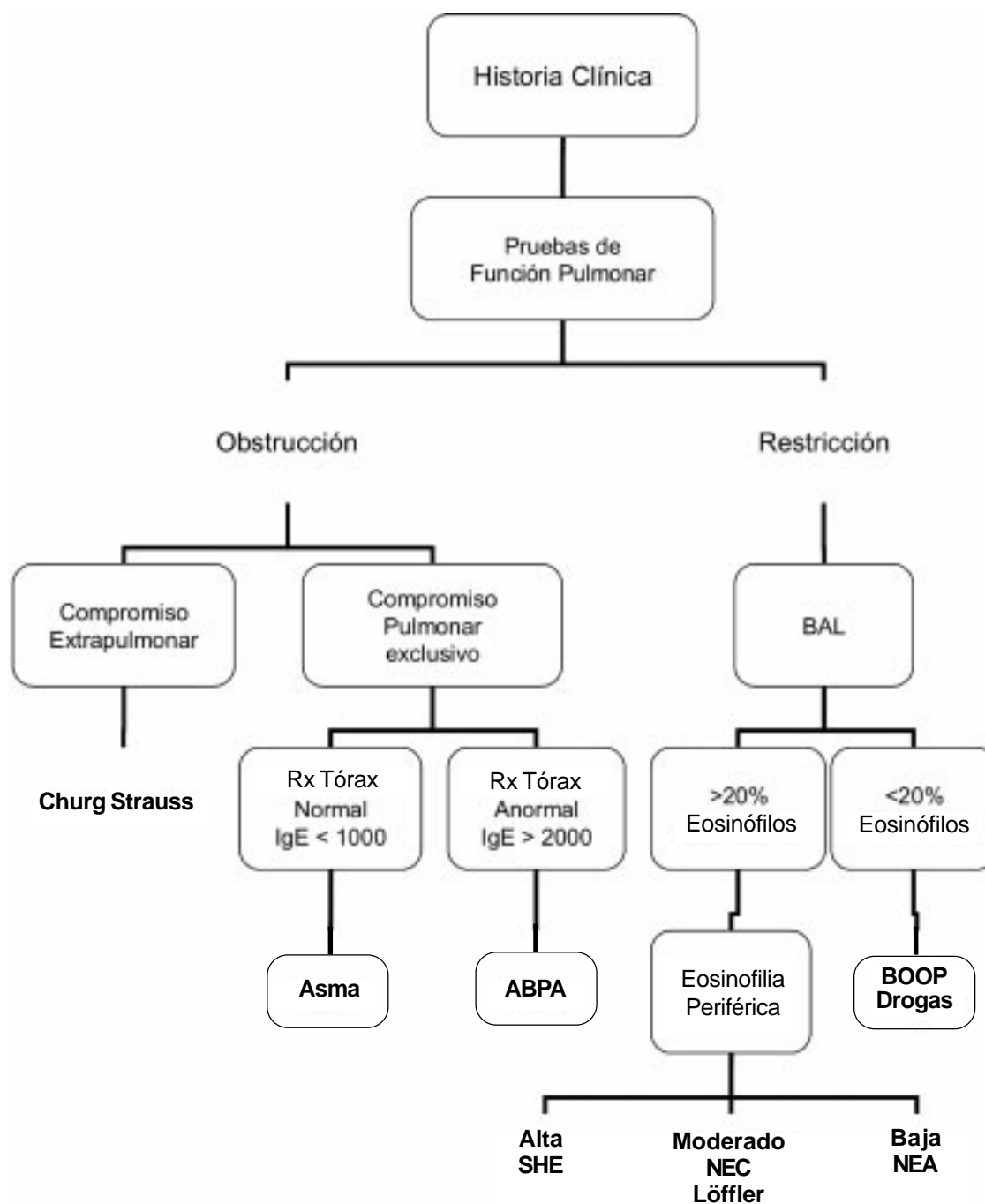


Figura 4. IgE: Inmunoglobulina E, BAL: Lavado broncoalveolar, APBA: Aspergilosis broncopulmonar alérgica, BOOP: Bronquiolitis obliterante con neumonía organizada, SHE: Síndrome hipereosinofílico, NEC: Neumonía eosinofílica Crónica, NEA: Neumonía eosinofílica aguda. Modificado de Rochester C. The Eosinophilic Pneumonias (3)

manos. Siendo una enfermedad de transmisión orofecal, una vez es ingerido se desarrolla la larva en el intestino delgado y luego de 5 a 10 días penetran la pared intestinal migrando por circulación venosa a los pulmones hasta llegar a los alvéolos. Luego migran a los bronquios, la tráquea y posteriormente son deglutidas para madurar a la forma adulta dentro del intestino delgado. La severidad del compromiso pulmonar depende de la cantidad de huevos ingeridos inicial-

mente. Usualmente los síntomas son leves con tos seca, sibilancias y eosinofilia en sangre periférica, que es la presentación típica del síndrome de Löffler. La eosinofilia puede alcanzar valores hasta de $22 \times 10^9/L$. El diagnóstico se confirma por el hallazgo larvas en el esputo o aspirado gástrico, pero lo más frecuente es encontrar las larvas en el coprológico en los primeros 3 meses luego de las manifestaciones pulmonares (2-5, 9).

Neumonía eosinofílica en síndrome de larva migrans: es una zoonosis causada en los humanos por el *Toxocara canis*, que usualmente infecta perros y otros caninos. En una enfermedad más frecuente en niños y extremadamente rara en los adultos (2, 5, 6, 8).

Infección por Strongyloides stercoralis: es un nemátodo intestinal capaz de producir autoinfecciones severas en los huéspedes inmunocomprometidos. La ruta más común de entrada en el humano es a través de la piel en contacto con tierra, o terrenos húmedos. Pasa por circulación venosa a los pulmones donde hace un ciclo larvario similar al áscaris. La eosinofilia es frecuente, pero puede estar ausente en casos de enfermedad diseminada. Como es capaz de reproducirse en el huésped persiste re infectando por varios años. El diagnóstico depende de la demostración de la larva en heces, esputo, BAL.

Otros parásitos: un síndrome similar puede ocurrir por la infección por otros parásitos como *Ancylostoma braziliense*, que en el 50% de los casos produce un S de Löffler típico. La zoonosis causada por la *Dirofilaria immitis* puede ser transmitida al humano por mosquitos. Es una enfermedad descrita en el sudeste de los Estados Unidos, y principalmente caracterizada por nódulos pulmonares o masas con o sin eosinofilia. El *Paragonimus westermani*, es un trematodo frecuente en zonas tropicales, que cursa con cavitaciones pulmonares, hemoptisis y eosinofilia variable (5, 7).

El segundo gran grupo etiológico del síndrome de Löffler lo constituyen los medicamentos (Tabla 3). Para confirmar un medicamento como responsable de la eosinofilia, se deben cumplir los siguientes cuatro criterios:

1. No tener otra causa de eosinofilia.
2. Presentar los síntomas con el consumo del medicamento.
3. Eosinofilia pulmonar.
4. Mejoría con suspensión del medicamento.

La fisiopatología no es clara; en un principio se consideraba exclusivo de los parásitos con migración larvaria, pero al identificarse tanto medicamentos como otros parásitos que no tienen ciclo pulmonar como *Entamoeba histolytica* o microfilarias, se sospecha que el fenómeno que lleva a alteraciones en la permeabilidad alveolar y a la migración pulmonar de eosinófilos dependen de una producción aumentada de Interleucina 5, con hipersecreción de inmunoglobulina E, ambos fenómenos documentados en los pacientes con el síndrome (3, 5, 6).

Para hacer el diagnóstico se debe tener una historia clínica detallada, incluyendo medicamentos utilizados, estilos de vida, exposiciones a tóxicos. Usualmente no se encuentran anomalías al examen físico pulmonar pero se pueden encontrar sibilancias o estertores.

Teniendo en cuenta que es un cuadro benigno y de autorresolución, no se indica tratamiento específico. Si se presenta con dificultad respiratoria severa están indicados los corticoides a dosis de 0.5-2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente. El tratamiento antihelmíntico se debe ofrecer en áreas endémicas y cuando se documenten parásitos en esputo, BAL o coprológico.

Para confirmar el diagnóstico se debe tener seguimiento radiológico a las dos a cuatro semanas del cuadro a la vez que controles de la eosinofilia con resolución también en el mismo tiempo (3, 6, 9).

El paciente presentado, cursó con un cuadro subagudo, que lo lleva a compromiso moderado respiratorio por lo cual se vigila en UCI, recibe manejo antiparasitario, aunque no se demostró helmintosis, posteriormente y al cabo de 48 horas presentó mejoría clínica significativa, con resolución radiográfica total y descenso significativo de la eosinofilia. No fue necesario el uso de corticoides.

BIBLIOGRAFÍA

1. Allen J, Magro C, King M. The Eosinophilic Pneumonias. Sem. in Resp. and Crit. Care Med. 2002; 23: 127 - 134.
2. Cordier JF, Eosinophilic Pneumonias. In: Marvin I. Schwarz. Talmadge E. King Jr. Interstitial Lung Disease. Fourth edition. BC Decker Inc; 2003; 657 - 700.
3. Rochester C. The Eosinophilic Pneumonias. En Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders. 3a Ed. McGraw Hill; 1997. p. 1133-1150
4. Talmaciu I. Sn Löeffler. www.emedicine.com. Nov 22-2002
5. Savani D.M., Sharma O.P. Eosinophilic lung disease in the tropics. Clin Chest Med 2002; 23: 377-396.
6. Mason: Murray & Nadel's Textbook of Respiratory Medicine, 4th ed., 2005 Saunders
7. Ong R. and Doyle R. Tropical pulmonary eosinophilia. Chest 1998; 113: 1673-1679.
8. Ribeiro J. Bueno G. Eosinophilic lung diseases. Pediatric respiratory Reviews. 2002 (3): 278-84.
9. Hincapié G, Zabaleta J. Neumonías eosinofílicas. En: Velásquez JC, Hincapié GA et al. Curso de Medicina Interna 2004. Hospital Militar Central. Imprenta y Publicaciones Fuerzas Militares. 2004.

Hipertensión pulmonar

Parte I de III

Pulmonary Hypertension

Part I from III

Frank Boris Pernet Alvarado, MD*

INTRODUCCIÓN

La Hipertensión Pulmonar Arterial (HPA) hasta hace muy poco tiempo era considerada una manifestación final de algunas enfermedades y en el caso de la HPA Idiopática, una enfermedad terminal con muy pocas opciones de manejo. En los últimos años ha aumentado mucho el conocimiento de la fisiopatología y se han desarrollado nuevos tratamientos que han dado una luz de esperanza a los pacientes que sufren esta enfermedad. A pesar de esto, el diagnóstico es, generalmente, un reto clínico y los costos de los nuevos tratamientos hacen difícil su utilización en países de bajos ingresos per cápita.

En este primer artículo, revisaremos la definición, clasificación y lo más relevante de la fisiopatología.

DEFINICIÓN

Se considera HPA cuando la Presión Arterial Pulmonar Media (PAPm) = 25 mm Hg en reposo o = 30 mm Hg en ejercicio, y específicamente para HPA Idiopática, que la Presión en cuña de la Arteria Pulmonar sea = 15 mm Hg (1). Estos valores solo aplican a la medición directa con cateterismo cardíaco derecho.

ETIOLOGÍA

Hay múltiples patologías que finalmente llevan a Hipertensión Pulmonar por lo que se consideran varios los mecanismos fisiopatológicos implicados aunque el desenlace final es vasoconstricción y remodelación estructural (3). Figura 1.

Por esta razón revisaremos las diferentes teorías propuestas, desde el punto de vista fisiopatológico, para la aparición de HPA

Óxido Nítrico (ON)

El ON es un radical libre y los productos que se derivan de su oxidación, (nitrito y nitrato) en grandes cantidades, tienen efectos tóxicos. Es producido por la oxidación de la L-arginina, reacción que es catalizada por la enzima Óxido Nítrico Sintetasa (ONS) la cual existe en tres isoformas: ONS neuronal (nONS), ONS inducible (iONS) y la ONS endotelial (eONS). Los efectos titulares del ON dependen de la concentración. En altas concentraciones reacciona rápidamente con el oxígeno y con iones súper óxido formando sustancias citotóxicas y altamente reactivas, como el peroxinitrito. En concentraciones bajas tiene un papel regulador a través de la activación de la Guanilato Ciclasa Soluble que aumenta los niveles de GMPc en las células blanco. En el músculo liso vascular, el GMPc produce disminución del tono vascular mediante la reducción de la concentración de calcio intracelular y por regulación hacia abajo del aparato contráctil. Estas acciones son mediadas principalmente por la proteinquinasa dependiente de GMPc tipo I (3). Aún no se ha elucidado su papel exacto en la regulación del tono vascular, los estudios con inhibidores de la ONS han mostrado resultados contradictorios, y no parecen inducir vasoconstricción pulmonar. Es posible que estos hallazgos se deban a que la mayoría de estudios experimentales en animales, utilizan preparaciones con arterias de gran calibre, que son las que menos contribuyen, *in vivo*, a la resistencia vascular pulmonar. Los estudios en humanos utilizando el inhibidor de la ONS, L-NMMA, solo lograban HPA a dosis excesivamente altas, con dosis 10 veces menores ya se presentaba hipertensión arterial sistémica, sin ningún efecto en la vasculatura pulmonar (4). Otro punto interesante es que la expresión de la eONS es nula en vasos pulmonares

*Frank Boris Pernet Alvarado. Internista – Neumólogo. Especialista del servicio de neumología Hospital Militar Central.
Correspondencia: fpernett@cable.net.co

Tabla 1. Clasificación Clínica de la Hipertensión Pulmonar – Venecia 2003

<ul style="list-style-type: none"> 1. Hipertensión Pulmonar Arterial (HPA) <ul style="list-style-type: none"> 1.1. Idiopática (HPAI) 1.2. Familiar (HPAF) 1.3. Asociado con: (HPAA) <ul style="list-style-type: none"> 1.3.1. Enfermedad del Tejido Conectivo (ETC) 1.3.2. Cortocircuitos sistémico pulmonares congénitos 1.3.3. Hipertensión Portal 1.3.4. Infección por Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH) 1.3.5. Drogas y Toxinas 1.3.6. Otros (Trastorno de depósito de glicógeno, Enfermedad de Gaucher, Telangiectasia Hemorrágica Hereditaria, enfermedades del tiroides, hemoglobinopatías, síndromes mieloproliferativos, esplenectomía) 1.4. Asociadas con compromiso capilar o venoso significativo <ul style="list-style-type: none"> 1.4.1. Enfermedad Pulmonar Venoso-Oclusiva (EPVO) 1.4.2. Hemangiomas Capilar Pulmonar (HCP) 1.5. Hipertensión Pulmonar Persistente del Recién Nacido
<ul style="list-style-type: none"> 2. Hipertensión Pulmonar Asociada a Enfermedades Cardíacas Izquierdas <ul style="list-style-type: none"> 2.1. Enfermedad Ventricular o Auricular Izquierda 2.2. Enfermedad Valvular Izquierda
<ul style="list-style-type: none"> 3. Hipertensión Pulmonar Asociada a Enfermedades Pulmonares Respiratorias y/o Hipoxia <ul style="list-style-type: none"> 3.1. Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) 3.2. Enfermedad Pulmonar Intersticial 3.3. Desórdenes Respiratorios del Sueño 3.4. Desórdenes de Hipoventilación Alveolar 3.5. Exposición Crónica a Grandes Altitudes 3.6. Anormalidades del desarrollo
<ul style="list-style-type: none"> 4. Hipertensión Pulmonar asociada a enfermedad tromboótica y/o embólica crónica <ul style="list-style-type: none"> 4.1. Obstrucción tromboembólica de las arterias pulmonares proximales 4.2. Obstrucción tromboembólica de las arterias pulmonares dístales 4.3. Embolismo Pulmonar no tromboembólico (tumoral, parasitario, materiales extraños)
<ul style="list-style-type: none"> 5. Misceláneas <ul style="list-style-type: none"> Sarcoidosis, Histiocitosis X, Linfangioleiomiomatosis, compresión de vasos pulmonares (adenopatías, tumores, mediastinitis fibrosante)

Modificada de Simonneau, G., et al., Clinical classification of pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol, 2004 (2)

pequeños, y se encuentra en grandes cantidades en vasos pulmonares grandes y solo en < 25% de los vasos de mediano calibre (5). Algunos estudios adicionalmente han demostrado la producción de ON en los senos paranasales y este llegaría a la vía aérea con la inhalación (6).

Sin embargo, estudios más recientes han demostrado disminución en la producción endógena de ON en pacientes con HPA Idiopática (7), que puede de-

berse a una disminución de la producción basal de ON dependiente de ONS o por aumento del metabolismo del ON en estos pacientes. Otra explicación para la reducción de la producción endógena de ON es el estrés oxidativo. Estudios experimentales en corderos han demostrado que la infusión intratraqueal de Super óxido Dismutasa (SOD) disminuye la resistencia vascular pulmonar en modelos de animales con síndrome de dificultad respiratoria (8).

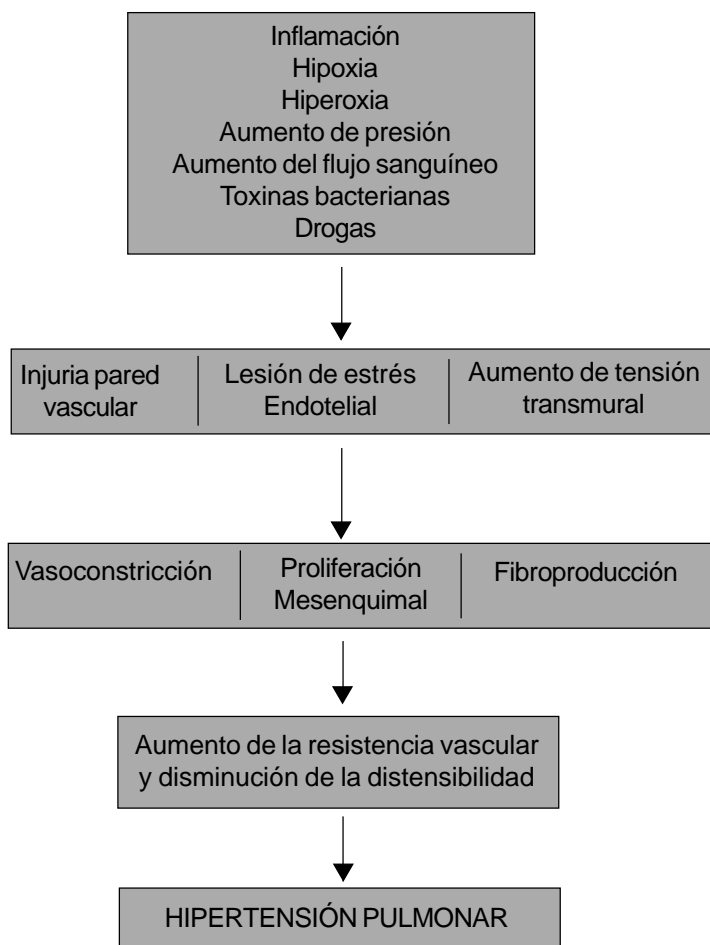


Figura 1. Cascada de eventos que conducen a hipertensión pulmonar.

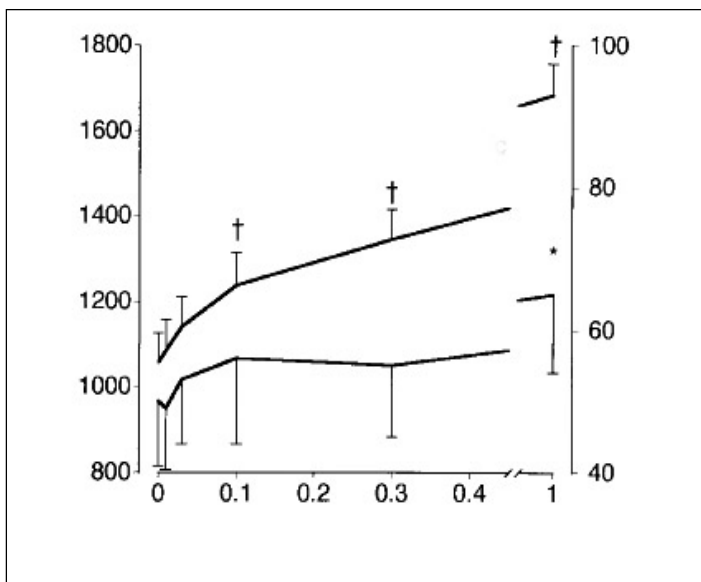


Figura 2. N^o-Monometil-L-Arginina (L-NMMA) induce vasoconstricción pulmonar en humanos sanos solo a grandes dosis, mientras que dosis menores son suficientes para producir HTA sistémica. * $p < 0.05$. † $p < 0.01$. Datos de referencia (4).

El segundo mensajero del ON, el GMP cíclico (cGMP) es inactivado por las fosfodiesterasas. Las isoenzimas 1, 3, 4 y 5 se expresan de manera variable en la vasculatura pulmonar y tienen diferentes acciones, de ahí que los diferentes inhibidores de fosfodiesterasas que existen tienen un perfil hemodinámico diferente (9). Un reporte reciente también sugiere una disminución de la caveolina en las lesiones plexiformes, que estaría en relación con sus características proliferativas (10). Esto resume las generalidades de la fisiopatología de la HPA (Figura 3), pero teniendo en cuenta las diversas causas vamos a revisar, brevemente, las características específicas de algunas causas de HPA.

CLASIFICACIÓN

Uno de los grandes cambios ocurrió en 1998 en la segunda conferencia mundial en HPA de 1998 en Evian, Francia, donde se modificó la clasificación previa de 1973. Esta clasificación trató de agrupar las diferentes formas de HPA según sus características clínicas y fisiopatológicas. Posteriormente en el 2003 en Venecia, durante la tercera conferencia mundial en HPA se cambió el término de HPA primaria por HPA Idiopática y se realizaron unos cambios menores a la estructura de la clasificación de Evian (2). Tabla 1.

HPAI e HPAF

Los principales hallazgos que diferencian estas dos patologías de las otras causas son:

- 1) Las células endoteliales que conforman las lesiones plexiformes son monoclonales, mientras que en otras formas de HPA son policlonales (11).
- 2) Las mutaciones heterocigotas en el gen del receptor de la proteína morfogénica del hueso tipo II (BMPR2, por sus siglas en inglés) se encuentran en el 50% de los casos de HPAF y en 10-25% de los pacientes con HPAI (12).
- 3) El factor de crecimiento de Fibroblastos básico (bFGF, por sus siglas en inglés) se encuentra aumentado de manera significativa en los pacientes con HPAI, comparados con los pacientes de HPAA a enfermedades del tejido conectivo o cardiopatías congénitas (13).
- 4) Niveles más elevados de anticuerpos contra células endoteliales con un perfil similar al de los pacientes con esclerosis sistémica (14).

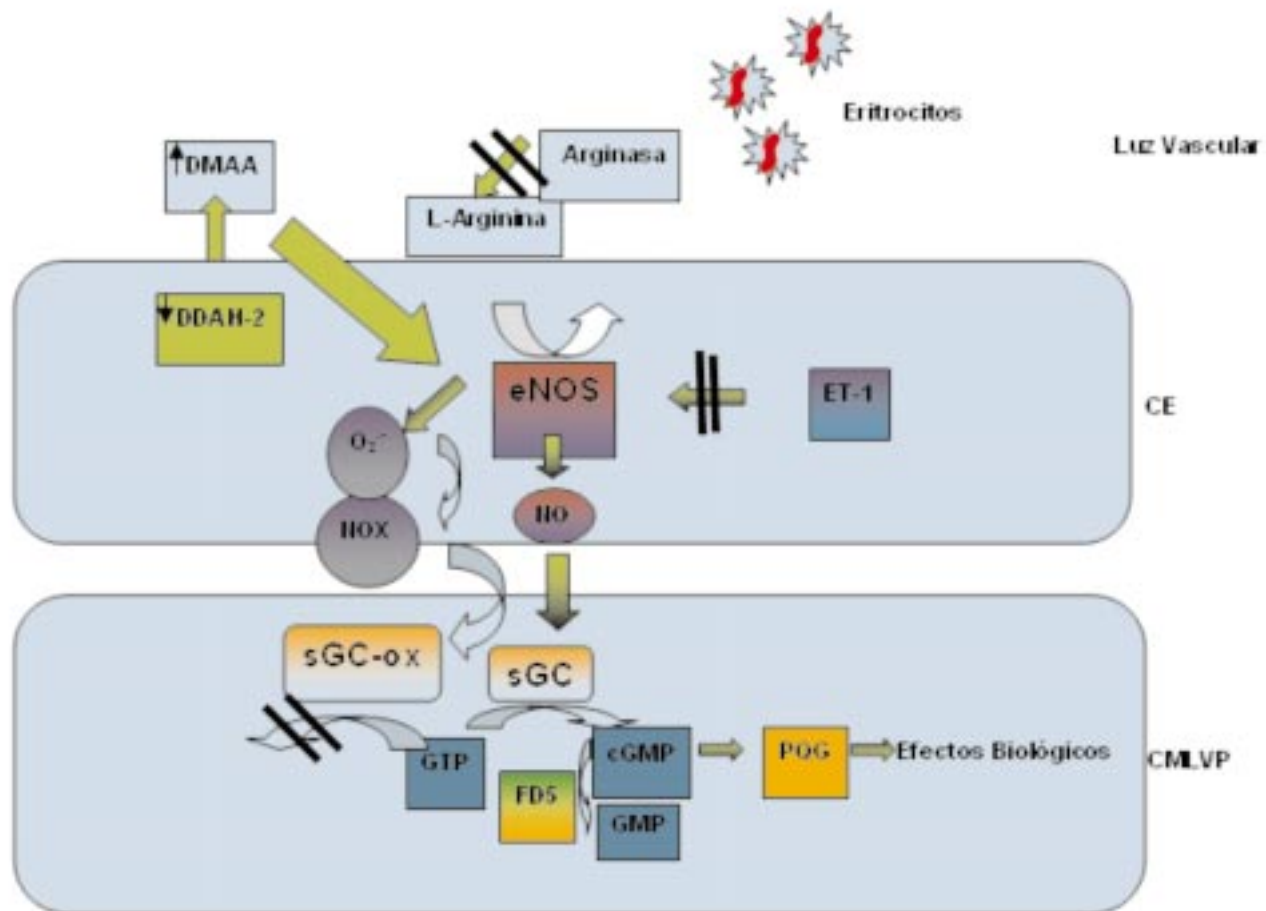


Figura 3. Alteraciones de la vía óxido nítrico (ON)-Guanosin Monofosfato cíclico (cGMP) en hipertensión pulmonar. Bajo condiciones fisiológicas Normales, la óxido nítrico sintetasa endotelial (eONS) cliva el ON del aminoácido L-arginina. El ON entra a las células de músculo liso de la vasculatura pulmonar donde activa la guanilato ciclasa soluble (sGC), que resulta en la formación de cGMP, que ejerce sus efectos biológicos principalmente por activación de la Fosfoquinasa G (PQG). El cGMP es desactivado por la Fosfodiesterasa 5 (FD5). Este sistema homeostático puede ser alterado en varios puntos en los pacientes con hipertensión pulmonar. Las concentraciones plasmáticas de L-arginina, el sustrato de la ONS, pueden reducirse por la actividad aumentada de la arginasa, especialmente en condiciones asociadas con hemólisis crónica. La actividad reducida de la enzima dimetilarginina dimetilaminohidrolasa (DDAH-2) resulta en un incremento plasmático de la dimetilarginina asimétrica (DMAA), que es un inhibidor endógeno de la ONS. Además, en la presencia de concentraciones elevadas de DMAA, la eONS puede producir radicales de oxígeno ($O_2^{\cdot-}$), que llevan a una inactivación del ON (ONX) y a disfunción endotelial. La actividad de la eONS puede ser reducida por la endotelina-1 (ET-1). El estrés oxidativo puede desactivar la sGC porque la forma oxidada de la enzima (sGC-ox) no es capaz de formar cGMP. CE = célula endotelial; CMLVP = célula muscular lisa de la vasculatura pulmonar. Modificado de referencia [9]

Infección por virus de la inmunodeficiencia humana

Hasta el momento los estudios *in vivo* e *in vitro* no han podido demostrar la presencia del virus en las células del endotelio vascular pulmonar, tampoco se ha encontrado DNA o antígeno p24 en el endotelio de pacientes con infección e HPA. Por lo que se considera que la causa debe ser indirecta. Hay evidencia que las proteínas gp 120 del virus, inducen secreción de la endotelina 1 (15). También hay evidencia indirecta que la Terapia Antiretroviral Altamente Activa mejora la

sobrevida y el compromiso hemodinámico de estos pacientes (16). Adicionalmente existe controversia, con respecto a la coinfección por el Virus del Herpes Humano 8, el cual tiene un gran tropismo por la vasculatura, pues existe evidencia serológica del virus en pacientes sin infección por VIH y con HPAI (17, 18).

Anemia de células falciformes

Probablemente la hemólisis sea la causante de las alteraciones del endotelio vascular. Hasta el momento existen dos mecanismos posibles para explicar la HPA

en estos pacientes. El primero se debe a la liberación de la arginasa de los glóbulos rojos en el plasma, disminuyendo la síntesis de ON; y esta misma hemólisis aumenta los niveles de hemoglobina plasmática libre que captura el ON endotelial. La hemólisis tiene un efecto protrombótico adicional al activar las plaquetas, lo cual lleva a producir microtrombosis, que asociadas a la vasoconstricción producen remodelación vascular y proliferación del músculo liso y de la íntima (19).

ASOCIADA A HIPOXIA

El porque algunos individuos desarrollan hipertensión pulmonar asociada a hipoxia y otros no, es todavía una duda difícil de resolver. Y en el camino para resolver esta duda debemos mirar los estudios de fisiología aplicada en especies de animales diferentes a los humanos. Lo primero que se conoció es que la respuesta de la vasculatura pulmonar a la hipoxia es diferente entre especies. Y se debe recordar que la hipertensión pulmonar aguda asociada a la hipoxia, no se traduce necesariamente en HPA crónica. En los animales nativos de grandes altitudes se encuentra menor concentración de Factor de Crecimiento Transformante β 1 (TGF β 1, por sus siglas en inglés) el cual tiene un papel importante en la diferenciación de fibroblastos a miofibroblastos, que es un paso crucial en la remodelación vascular (20). La hipoxia también parece inducir aumento de leucocitos y mediadores inflamatorios que influyen en la remodelación vascular (21). La vasoconstricción pulmonar hipóxica, que es mediada por especies de oxígeno reactivo en la cadena de transferencia de electrones mitocondrial, y por canales de potasio, es un mecanismo fisiológico, pero en ciertas ocasiones, su respuesta exagerada puede llevar a HPA crónica (22)

BIBLIOGRAFÍA

- Rubin, L.J., Executive Summary: Diagnosis and Management of Pulmonary Arterial Hypertension: ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*, 2004; 126(1_suppl): p. 4S-6.
- Simonneau, G., et al., Clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*, 2004;43(12 Suppl S): p. 5S-12S.
- Hampel, V. and J. Herget, Role of Nitric Oxide in the Pathogenesis of Chronic Pulmonary Hypertension. *Physiol. Rev.*, 2000;80(4):1337-1372.
- Stamler, J.S., et al. Nitric oxide regulates basal systemic and pulmonary vascular resistance in healthy humans. *Circulation*, 1994; 89(5):2035-40.
- Xue, C., et al. Distribution of ONS in normoxic vs. hypoxic rat lung: upregulation of ONS by chronic hypoxia. *Am J Physiol*, 1994; 267(6): L667-78.
- Menzel, L., et al. Temporal nitric oxide dynamics in the paranasal sinuses during humming. *J Appl Physiol*, 2005; 98(6): 2064-71.
- Demoncheaux, E.A.G., et al. Decreased Whole Body Endogenous Nitric Oxide Production in Patients with Primary Pulmonary Hypertension. *Journal of Vascular Research*, 2005; 42(2):133-136.
- Kinsella, J.P., et al. Superoxide Dismutase Improves Gas Exchange and Pulmonary Hemodynamics in Premature Lambs 10.1164/rccm.200501-146OC. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2005;172(6): 745-749.
- Hoepfer, M.M. and L.J. Rubin, Update in Pulmonary Hypertension 2005 10.1164/rccm.2512003. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2006;173(5): 499-505.
- Achcar, R.O.D., et al. Loss of Caveolin and Heme Oxygenase Expression in Severe Pulmonary Hypertension 10.1378/chest.129.3.696. *Chest*, 2006;129(3):696-705.
- Rudarakanchana, N., R.C. Trembath, and N.W. Morrell, New insights into the pathogenesis and treatment of primary pulmonary hypertension. *Thorax*, 2001;56(11):888-890.
- Elliott, C.G. Genetics of pulmonary arterial hypertension: current and future implications. *Semin Respir Crit Care Med*, 2005. 26(4): 365-71.
- Benisty, J.I., et al. Elevated Basic Fibroblast Growth Factor Levels in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension. *Chest*, 2004; 126(4): 1255-1261.
- Tamby, M.C., et al. Anti-endothelial cell antibodies in idiopathic and systemic sclerosis associated pulmonary arterial hypertension. *Thorax*, 2005; 60(9): 765-772.
- Kanmogne, G.D. Noninfectious pulmonary complications of HIV/AIDS. *Curr Opin Pulm Med*, 2005;11(3): 208-12.
- Zuber, J.P., et al. Pulmonary arterial hypertension related to HIV infection: improved hemodynamics and survival associated with antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis*, 2004; 38(8):1178-85.
- Cool, C.D., et al. Expression of human herpesvirus 8 in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med*, 2003;349(12):1113-22.
- Montani, D., et al. Human herpes virus 8 in HIV and non-HIV infected patients with pulmonary arterial hypertension in France. *Aids*, 2005;19(11):1239-40.
- Castro, O. and M.T. Gladwin, Pulmonary hypertension in sickle cell disease: mechanisms, diagnosis, and management. *Hematol Oncol Clin North Am*, 2005;19(5): 881-96, vii.
- Rhodes, J. Comparative physiology of hypoxic pulmonary hypertension: historical clues from brisket disease. *J Appl Physiol*, 2005; 98(3):1092-1100.
- Stenmark, K.R., et al. Hypoxia, leukocytes, and the pulmonary circulation. *J Appl Physiol*, 2005;98(2):715-721.
- Moudgil, R., E.D. Michelakis, and S.L. Archer, Hypoxic pulmonary vasoconstriction. *J Appl Physiol*, 2005;98(1):390-403.

Neumonía de lenta resolución

Slowly resolving pneumonia

Alirio Rodrigo Bastidas Goyes, MD*; Robin Alonso Rada Escobar, MD**

RESUMEN

La neumonía de lenta resolución se define como aquella cuya sintomatología persiste luego de 10 días de un tratamiento antibiótico adecuado o la persistencia de los infiltrados radiológicos, que permanecen constantes después de seis semanas de la evaluación radiológica inicial. Esta inadecuada respuesta se debe principalmente a la existencia de gérmenes resistentes, enfermedades sistémicas, estados de inmunosupresión y a la presencia de determinadas patologías que semejan procesos infecciosos. Existen aún interrogantes sobre la fisiopatología y el enfoque terapéutico a seguir; de ahí la importancia de conocer y entender los mecanismos relacionados con la inapropiada evolución para llegar a una aproximación diagnóstica más acertada. En esta revisión se exponen los diferentes postulados que sobre el tema se han escrito y con base en estos se propone un esquema para un diagnóstico más preciso.

Palabras claves: Neumonía de lenta resolución (NLR), neumonía sin resolución (NSR), neumonía crónica (NC).

SUMMARY

The Pneumonia of slow resolution is defined as that whose symptomatology persists after 10 days of an adequate antibiotic treatment or the persistence of radiographic infiltrations that stay constant after 6 weeks from the initial radiographic evaluation. This inadequate answer is due mainly to the presence of resistant germs, systemic diseases, immunosuppression stages and the presence of certain pathologies that are similar to infectious processes. There are still questions about the pathophysiology and therapeutic focus to follow; therefrom the importance of knowing and understanding the related mechanisms with the inappropriate evolution to reach a more accurate diagnostic approximation. It is exposed in this review, the different postulates that have been written about the issue and based on these, an scheme for a more precise diagnostic is proposed.

Keywords: Slowly resolving pneumonia (SRN) Non resolving pneumonia (NSR), chronic Pneumonia (NC).

INTRODUCCIÓN

El retraso en la resolución tanto clínica como imagenológica de una neumonía es una situación a la cual el médico se ve enfrentado con alguna frecuencia en la práctica clínica y son motivo de duda diagnóstica y presunción de falla terapéutica. La verdadera incidencia de neumonía de lenta resolución se desconoce, sin embargo se calcula que la prevalencia de infiltrados neumónicos no resueltos oscila entre un 10 y 25% de todas las neumonías adquiridas en la comunidad y alcanza entre 30 y 67% en las adquiridas en el hospital (1,2). Además son una causa común de consulta especializada alcanzando un 15% de visitas al neumólogo y de hasta un 10% de procedimientos broncoscopios, así mismo, esta entidad contribuye al aumento de la morbimortalidad atribuible a infecciones respiratorias (3-5).

DEFINICIÓN

El término neumonía es usualmente aplicado para identificar una variedad de situaciones clínicas en las cuales los síntomas y signos encontrados reflejan histopatológicamente una inflamación en el alvéolo, vías aéreas dístales e intersticio pulmonar en la cual hay un reemplazo del aire alveolar por células blancas, glóbulos rojos y fibrina, como respuesta a estímulos nocivos, que en la mayoría de los casos son microorganismos, lo cual se refleja en alteraciones clínicas y paraclínicas como tos, disnea, hipoxemia e infiltrados asimétricos en la radiografía de tórax en la mayoría de los casos (6-10); y donde su evolución está dada básicamente por la causa etiológica, la respuesta inmunológica y terapéutica a la infección.

*Residente de Medicina Interna Nivel III del Hospital Militar Central Bogotá - Universidad Militar Nueva Granada.

** Internista Neumólogo. Coordinador Académico del Servicio de Medicina Interna del Hospital Militar Central de Bogotá - Universidad Militar Nueva Granada.

Correspondencia: aliriorodrigo@yahoo.com

La neumonía tiene una evolución que se puede evaluar en dos fases, la resolución de la enfermedad aguda y la resolución de los infiltrados radiológicos. Considerándose como evolución normal aquella en la cual la respuesta al tratamiento instaurado se presenta con respecto a lo esperado habitualmente: disminución o desaparición de los síntomas respiratorios y de la respuesta inflamatoria sistémica en promedio al tercer día de iniciado el tratamiento, el resto de los hallazgos tanto clínico como paraclínicos desaparecen entre el día 7 y 14, radiográficamente se debe esperar por lo menos la resolución del 50% de los infiltrados radiográficos hacia el día 15 y casi totalmente, un mes después del inicio de la enfermedad, sin embargo, hay que tener en cuenta que en ciertas situaciones especiales puede existir cambios en el curso de la enfermedad que pueden incluirse dentro de la evolución "normal" como se revisará más adelante (7, 12-15).

Cuando la neumonía no sigue el curso de resolución clínica, radiológica y microbiológica descrito se clasifica en cuatro grupos:

Neumonía progresiva

Deterioro clínico después de 24 horas de tratamiento con aumento del 50% de los infiltrados radiológicos, deterioro de la condición clínica dado por la necesidad de la ventilación mecánica, el shock y el SDRA que requiere traslado a una unidad de cuidados intensivos, siendo necesario la reevaluación urgente para el replanteamiento terapéutico (12, 13, 16, 17, 18).

Neumonía de Lenta Resolución (NLR) y Neumonía sin Resolución (NSR)

Es un síndrome en el cual los infiltrados focales empiezan con asociación de síntomas clínicos de infección pulmonar aguda (fiebre, expectoración, malestar o disnea) y se mantienen sin mejoría o empeoran a pesar de haber llevado a cabo un tratamiento antibiótico adecuado durante por lo menos 10 días o la persistencia de las opacidades radiográficas, las cuales no resuelven dentro de las ocho semanas siguientes del inicio de la neumonía. Operacionalmente, la NSR a menudo representa un proceso no infeccioso que asemeja una infección y la NLR es usualmente el resultado de la falta de respuesta a la terapia antibiótica o a la inadecuada respuesta inmunológica del huésped (19-23).

Neumonía recurrente

Corresponde a episodios de infección pulmonar aguda que ocurren en el mismo paciente por lo menos dos veces durante el lapso de un año o más de tres neumonías en cualquier lapso de tiempo (19). La definición

requiere que haya completa resolución clínica y de los hallazgos radiológicos entre cada uno de los episodios. Hay que tener en cuenta que cuando se limita el problema en un lapso de tiempo (un año) se reduce el espectro de los mecanismos etiopatogénicos involucrados en las recurrencias (19, 21).

Neumonía crónica

Término empleado para referirse a pacientes quienes desarrollan lentamente síntomas respiratorios progresivos en semanas o meses, y donde la radiografía de tórax muestra anomalías que persisten por más de un mes y frecuentemente progresan (19, 24), sin embargo, su etiología, factores de riesgo y método diagnóstico prácticamente no difieren de la NLR o NSR motivo por el cual se tomará como sinónimo de éstas (25). Estas condiciones implican un gasto sustancial de recursos económicos, determinado por hospitalizaciones prolongadas y por procedimientos diagnósticos y terapéuticos de costo alto y complejidad elevada, son un reto diagnóstico donde se requiere conocer el agente causal, historia natural y respuesta al manejo terapéutico de las diferentes etiologías implicadas (26-28).

ETIOPATOGENIA

Amberson clasificó las causas posibles de retardo en la resolución clínica de la neumonía en: complicaciones de infección bacteriana (absceso, empiema), infecciones por gérmenes de presentación no usual (tuberculosis, virus, hongos), anomalías del aclaramiento bronquial (bronquiectasias, cuerpo extraño endobronquial), enfermedades no infecciosas que comprometen el parénquima pulmonar (neoplasia, vasculitis, drogas, hemorragia pulmonar). En nuestra revisión para entender el porque una neumonía no presenta una evolución clínica satisfactoria hay que tener en cuenta seis aspectos etiopatogénicos básicos:

- 1) Características del huésped.
- 2) Características del microorganismo.
- 3) Terapia antibiótica.
- 4) Complicaciones.
- 5) Error diagnóstico.
- 6) Gérmenes de presentación no usual.

Características del huésped

La patogénesis y curso de la neumonía depende del equilibrio de la interacción entre los mecanismos de defensa del hospedero, factores microbianos y terapia instaurada (10, 29). Las líneas de defensa en el sistema respiratorio incluyen barreras anatómicas, péptidos antimicrobianos no específicos, el aclaramiento

mucociliar y el reconocimiento del sistema inmune a través de receptores moleculares que desencadenan en primer lugar una respuesta innata y luego una respuesta específica (30). Las alteraciones en cualquier punto de las líneas de defensa por enfermedades propias como por condiciones adquiridas, influyen de manera directa en la evolución clínica y radiológica de la neumonía (31).

Los factores biológicos, celulares y moleculares del sistema inmune juegan un papel fundamental en la resolución de la neumonía, una vez superada la defensa intrínseca del huésped la respuesta innata a través células fagocíticas entra en acción (32). En la primera fase (congestión) predominan las bacterias y los neutrófilos; en la segunda fase (hepatización roja) se acumulan junto con hematíes y fibrina, células que son reclutadas de la circulación sistémica y que llegan a los alvéolos a través de moléculas de adhesión y cuya acción es fagocitar y liberar enzimas proteolíticas antibacterianas (33), luego en las siguientes fases (hepatización gris – resolución) los macrófagos degradan los productos de los leucocitos, y derivados de fibrina produciéndose al final un residuo granuloso semilíquido que es reabsorbido.

Uno de los componentes de la pared bacteriana del neumococo el polisacárido capsular es un factor importante en la patogénesis de la neumonía por este germen, pero las toxinas secretadas por esta bacteria, como la neumolisina, y el ácido teicoico, incrementan la respuesta inflamatoria en el pulmón y juegan un papel importante en este fenómeno (42). La presencia de pneumolisina en el neumococo está implicada en un rápido desarrollo de neumonía y bacteremia, así como cambios histológicos y una respuesta inflamatoria más severa que retrasa el curso de recuperación (43).

Finalmente la expresión anormal del sistema inmune que lleva a inflamación persistente desencadenada por la exposición a determinadas injurias es el reflejo de una respuesta genética determinada y que se ha relacionado a una serie de condiciones clínicas como la granulomatosis de Wegener y la Bronquiolitis Obliterante con Neumonía Organizada (BOOP) (44).

Factores de riesgo que retrasan la resolución normal de neumonía

La resolución de la neumonía es variable, como mencionamos depende de factores de huésped y del agente causal, sin embargo, el clínico puede darse una idea de la resolución clínica y radiológica cuando tiene en cuenta estos factores, y de esta manera, dar una utilización razonable a los recursos de salud disponibles. Es así, y teniendo en cuenta las bases fisiopatológicas ya mencionadas que podemos definir unos factores de riesgo

que se ven implicados en el curso clínico y en el aclaramiento radiológico, siendo estas la edad avanzada, la presencia de comorbilidades y la inmunosupresión (22).

Edad

En las personas mayores de 60 años, es frecuente que la neumonía tenga una presentación clínica diferente (45), siendo más prevalente y con curso clínico más severo. El aclaramiento de la radiografía está correlacionado inversamente con la edad y el número de lóbulos comprometidos llegando a duplicar en tiempo la normalización de la radiografía cuando se compara con pacientes jóvenes (22, 46). La causa de lentitud en la resolución de neumonía en el paciente anciano es multifactorial (47). La edad se relaciona con el deterioro de varios componentes de defensa del huésped, incluido la respuesta celular y humoral, su asociación con comorbilidades y su presentación clínica diferente puede retrasar el diagnóstico e inicio del tratamiento apropiado. Además, la elasticidad disminuye, hay debilidad de los músculos respiratorios, y la fuerza de la tos esta disminuida (48-50) siendo necesario un enfoque individualizado (51, 52).

Comorbilidad

La enfermedad sistémica está presente en 96% de los pacientes quienes fallan la resolución de neumonía en 30 días (16, 19). Enfisema, bronquitis crónica y el asma son las más prevalentes. Cuando la enfermedad pulmonar no es avanzada FEV1 mayor del 50% los organismos más frecuentemente infectantes son neumococo, en contraste, con los pacientes con compromiso severo se aíslan más frecuentemente organismos gram negativos. La falla cardíaca es otra condición que retrasa la resolución para la neumonía, la b-metil digoxina disminuye el aclaramiento del neumococo del árbol respiratorio inferior (19).

Inmunosupresión

El uso de esteroides para el tratamiento de pacientes con EPOC se ha considerado el factor de riesgo más importante para infecciones oportunistas en el paciente que con retraso en la resolución de la neumonía. El consumo de alcohol es también otro factor importante involucrado en la evolución, la intoxicación aguda además de aumentar el riesgo de broncoaspiración e infección polimicrobiana impide el reclutamiento de los mediadores de respuesta inflamatoria sistémica e interfiere con la habilidad para la adherencia a superficies endoteliales, el abuso crónico ejerce efectos adversos en los neutrófilos alveolares y macrófagos. Las enfermedades neoplásicas, VIH, la diabetes, son también importantes. Y en este subgrupo de pacientes es donde juega un papel importante la broncoscopia temprana (53).

Características del microorganismo

Las características microbianas en cuanto a virulencia, mecanismos de resistencia y escape a la acción del sistema inmune y terapia antibiótica de cada agente causal así como su aislamiento microbiológico juega un papel crucial en el enfoque terapéutico y pronóstico de la infección, el comportamiento radiológico también se ve influenciado. La falla de la erradicación es más común en infecciones con organismos considerados de alto riesgo como *Pseudomona* sp, *Acinetobacter*, y *Stafilococcus aureus* meticilino resistente (MRSA).

Los parámetros de resolución varían dependiendo de si la neumonía es adquirida en la comunidad o en el centro hospitalario, y en gran parte esto se explica por el tipo de gérmenes implicados. La colonización por gram negativos ocurre en un 60% de los pacientes hospitalizados críticamente enfermos, en un 40% de los hospitalizados crónicamente y en un 23% de pacientes en unidades de cuidado crónico aumentando la mortalidad y estancia hospitalaria. La presencia de MRSA está relacionada con el retraso en resolución de los síntomas, la aparición de cicatrices a nivel pulmonar y la necesidad de unidad de cuidados intensivos con aumento en el tiempo de requerimiento de ventilación mecánica (19). Al contrario cuando la neumonía es adquirida en comunidad los tiempos de resolución son menores cuando se comparan con las hospitalarias.

Terapia antibiótica

La mala elección del antibiótico en las primeras horas del diagnóstico, retraso en la aplicación, dosis inadecuadas y mal empleo de terapia coadyuvante influyen de manera directa en la evolución clínica y radiológica de la neumonía (12,13, 29). La rápida instauración de antibióticos es conocido que reduce la mortalidad y la estancia hospitalaria.

Complicaciones

Las complicaciones de la neumonía pueden ser pulmonares o extrapulmonares, debe tenerse en cuenta que entre estas últimas hasta un 10% de pacientes por diseminación hematogena pueden presentar, meningitis, artritis, endocarditis, pericarditis, peritonitis y empiema, Entre las complicaciones pulmonares podríamos mencionar la formación de abscesos especialmente en las infecciones causadas por anaerobios, *Klebsiella* y *Stafilococcus* (8, 22). En adición varias condiciones clínicas pueden retrasar el aclaramiento radiológico de la neumonía, estas incluyen falla renal, falla cardíaca, embolismo pulmonar con infarto y el

infarto agudo del miocardio. En los pacientes que desarrollan sepsis severa, shock, SDRA, falla orgánica múltiple por neumonía, la resolución radiológica y el curso clínico se retrasa. Una complicación tardía de neumonía adquirida en la comunidad es la neumonía adquirida en el hospital que debe sospecharse en los pacientes que aparentemente no responden a la terapia (12, 54).

Error diagnóstico

En los cuadros de neumonía que no mejora o existe al contrario deterioro del manejo instaurado se debe considerar si el diagnóstico inicial es el correcto (7, 12, 22, 55), se deben tener en cuenta al respecto las patologías que simulan procesos neumónicos bacterianos sin serlo (56). El diagnóstico diferencial es muy amplio e incluye enfermedades neoplásicas como el carcinoma bronquioloalveolar (57), los linfomas (58), procesos inflamatorios crónicos como sarcoidosis (59), vasculitis pulmonares, proteinosis alveolar (60), eosinofilia pulmonares, neumonía criptogénica organizada, tromboembolismo pulmonar, exposición a tóxicos son también causa de imágenes radiológicas que simulan neumonía.

Gérmenes de presentación no usual

Para el diagnóstico de organismos inusuales debe tenerse un alto índice de sospecha, Las micobacterias son organismos no tratados adecuadamente con la terapia estándar para NAC. De hecho, la terapia antibiótica puede en parte alterar la evolución de la enfermedad, dificultando un diagnóstico preciso en el futuro. La tuberculosis puede asemejarse en la clínica y en los hallazgos radiográficos a la NAC y en países con alta prevalencia siempre debe buscarse (61). La infección primaria o reactivación de la infecciones fúngicas debe ser sospechada en individuos de áreas endémicas. Las micosis endémicas incluyen la infección con *Blastomices dermatitidis*, *Histoplasma capsulatum* y *Coccidioides immitis*. Estas infecciones son a menudo asintomáticas pero puede presentar como las enfermedades prolongadas con la fiebre y malestar.

En la Tabla 1. Se resumen las posibles etiologías infecciosas y no infecciosas que se deben evaluar en un cuadro de neumonía de lenta resolución.

DIAGNÓSTICO

La clave se basa en conocer sus posibles causas que producen infiltrados pulmonares, el tiempo y evolución de los mismos y el empleo adecuado de otras ayudas diagnósticas.

Tabla 1. Etiología del Síndrome de Neumonía de Lenta Resolución.

Agentes Infecciosos que típicamente causan el síndrome de NLR.
Bacterias y Actinomicetos:
<ul style="list-style-type: none"> • Bacterias aeróbicas y anaeróbicas. • <i>Actinomyces</i> spp. • <i>Propionibacterium propionicus</i>. • <i>Nocardia</i> spp. • <i>Rhodococcus equi</i>. • <i>Burkholderia pseudomallei</i>.
Micobacterias:
<ul style="list-style-type: none"> • <i>Mycobacterium tuberculosis</i>. • <i>Mycobacterium kansasii</i>. • <i>Mycobacterium avium complex</i>
Hongos:
<ul style="list-style-type: none"> • <i>Aspergillus</i> spp. • <i>Blastomyces dermatitidis</i>. • <i>Coccidioides immitis</i>. • <i>Criptococcus neoformans</i>. • <i>Emmonsia</i>. • <i>Histoplasma capsulatum</i>. • <i>Sporothrix schenckii</i>. • <i>Paracoccidioides brasiliensis</i>.
Protozoos.
<ul style="list-style-type: none"> • <i>Entamoeba histolytica</i>.
Parásitos:
<ul style="list-style-type: none"> • <i>Echinococcus granulosus</i>. • <i>Esquistosoma</i>: <i>Esquistosoma hematobium</i>, <i>japonicum</i>, <i>mansoni</i>. • <i>Paragonimus westermani</i>.
Causas no Infecciosas
Neoplasias:
<ul style="list-style-type: none"> • Carcinomas (primario o metastásico). • Linfoma.
Sarcoidosis.
Hemorragia alveolar difusa.
Amiloidosis.
Vasculitis (enfermedades autoinmunes):
<ul style="list-style-type: none"> • Lupus eritematoso sistémico. • Poliarteritis nodosa. • Granulomatosis y angeitis alérgica (Síndrome de Churg-Strauss). • Esclerosis sistémica progresiva. • Artritis reumatoide. • Enfermedad mixta del tejido conectivo (Síndrome de Overlap). • Granulomatosis de Wegener. • Granulomatosis linfomatoide.
Químicos, drogas o inhalación:
<ul style="list-style-type: none"> • Nitrofurantoina. • Amiodarona. • Mitomicina. • Uso de drogas ilícitas.

Radiación.
Embolismo pulmonar agudo o crónico.
Obstrucción bronquial con atelectasias (tumor, cuerpo extraño).
Infiltración pulmonar con síndrome de Eosinofilia: <ul style="list-style-type: none"> · Síndrome de Löffler – usualmente transitório. · Eosinofilia tropical. · Neumonía más asma (Aspergillosis broncopulmonar alérgica). · Granulomatosis broncocéntrica. · Vasculitis. · Neumonía eosinofílica crónica.
Neumoconiosis.
Formas crónicas de Alveolitis Alérgica Extrínseca (Neumonitis Hipersensibilidad).
Otras enfermedades pulmonares de causa no conocida: <ul style="list-style-type: none"> · Bronquiolitis obliterante con neumonía organizada. · Neumonía intersticial crónica (Alveolitis fibrosa, fibrosis pulmonar idiopática). · Neumonía intersticial usual (NIU) · Neumonía intersticial descamativa (NID). · Neumonía intersticial linfocítica (NIL). · Neumonía intersticial de Células Gigantes (NIG).
Granuloma Eosinofílico (Histiocitosis X).
Linfangioliomiomatosis.
Síndrome de Goodpasture.
Proteinosis alveolar pulmonar (fosfolipoproteinosis).
Microlitiasis alveolar pulmonar.
Hemosiderosis Pulmonar Idiopática.
Lesiones Angiocéntricas Inmunoproliferativas.

Tomado Mandell, Douglas, Benett's, Principes and Practice of Infectios Diseases 6th edition. 2005.

El paso inicial involucra la reevaluación de los posibles factores relacionados con el huésped y el grado de compromiso de la enfermedad, se evaluará la edad avanzada, enfermedades concomitantes sistémicas, inmunosupresión, presencia de bacteremia en la neumonía neumocócica, o el compromiso multilobar. Si no hay factores asociados con el retraso de la resolución una investigación de diagnósticos alternativos puede ser desarrollada. Los datos microbiológicos si están disponibles deben ser siempre considerados incluyendo los resultados de cultivos previos y la susceptibilidad a los antibióticos ya que la principal causa de neumonía que no resuelve son las infecciones no tratadas adecuadamente.

Dependiendo del método de recuperación, si los cultivos repetidos son negativos, la neumonía por microorganismos frecuentes es improbable. Y uno de dos caminos pueden ser tomado: 1) tratamiento con un

agente microbiano alternativo lo cual no es recomendable si se realiza a ciegas o 2) la discontinuación de la terapia seguida de una toma de muestra para cultivo a las 48 a 72 horas, con la opción de biopsia pulmonar; hay que anotar que si el paciente presenta un mayor deterioro clínico la reevaluación inmediata al manejo y diagnóstico es obligatoria.

Aunque el examen físico y los datos de laboratorio proveen poca información para determinar la etiología específica, la historia clínica es particularmente importante. El antecedente de viajes, medicación, historia ocupacional y consumo de drogas ilícitas. Los viajes a áreas endémicas pueden sugerir la posibilidad de enfermedades por hongos, bacterias infrecuentes o infecciones por helmintos. Similarmente, la historia de exposición de uno o más antígenos puede ser importante en el diagnóstico de neumonitis de hipersensibilidad, pulmón de granjero, etc.

Exámenes auxiliares

El cuadro hemático sin duda puede orientar el diagnóstico, la asociación de infiltrados pulmonares con disminución en los niveles de hemoglobina obliga a pensar en la hemorragia alveolar, y enfermedades crónicas. El recuento diferencial y el aumento de eosinófilos orientan a los síndromes de neumonía eosinofílica que en el contexto de un cuadro crónico pueden corresponder a neumonía eosinofílica crónica, aspergillosis bronco pulmonar alérgica, el síndrome de Churg Strauss, el síndrome hipereosinofílico; sin olvidar que la BOOP puede cursar hasta en un 25% con elevación de eosinófilos. Las pruebas de función renal pueden orientar a patologías con compromiso sistémico entre las que se encuentran las vasculitis (20-22).

Estudios radiográficos

Aunque radiológicamente no se puede establecer la etiología de la neumonía ya que ningún parámetro es exclusivo de un germen (62), este recurso da claves importantes y útiles que pueden orientar la causa, mostrar enfermedades asociadas, presencia de complicaciones, severidad y curso de la enfermedad (63, 64). La radiografía de tórax es el estudio imagenológico de elección para la descripción inicial de los infiltrados, evaluación y seguimiento de los pacientes con neumonía (65-67). Se conoce que la tasa de resolución de infiltrados en neumonía difiere entre los diferentes patógenos comunes involucrados, La neumonía que es producida por microorganismos agresivos como el *S. aureus*, *Legionella* y bacilos gram negativos entéricos, a menudo producen una lenta resolución en los infiltrados. Cuando la neumonía la causan patógenos comunes como el *S. pneumoniae*, *M. pneumoniae*, y *C. pneumoniae* se espera que exista en promedio una resolución y normalización en la radiografía de tórax a las 6 semanas en el 80 % de los pacientes, tiempo que se ve afectado principalmente por la presencia de factores de riesgo y severidad de la infección (2,19-21).

Tomografía computarizada

Ofrece mejor visualización de los hallazgos pulmonares así como la posibilidad de poder evaluar el mediastino y la pared torácica, orienta además sobre la etiología de los distintos hallazgos observados y su localización anatómica (68, 69); Se pueden evaluar además la presencia de complicaciones como el empiema, lesiones endobronquiales y adenomegalias. Según el tiempo de inicio de evolución, la tomografía puede llegar a tener una gran confiabilidad orientando en el diagnóstico especialmente en la patología que se presenta de manera aguda (70), Sin embargo, se debe siempre tener en cuenta que existen limitaciones ya que los parámetros no son 100% específicos (71, 72).

Fibrobroncoscopia

Es uno de los exámenes iniciales en la evaluación temprana de la neumonía que no resuelve, las indicaciones para fibrobroncoscopia en NAC son pobremente definidas. En contraste con la neumonía asociada a ventilación mecánica (NAV), la NAC es a menudo caracterizada por la inhabilidad de detectar el agente etiológico y hasta en un 40% de los casos no se demuestra aislamiento causal a pesar de la búsqueda agresiva. A pesar de estas consideraciones, la motivación primaria para realizar fibrobroncoscopia en pacientes con sospecha de NAC es el deseo de excluir un proceso obstructivo en bronquios que puede ser de origen neoplásico o por cuerpo extraño en bronquios. La segunda indicación de fibrobroncoscopia es la no resolución de los hallazgos radiológicos y/o la persistencia de síntomas a pesar de un adecuado tratamiento (73). La muestra debe ser tomada idealmente con cepillo protegido y los cultivos deben ser procesados por método cuantitativo y sus resultados pueden indicar: si están estériles la ausencia de infección, o la adecuada cobertura antibiótica, se puede también realizar el aislamiento de gérmenes resistentes o enfermedades polimicrobianas (74). En pacientes inmunocomprometidos la fibrobroncoscopia se convierte en un procedimiento útil ya que en pacientes VIH positivo o trasplantados la presencia de infiltrados pulmonares difusos son secundarios en un alto porcentaje a gérmenes oportunistas (73, 75, 76).

Biopsia pulmonar abierta

Su realización se basa en la identificación de etiología no aclarada con los métodos convencionales. Su utilización en el paciente inmunocomprometido rara vez es necesaria. De hecho mucha información en la literatura refiere su uso en individuos inmunocomprometidos (77) y muy pocas veces necesaria en individuos inmunocompetentes, sin embargo, en muchos estudios es el estándar de oro para el diagnóstico de NLR y la NSR, la indicación primaria es este aspecto es la exclusión de etiologías no infecciosas y donde sus resultados positivos o negativos son de importancia para redirigir la terapia (78). Adquiriendo, especial importancia para diagnósticos alternativos en los infiltrados que progresan o que persisten crónicamente en pacientes seleccionados adecuadamente (79).

Abordaje y algoritmo

En la Figura 1 se expone el método de abordaje y algoritmo para enfocar un paciente con neumonía de lenta resolución.

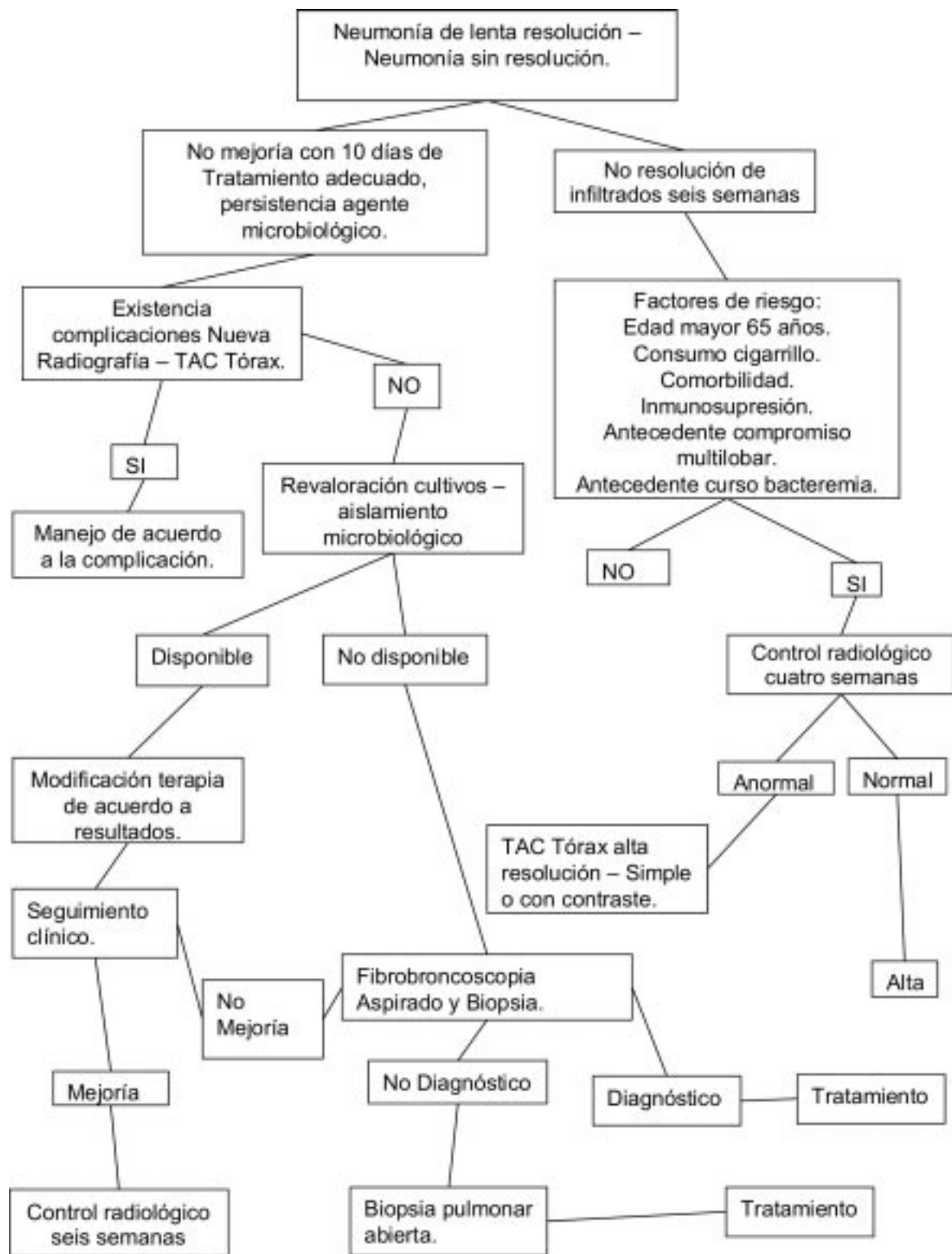


Figura 1. Algoritmo

BIBLIOGRAFÍA

1. Menéndez R, Perpiñá M, Torres A. Evaluation of nonresolving and progressive pneumonia. *Semin Respir Infect* 2003;18:103-11.
2. Andreas Kyprianou, Charles Scott, Rakesh Shah, Alan M. Fein, The Challenge of Nonresolving pneumonia. 2003; 113(1). *Postgraduate Medicine*.
3. J.L. Rodríguez Hermosa, M. Calle Rubio y J.L. Alvarez-Sala. Neumonía de Lenta Resolución. *Rev Clin Esp* 2004;204(7):375-8.
4. Fein AM, Feinsilver SH, Niederman MS, Fiel S, Pai PB. When the pneumonia doesn't get better. *Clin Chest Med* 1987;8: 529-41.
5. Jorge E. Ortega, Lázaro A. Vélez. Neumonía de Lenta Resolución Presentación de Caso, *Infectio* 2001;(5); 39-44.
6. Recomendaciones para diagnóstico, tratamiento y prevención de la NAC en adultos, *Revista colombiana de neumología*, Volumen 15, Suplemento 3, Octubre de 2003.
7. Community – Acquired Pneumonia in Adults: Guidelines for Management, *Clinical Infectious Diseases* 1998; 26:811-38.
8. Goldman, Bennett, Cecil Textbook of Medicine, 21st ed, 2000.
9. Harrison's, Principles of Internal Medicine, 16th Edition, 2005.
10. Current Diagnosis and Treatment in Infectious Diseases 1st edition, Walter R. Wilson, W. Lawrence, Nancy K. June 22, 2001.
11. Joshua P. Metlay, Wishwa N. Kapoor, Michael J. Fine, Does This Patient Have Community-Acquired Pneumonia? Diagnosing Pneumonia by History and Physical Examination, *JAMA*, 1997; 278(17):1440-1445.
12. American thoracic society, Guidelines for the Management of Adults with Community Acquired Pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2001: 163.
13. British Thoracic Society. British Thoracic Society Guidelines for the Management of Community-Acquired Pneumonia in Adults. *Thorax* 2001; 56 (supl. 4).
14. Bibrobroncoscopia en neumonía lenta resolución. Michael S. Niederman, *Bronchoscopy in Nonresolving, Nosocomial Pneumonia*, *Chest* 2000; 117:212S–218S.
15. Marrie TJ. Normal resolution of community-acquired pneumonia. *Semin Respir Infect*. 1992; 7(4):256-70.
16. Donald E. Low, Tony Mazzulli, Tom Marrie. Progressive and Nonresolving pneumonia. *Curr Opin Pulm Med* 11: 247 – 252, 2005.
17. Ioanas M, Ferrer M, Cavalcanti M, Ferrer R, Ewig S, Filella X, de la Bellacasa JP, Torres A. Causes and predictors of nonresponse to treatment of intensive care unit-acquired pneumonia. *Crit Care Med*. 2004; 32(4):1077-9.
18. De Castro FR, Torres A. Optimizing treatment outcomes in severe community-acquired pneumonia. *Am J Respir Med*. 2003;2(1):39-54.
19. Steven H. Kirtland, Richard H. Winterbauer. Slowly Resolving, Chronic, and Recurrent Pneumonia. *Clinics in Chest Medicine*, 1991; 12(2).
20. Tünay Kuru, Joseph P. Lynch, Nonresolving or Slowly Resolving Pneumonia, *Clinics in Chest Medicine* 1999; 20(3).
21. Tünay Kuru, Joseph Lynch. Nonresolving, Slowly Resolving and Recurrent Pneumonia: Infectious Etiologies and Noninfectious Mimics. *Respiratory Infections*. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia 2001.
22. Cheryl M. Weyers, Kenneth V. Beeper. Nonresolving Pneumonia. *Clin Chest Med* 2005; 26: 143-158.
23. Cunha BA. Slowly resolving and nonresolving pneumonias. *Drugs Today (Barc)*. 2000; 36(12):829-34.
24. Mandell, Douglas, Benett's, Principles and Practice of Infectious Diseases 5th edition. 2000.
25. Geppert EF. Chronic and recurrent pneumonia. *Semin Respir Infect*. 1992;7(4):282-8.
26. Boletín Escuela de Medicina. Pontificia Universidad Católica de Chile, Neumonías de Lenta Resolución y Recurrentes, Dr Fernando Saldías Peñafiel Profesor Auxiliar Departamento de Enfermedades Respiratorias.
27. Corley DE, Winterbauer RH. Infectious diseases that result in slowly resolving and chronic pneumonia. *Semin Respir Infect*. 1993;8(1):3-13.
28. Kirtland SH. Chronic pneumonias. *Semin Respir Infect*. 1998;13(1):54-67.
29. Kile I. Happel, Gregory J. Bagby, Steve Nelson. Host Defense and Bacterial Pneumonia. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*. 2004; 25: 43-52.
30. Peter J. Delves, Ivan M. Roitt. The Immune System. *New Eng Jour*, 2000; 343: 37-49.
31. Richard G. Wunderink, M.D.1 and Grant W. Waterer, Genetics of Community-Acquired Pneumonia, *Semin in Resp and Critical Care Medicine* 2005; 26(6).
32. Barbara J. Masten, Initiation of Lung Immunity: The Afferent Limb and the Role of Dendritic Cells. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*. 2004; (25) 11-20.
33. Qin Wang, Claire M. Doerschuk, Joseph P. Mizgerd, Neutrophils in Innate Immunity, *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*. 2004; (25) 33 – 41, .
34. Christopher Haslett, Granulocyte Apoptosis and Its Role in the Resolution and Control of Lung Inflammation, *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: S5-S11.
35. David H. Dockerell, Helen M. Marriot, Lynne R. Prince, Victoria C. Ridger, Paul G. Ince, Paul G. Hellewell, Moira K. B. Whyte. Alveolar Macrophage Apoptosis Contributes to Pneumococcal Clearance in a Resolving Model of Pulmonary Infection. *The Journal of Immunology*, 2003; 171: 5380-5388.
36. Jeffrey A. Kazzaz, Stuart Horowitz, Jing Xu, Poonam Khullar, Michael S. Niederman, Alan M. Fein, Zahra Zakeri, Lin Lin, Gregory C. Rhodes, *Am J Respir Crit Care Med*, 2000; 161: 2043-2050.
37. Fanny N. Lauw, Judith Branger, Sandrine Florquin, Peter Speelman, Sander J. H. van Deventer, Shizuo Akira, Tom van der Poll. IL 18 Improves the Early Antimicrobial Host Response to Pneumococcal Pneumonia. *The Journal of Immunology*, 2002; 168; 372-378.

38. Fanny N. Lauw, Judith Branger, Sandrine Florquin, Peter Speelman, Sander J. H. van Deventer, Shizuo Akira, Tom van der Poll. IL 18 Improves the Early Antimicrobial Host Response to Pneumococcal Pneumonia. *The Journal of Immunology*, 2002; 168; 372-378.
39. Ann Marie LeVine, Jeffrey A. Whistsett, Jodie A. Gwozdz, Theresa R. Richardson, James H. Fisher, Michael S. Burhans, Thomas R. Korfhagen. Distinct Effects of Surfactant Protein A or D Deficiency During Bacterial Infection on the Lung. *The Journal of Immunology*, 2000; 165: 3934-3940.
40. Amy C. Herring, Yadira Hernández, Gary B. Huffnagle, Galen B. Toews. Role and Development of Th1/Th2 Immune Responses in the Lungs. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*, 2004; 25(1): 3-10.
41. Konstantin Prass, Christian Meisel, Conny Höflich, Johann Braun, Elke Halle, Tilo Wolf. Stroke-induced Immunodeficiency Promotes Spontaneous Bacterial Infections and Is Mediated by Sympathetic Activation Reversal by Poststroke T Helper Cell Type 1-like Immunostimulation. *The Journal of Experimental Medicine*. 2005; 12: 725 – 136.
42. Johnston RB Jr. Pathogenesis of pneumococcal pneumonia. *Rev Infect Dis*. 1991; 13 Suppl 6:S509-17.
43. Rania Jounblat, Aras Kadioglu, Tim J. Mitchell, Peter W. Andrew. Pneumococcal Behavior and Host Responses during Bronchopneumonia Are Affected Differently by the Cytolytic and Complement-Activating Activities of Pneumolysin. *Infection and Immunity* 2003; 1813-1819.
44. Carlos Alverto Cañas Davila, José Félix Restrepo, Antonio Iglesias Gamarra. Granulomatosis de Wegener. *Rev Col Reum*, 2001; 8(3): 325-334.
45. Raul Riquelme, Antoni Torres, Mustafa El-Ebiary, Hósep Mnesa, Ramón Estrecha, Mauricio Ruiz, Jaquim Angrill, Nestor Soler. Community-acquired Pneumonia in the Elderly Clinical and Nutritional Aspects. *Am J. Respir Crit Care Med* 1997; 156: 1908-1914.
46. El Solh AA, Aquilina AT, Gunen H, Ramadan F. Radiographic resolution of community-acquired bacterial pneumonia in the elderly. *J Am Geriatr Soc*. 2004; 52(2):224-9.
47. Fein AM, Feinsilver SH, Niederman MS. Nonresolving and slowly resolving pneumonia. Diagnosis and management in the elderly patient. *Clin Chest Med*. 1993;14(3):555-69.
48. Cunha BA. Pneumonia in the elderly. *Clin Microbiol Infect*. 2001;7(11):581-8.
49. Torres A, El-Ebiary M, Riquelme R, Ruiz M, Celis R. Community-acquired pneumonia in the elderly. *Semin Respir Infect*. 1999;14(2):173-83.
50. Sevransky JE, Haponik EF. Respiratory failure in elderly patients. *Clin Geriatr Med*. 2003;19(1):205-24.
51. Fein AM. Pneumonia in the elderly: overview of diagnostic and therapeutic approaches. *Clin Infect Dis*. 1999;28(4):726-9.
52. Feldman C. Pneumonia in the elderly. *Clin Chest Med*. 1999;20(3):563-73.
53. Andrew F. Shorr, Gregory M. Susla, Pharm D, Naomi P. O'Grady. Pulmonary Infiltrates in the Non-HIV-Infected Immunocompromised and Outcomes. *Chest* 2004; 125:260-271.
54. Francisco Arancibia, Santiago Ewig, Jose Antonio Martinez, Mauricio Ruiz, Torsten Bauer, Maria Angeles Marcos, Josep Mensa, and Antoni Torres. Antimicrobial Treatment Failures in Patients with Community-Acquired Pneumonia, Causes and Prognostic Implications, *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162: 154-160.
55. Community-Acquired Pneumonia, Michael S. Niederman, Chapter 83, *Textbook of Critical Care*, 5 Edition, 2005.
56. Alves dos Santos JW, Torres A, Michel GT, de Figueiredo CW, Mileto JN, Foletto VG Jr, de Nobrega Cavalcanti MA. Non-infectious and unusual infectious mimics of community-acquired pneumonia. *Respir Med*. 2004;98(6):488-94.
57. William H Thompson MD, Bronchioloalveolar Carcinoma Masquerading as Pneumonia, *Respiratory Care*, 2004; 49 No 11; 1349-1353.
58. J. Cadranet, M. Wislez, M. Antoine, Primary pulmonary lymphoma, *Eur Respir J* 2002; 20: 750-762
59. Tsiodras S, Eiger G, Guttentag A, Lippmann M. Sarcoidosis presenting as unilateral alveolar consolidation. *Am J Med Sci*. 1997; 314(5):346-7.
60. Pallav L Shah, David Hansell, Peter R Lawson, Kenneth B M Reid, Cliff Morgan, Pulmonary alveolar proteinosis: clinical aspects and current concepts on pathogenesis, *Thorax* 2000;55:67-77.
61. Hee Soon Chung, MD, FCCP; and Jae Ho Lee, MD, Bronchoscopic Assessment of the Evolution of Endobronchial Tuberculosis, *Chest* 2000; 117:385-392.
62. Boersma WG, Daniels JM, Lowenberg A, Boeve WJ, van de Jagt EJ. Reliability of radiographic findings and the relation to etiologic agents in community-acquired pneumonia. *Respir Med*. 2005.
63. Kjeldsberg KM, Oh K, Murray KA, Cannon G. Radiographic approach to multifocal consolidation. *Semin Ultrasound CT MR*. 2002; 23(4):288-301.
64. Grodzin CJ, Balk RA, Bone RC. Radiographic patterns of pulmonary disease. *Curr Probl Diagn Radiol*. 1997; 26(6):269-308.
65. Katz DS, Leung AN. Radiology of pneumonia. *Clin Chest Med*. 1999;20(3):549-62.
66. Blumenthal NP, Miller WT Jr, Kotloff RM. Radiographic pulmonary infiltrates. *AACN Clin Issues*. 1997;8(3):411-24.
67. Haramati LB, Jenny-Avital ER. Approach to the diagnosis of pulmonary disease in patients infected with the human immunodeficiency virus. *J Thorac Imaging*. 1998;13(4):247-60.
68. Tanaka N, Matsumoto T, Kuramitsu T, Nakaki H, Ito K, Uchisako H, Miura G, Matsunaga N, Yamakawa K. High resolution CT findings in community-acquired pneumonia. *J Comput Assist Tomogr*. 1996;20(4):600-8.
69. Collins J. CT signs and patterns of lung disease. *Radiol Clin North Am*. 2001;39(6):1115-35.
70. Tomiyama N, Muller NL, Johkoh T, Honda O, Mihara N, Kozuka T, Hamada S, Nakamura H, Akira M, Ichikado K. Acute parenchymal lung disease in immunocompetent patients: diagnostic accuracy of high-resolution CT. *AJR Am J Roentgenol*. 2000;174(6):1745-50.

71. Mayo JR, Muller NL, Road J, Sisler J, Lillington G. Chronic eosinophilic pneumonia: CT findings in six cases. *AJR Am J Roentgenol.* 1989;153(4):727-30.
72. Preidler KW, Szolar DM, Moelleken S, Tripp R, Schreyer H. Distribution pattern of computed tomography findings in patients with bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. *Invest Radiol.* 1996;31(5):251-5.
73. Bronchoscopic Diagnosis of Pneumonia Vickie s. Baselskin Richard g. wunderink, *clinical microbiology reviews*, 1994, 7(4): 533-558.
74. Ortvist A, Kalin M, Lejdeborn L, Lundberg B. Diagnostic fiberoptic bronchoscopy and protected brush culture in patients with community-acquired pneumonia. *Chest.* 1990;97(3):576-82.
75. Narayanswami G, Salzman SH. Bronchoscopy in the human immunodeficiency virus-infected patient. *Semin Respir Infect.* 2003;18(2):80-6.
76. Harcup C, Baier HJ, Pitchenik AE. Evaluation of patients with the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) by fiberoptic bronchoscopy. *Endoscopy.* 1985;17(6):217-20.
77. Fitzgerald W, Bevelaqua FA, Garay SM, Aranda CP. The role of open lung biopsy in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *Chest.* 1987;91(5):659-61.
78. Dunn IJ, Marrie TJ, MacKeen AD, Bhan V, Janigan DT. The value of open lung biopsy in immunocompetent patients with community-acquired pneumonia requiring hospitalization. *Chest.* 1994;106(1):23-7.
79. Wagner JD, Stahler C, Knox S, Brinton M, Knecht B. Clinical utility of open lung biopsy for undiagnosed pulmonary infiltrates. *Am J Surg.* 1992;164(2):104-7; discussion 108.



¡Se puede lograr!