

11227



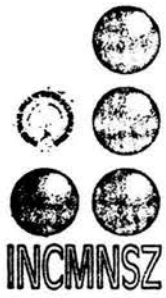
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MEDICAS Y NUTRICION
'SALVADOR ZUBIRAN'

BRONQUIOLITIS OBLITERANTE CON NEUMONIA
ORGANIZADA: EXPERIENCIA EN LOS ULTIMOS 10 AÑOS
EN EL INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MEDICAS Y
NUTRICION 'SALVADOR ZUBIRAN'

TESIS DE POSTGRADO
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
ESPECIALISTA EN
MEDICINA INTERNA
PRESENTA
DR. EDGAR DEHESA LOPEZ

TUTOR: DR. HIRAM TERRAZAS SOLIS



MEXICO, D. F.

SEPTIEMBRE 2004



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POST GRADO**

**INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
“SALVADOR ZUBIRÁN”**

**BRONQUIOLITIS OBLITERANTE CON NEUMONÍA ORGANIZADA: EXPERIENCIA
EN LOS ÚLTIMOS 10 AÑOS EN EL INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS
MÉDICAS Y NUTRICIÓN “SALVADOR ZUBIRÁN”**

**TESIS DE POST GRADO
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA**

PRESENTA: Dr. Edgar Dehesa López

**TUTOR:
Dr. Hiram Terrazas Solís**

México D.F Septiembre 2004



INCMNSZ
INSTITUTO NACIONAL
DE CIENCIAS MEDICAS Y NUTRICION
"DR. SALVADOR ZUBIRAN"
DIRECCION DE ENSEÑANZA
México, D.F.

Dr. LUIS FEDERICO USCANGA DOMÍNGUEZ
Director de enseñanza INCMNSZ

Dr. HIRAM TERRAZAS SOLÍS
Asesor de tesis

SUBDIVISIÓN DE ESPECIALIZACIÓN
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U.N.A.M.

Dr. ALFONSO GULIAS GUERRERO
Profesor titular del curso

ASESOR DE TESIS
Dr. HIRAM TERRAZAS SOLÍS
Departamento de Medicina Interna
INCMNSZ

INDICE

Introducción	5.
Objetivos.....	12.
Material y métodos.....	13.
Resultados.....	14.
Discusión.....	18.
Conclusiones.....	22.
Tablas 1.....	23.
Tabla 2.....	23.
Tabla 3.....	23.
Tabla 4.....	23.
Bibliografía.....	24.

INTRODUCCIÓN:

El término bronquiolitis obliterante con neumonía organizada (BOOP) es utilizado recientemente para definir una entidad clinicopatológica reconocida hace algunos años (1). El nombre deriva de una serie de casos recopilados entre 1970 y 1980 por Charles Carrington (2). Estos casos correspondían clínicamente a neumonías intersticiales difusas o multifocales de etiología desconocida, cuyos hallazgos histológicos fueron compatibles con bronquiolitis obliterante con neumonía organizada en parches.

La BOOP no es una lesión histológica reciente, similares casos han sido descrito anteriormente con múltiples sinónimos como daño alveolar difuso organizado, bronquiolitis obliterante, neumonía organizada criptogénica, neumonía crónica no resuelta. (3)

Lange en 1901(4) fue el primero en hacer una descripción histológica de la bronquiolitis obliterante en un estudio de autopsia de 2 pacientes, uno de ellos falleció por insuficiencia respiratoria aguda de 8 días de evolución y el otro después de 6 meses de una enfermedad pulmonar progresiva. Microscópicamente, granulaciones polipoides fueron encontradas en los bronquiolos, a lo cual se le llamó "bronquiolitis obliterante". Subsecuente a este reporte, la bronquiolitis obliterante es mencionada como hallazgo histológico en otros estudios. En 1904(2) se reportaron casos fatales secundarios a la inhalación de ácido sulfúrico y amoníaco. En ese mismo año, varios casos fueron asociados con infecciones como influenza, pertusis y rubeola. En 1941 Ladue(5) realizó una revisión de la literatura clasificándola en 3 categorías: Bronquiolitis obliterante posterior a la inhalación de gases tóxicos; como complicación de un proceso infeccioso y por último, la de causa desconocida. Una cuarta categoría asociada a enfermedades del tejido conectivo fue agregada en 1977 cuando Geddes y cols.(6) reportaron un caso de bronquiolitis obliterante asociada a artritis reumatoide.

Otra categoría asociada a fármacos fue reconocida en un paciente con artritis reumatoide con tratamiento a base de Penicilamina.^(6,7) En 1982 la bronquiolitis obliterante fue establecida como una complicación del trasplante de médula ósea,⁽⁸⁾ en 1984 se describió como una complicación del trasplante de corazón-pulmón⁽⁹⁾ y de pulmón en 1989.⁽¹⁰⁾

Actualmente la BOOP se clasifica en BOOP idiopática, nodular focal, post infecciosa (*Chlamidia*, *Legionella*, *Mycoplasma*, *Adenovirus*, *Citomegalovirus*, *Influenza*, *Malaria*, *Pneumocistis* y *Criptococo*), secundaria a fármacos (Antibióticos, bleomicina, oro, amiodarona, L-triptófano, fenitoína, ticlopidina, etc...), relacionada con enfermedades autoinmunes (Artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, síndrome de Sweet, síndrome de Sjögren, dermatomiositis-polimiositis, escleroderma, espondilitis anquilosante, polimialgia reumática, síndrome de Bechcet, etc.); relacionada a trastornos inmunológicos (Síndrome de inmunodeficiencia común variable, crioglobulinemia esencial mixta, etc.); relacionada a trasplante de órganos (Trasplante de médula ósea, pulmón y riñón); relacionada a radioterapia, por exposición ambiental y de causas misceláneas (Enfermedad intestinal inflamatoria, linfoma, cáncer, VIH, síndrome mielodisplásico, cirrosis alcohólica, cirrosis biliar primaria, etc.)⁽¹⁾

Una considerable confusión existe entre patólogos y clínicos por el término BOOP.⁽³⁾ Desde el punto de vista histopatológico existen 2 tipos de bronquiolitis obliterante. La *bronquiolitis constrictiva* caracterizada por estenosis y fibrosis de las vías aéreas pequeñas, que se traducen clínicamente con un síndrome de obstrucción de las vías aéreas.⁽³⁾ El segundo tipo, la *bronquiolitis proliferativa*, corresponde a una bronquiolitis secundaria a pólipos endobronquiales que se extienden a los alvéolos y que raramente se relaciona con un síndrome obstructivo clínicamente.⁽³⁾

El termino BOOP se refiere únicamente a la conjunción de un cuadro clínico sugestivo de esta enfermedad, asociado a una bronquiolitis proliferativa en la biopsia pulmonar.⁽³⁾ Esta nueva entidad fue reconocida por Epler y Cols. desde 1985 como una enfermedad distinta, con cuadro clínico, radiológico y pronostico diferentes al resto de las enfermedades pulmonares intersticiales y con enfermedades pulmonares asociadas a bronquiolitis constrictiva. Actualmente es reconocida como una enfermedad pulmonar intersticial, mas que una enfermedad pulmonar obstructiva.⁽²⁰⁾

La patogénesis de la BOOP no se encuentra totalmente descrita, actualmente es considerada como una enfermedad pulmonar con mayor tendencia a un proceso inflamatorio que fibrótico.⁽¹⁾ Existen diferencias en cuanto al tipo inflamatorio de la BOOP y las otras enfermedades pulmonares inflamatorias como asma, EPOC y enfermedades granulomatosas, ya que la respuesta al tratamiento antiinflamatorio es diferente en cada una de estas patologías y dichas diferencias hasta el día de hoy se desconocen.⁽¹¹⁾ Otro aspecto importante en la patogénesis, es la neoformación de tejido conectivo fibromixoiide a nivel pulmonar, tal y como sucede en la fibrosis pulmonar idiopática (FPI), pero a diferencia de esta última, este proceso revierte completamente con la terapia a base de esteroides en la BOOP, sin poder explicar este comportamiento actualmente.⁽¹²⁾ Por otro lado, en estas lesiones fibromixoides se ha documentado una hipervascularización y una actividad celular apoptótica aumentada sin saber su papel fisiopatológico específico en la BOOP.⁽¹³⁾

El cuadro clínico de la BOOP asemeja al de una neumonía adquirida en la comunidad; aproximadamente en la mitad de los casos se documentan síntomas previos de *Influenza-Like* como fiebre, malestar general y fatiga. Otros síntomas importantes son: tos seca persistente, disnea de esfuerzo y perdida de peso.

A la exploración física se encuentran comúnmente estertores inspiratorios (70%), menos frecuentes son las acropaquias (5%) y datos de dificultad respiratoria. Una exploración pulmonar normal se encuentra hasta en el 25% de los pacientes.⁽²⁾

Los hallazgos en los exámenes de laboratorio son inespecíficos, se puede encontrar leucocitosis en el 50% de los casos, elevación de la VSG y PCR (60-80%) y los títulos de auto anticuerpos son frecuentemente negativos o positivos a títulos bajos.⁽²⁾

Los estudios de gabinete son importantes para el diagnóstico de BOOP. En la radiografía de tórax se encuentran opacidades alveolares bilaterales difusas o periféricas, opacidades pulmonares migratorias o recurrentes, opacidades alveolares unilaterales, infiltrados intersticiales nodulares o lineales, derrame pleural, engrosamiento pleural y cavitaciones.

La TAC de tórax es el estudio de imagen de elección y la más sensible para evaluar el grado de afección pulmonar. Demuestra la presencia de áreas de consolidación en parches, opacidades nodulares pequeñas generalmente periféricas y en lóbulos inferiores, además de engrosamiento de las paredes de los bronquios o dilatación de los mismos.⁽²¹⁾

La sospecha diagnóstica de la BOOP se realiza en base a un cuadro clínico y radiológico compatible, que generalmente corresponde al de una neumonía adquirida en la comunidad, que persiste o empeora, a pesar de la administración de un curso adecuado de antibióticos. La biopsia pulmonar es el método de elección para hacer el diagnóstico histopatológico definitivo,⁽¹⁾ el cual se caracteriza por la presencia de masas polipoides de tejido de granulación en la luz de los bronquiolos y algunos alvéolos (Bronquiolitis obliterante proliferativa), con un grado variable de infiltración intersticial por células mononucleares y acumulación de macrófagos espumosos en los espacios alveolares (Neumonía organizada), con una distribución en parches y característicamente la arquitectura pulmonar se encuentra conservada.^(1,2,3)

Actualmente la toracoscopia es el procedimiento de elección para obtener tejido pulmonar.⁽¹⁾ Deshmukh y cols. valoraron la utilidad de la biopsia pulmonar por toracoscopia video asistida en 49 pacientes con una enfermedad pulmonar intersticial. La duración promedio de la operación fue de 45 minutos, con permanencia del tubo pleural posterior al procedimiento de 1.3 días, no hubo defunciones, reexploraciones o conversiones a una toracotomía abierta.⁽¹⁴⁾ Otras opciones son la biopsia pulmonar abierta y la biopsia transbronquial, esta última, no se recomienda actualmente ya que la cantidad de tejido obtenido mediante este procedimiento, en muchas ocasiones no le es suficiente al patólogo para hacer un diagnóstico histopatológico final.

El lavado bronquioalveolar en la BOOP sugiere fuertemente una reacción hiperminmune, caracterizada por linfocitosis mayor del 25%, con una disminución del ratio de linfocitos CD4/CD8 e incremento en la cuenta de neutrófilos y eosinófilos en el líquido broncoalveolar. Sonoko y cols. compararon estos hallazgos con el lavado bronquioalveolar de enfermedades pulmonares intersticiales relacionadas. Observaron que las características citológicas se correlacionan con la actividad de la enfermedad; que estos hallazgos citológicos no se encuentran presentes en la fibrosis pulmonar idiopática, aunque tan poco son patognomónicos de la BOOP, ya que también se presentaron en otras enfermedades pulmonares como neumonía intersticial y neumonía eosinofílica.⁽¹⁵⁾

Las pruebas de función respiratoria (PFR) demuestran generalmente en la mitad de los casos un patrón restrictivo, en el 20% se observa un patrón obstructivo ($FEV1/FVC < 70$); sin embargo, la mayoría de estos últimos tienen el antecedente de tabaquismo activo al momento del diagnóstico. Con mucha menor frecuencia se pueden observar unas PFR normales. Otros hallazgos característicos son, una capacidad de difusión del monóxido de carbono (D_{CO}) disminuida en el 75% de los pacientes e hipoxemia arterial en reposo y durante el ejercicio, el cual es un hallazgo casi universal.⁽²⁾

Los diagnósticos diferenciales de la BOOP son múltiples y los más importantes son: enfermedades infecciosas a nivel pulmonar (Neumonía por micoplasma pneumoniae, neumonía organizada, etc), fibrosis pulmonar idiopática, daño alveolar difuso, neumonías intersticiales, neumonía eosinofílica crónica, neumonitis por hipersensibilidad, granulomatosis de Wegener, enfermedades de la colágena, lesiones pulmonares secundarias a fármacos y trastornos linfoproliferativos.⁽¹⁶⁾

El diagnóstico final se realiza únicamente cuando se conjuntan un cuadro clínico y radiológico sugestivos, con los hallazgos histopatológico característicos de la BOOP en la biopsia pulmonar.^(1,2,3)

El tratamiento de la BOOP es a base de esteroides, la resolución espontánea del cuadro es muy rara y los antibióticos no son útiles. La prednisona tiene un potente efecto antiinflamatorio, por lo que es considerada el fármaco de elección para pacientes sintomáticos y con una enfermedad progresiva. La dosis es de 1-1.5mg/Kg (Según el peso ideal), con una dosis máxima de 100 mg/día en una sola dosis y de preferencia por las mañanas. Se recomienda mantener esta dosis durante 1 a 3 meses y si existe mejoría clínica o el paciente permanece estable, se inicia un esquema de reducción del esteroide. La duración del tratamiento puede ser variable y puede ir desde 6 meses a un año dependiendo del curso clínico del paciente.⁽¹⁾

Los esteroides IV (Metilprednisolona 125-250 mgs IV cada 6 Hrs) durante 3 a 5 días, es el tratamiento inicial recomendado para pacientes con una enfermedad grave y rápidamente progresiva.

En pacientes que presentan un deterioro clínico a pesar del tratamiento con esteroides o no toleran estos, el tratamiento es a base de agentes citotóxicos como ciclofosfamida 1-2 mgs/kg/día es una opción terapéutica. Sin embargo, la dosis óptima de este medicamento en BOOP se desconoce. La dosis máxima es de 150 mg al día y se recomienda este esquema durante 3 a 6 meses, acompañado de una dosis mínima de Prednisona 0.25 mgs/kg/día si es tolerada.⁽¹⁾

El pronóstico de la BOOP es bueno, ya que aproximadamente dos tercios de los pacientes presentan una recuperación clínica completa, con normalización de las alteraciones radiológicas y mejoría en las pruebas de función respiratorias. En ocasiones esta recuperación es dramática en la primera y segunda semana de tratamiento. El tercio restante de los pacientes presenta una enfermedad persistente, que generalmente requieren tratamiento crónico con esteroides y citotóxicos.⁽²⁾

Las recurrencias son frecuentes, se presentan hasta en un tercio de los pacientes tratados con esteroides por un tiempo menor a un año. Mas de la mitad de los pacientes presentan por lo menos una recaída durante el curso de su enfermedad. Las recaídas estan en relación directa con la gravedad de la enfermedad, principalmente con el grado de hipoxemia, pero generalmente responden a un nuevo curso de esteroides y no parecen afectar el pronóstico favorable de la enfermedad a largo plazo.⁽¹⁾

La incidencia y prevalencia de la BOOP es desconocida. Alasaly y Cols. reportaron en 1995 una incidencia acumulada de 6-7 casos por 100,000 admisiones hospitalarias en un Hospital Universitario.⁽¹⁷⁾ Múltiples estudios se han publicado en todo el mundo, como Europa, Italia, Japón y Estados Unidos, los cuales únicamente describen las características clínicas de estos pacientes, así como la respuesta al tratamiento con esteroides; pero la incidencia y prevalencia actual en esos países se desconocen.^(4,18,19,20)

En México no existen estudios que describan la incidencia, prevalencia y características clínicas de los pacientes con BOOP.

- **OBJETIVOS**

- **GENERAL**

- Analizar el cuadro clínico, radiológico y la respuesta al tratamiento farmacológico de los pacientes con BOOP del INCMNSZ del año 1994-2004.

- **ESPECÍFICOS**

- Describir las características clínicas de los pacientes con BOOP del INCMNSZ del año 1994-2004..
- Describir las características radiológicas de los pacientes con BOOP del INCMNSZ del año 1994-2004.
- Describir la respuesta farmacológica de los pacientes con BOOP del INCMNSZ del año 1994-2004.
- Describir cuales son los subtipos de BOOP mas frecuentes en los pacientes con BOOP del INCMNSZ del año 1994-2004.

MATERIAL Y METODOS

Se trata de un estudio retrolectivo descriptivo. Se revisaron en total 71 expedientes del archivo clínico del INCMNSZ que contaban con el diagnóstico de BOOP a su ingreso, egreso y seguimiento en la consulta externa de este Instituto, durante el periodo comprendido entre 1994-2004. Se incluyeron únicamente aquellos pacientes que contaban con el diagnóstico histopatológico de BOOP en la biopsia pulmonar asociado con un cuadro clínico sugerente de BOOP. En total se documentaron 3 casos y el resto de expedientes fueron eliminados de la investigación por no cumplir con los criterios de inclusión arriba mencionados. De estos expedientes se recabaron datos demográficos, clínicos, radiológicos, histopatológicos, de función respiratoria, además del tratamiento indicado, la respuesta al mismo y la evolución clínica de los pacientes.

RESULTADOS

Características demográficas:

Las edades de los pacientes fueron 34, 64 y 65 años, con una edad promedio de 54.3 años. Todos los pacientes afectados fueron del sexo masculino.

Antecedentes personales no patológicos:

El antecedente de tabaquismo estuvo presente en los 3 pacientes, el índice tabáquico osciló entre 1-11.5 cajetillas/año. Ninguno de estos pacientes tenía tabaquismo activo al momento del diagnóstico.

Antecedentes personales patológicos:

Los 3 pacientes afectados, contaban con el diagnóstico previo de una enfermedad relacionada como causa de BOOP. Uno de ellos tenía el diagnóstico de linfoma de Hodgkin en estadio IVB de la clasificación de Ann Arbor 8 meses previos y había recibido tratamiento con quimioterapia a base de Hiper CVAD y ABVD. Otro paciente tenía el diagnóstico de colitis ulcerativa crónica inespecífica 3 años atrás y al momento del diagnóstico de BOOP se encontraba inactiva y con tratamiento a base de Mesalasina. El último paciente contaba con el diagnóstico de cirrosis hepática por VHC en Child B de 2 años de evolución al momento del diagnóstico de BOOP.

Fármacos:

De los 3 pacientes afectados, solo el paciente con linfoma de Hodgkin contaba con el antecedente reciente de administración de Bleomicina y Metotrexate, ambos relacionados como causa de BOOP.

Cuadro clínico:

Solo un paciente presentó síntomas de *Influenza-like*, caracterizado por síntomas de infección de vías respiratoria superiores, mialgias, fiebre y ataque al estado general, posteriormente se agregó disnea progresiva y pérdida de peso. El resto de los pacientes presentaron tos seca, fiebre y disnea progresiva como síntomas principales.

Exploración física:

Dos pacientes presentaron estertores inspiratorios en forma bilateral; el otro paciente los presentó en forma unilateral. Solo un paciente presentó datos de dificultad respiratoria (Uno de los pacientes con estertores bilaterales) en la exploración física de ingreso; los dos restantes, únicamente presentaron taquipnea. La fiebre se documentó en todos los pacientes. En ninguno de los 3 pacientes se observaron acropaquias a la exploración física.

Hallazgos radiológicos:

Los 3 pacientes contaban con tomografía axial computada de tórax, uno de ellos presentó infiltrado alveolar bilateral (En forma difusa en pulmón derecho y en lóbulo inferior izquierdo), sin patología pleural. Otro paciente presentó infiltrados intersticiales en forma bilateral (Parahiliar en forma bilateral), además de infiltrado alveolar basal izquierdo, ganglios mediastinales en relación con linfoma de Hodgkin y sin patología pleural. El último paciente presentó múltiples imágenes nodulares, bilaterales y con predominio periférico, además de ligero derrame pleural bilateral.

Lavado bronquio alveolar:

Fue realizado en dos pacientes, en los que se reportaron abundantes polimorfonucleares y escasos macrófagos.

Pruebas de función respiratoria:

Realizada únicamente en dos pacientes, uno de ellos con FVC 41%, FEV1 43% y FEV1/FVC de 107% y el otro con FVC 42%, FEV1 45% y FEV1/FVC de 110%, que corresponden a un patrón restrictivo leve y obstructivo severo en ambos casos. En la gasometría de ingreso, únicamente un paciente presentó una saturación de 86% que corresponde al paciente con síntomas Influenza-Like, nódulos bilaterales en la TAC de tórax, datos de dificultad respiratoria a su ingreso y cuyo BOOP fue secundario a CUCI. El resto de pacientes tenían una saturación normal a su ingreso hospitalario.

Biopsia pulmonar:

Fueron realizadas en los 3 pacientes, dos de ellas tomadas por toracoscopia y una mediante cirugía a cielo abierto; en ningún caso se presentaron complicaciones post quirúrgicas.

Las 3 biopsias presentaron los hallazgos histológicos característicos de pólipos endobronquiales y datos de neumonía organizada en la revisión patológica, interpretadas dentro de un contexto clínico compatible de BOOP.

Tratamiento:

Los 3 pacientes fueron tratados con dosis altas de esteroides aproximadamente 1 mg/Kg/día con dosis entre 40-60 mgs/día, por un periodo aproximado de 4 a 6 meses con un esquema de reducción posterior. En el paciente con Linfoma de Hodgkin y bajo tratamiento quimioterápico que incluía dosis altas de Dexametasona IV y Prednisona oral, no fue posible llevar un esquema ideal de esteroides para BOOP por este motivo; a pesar de esto, el paciente presentó mejoría clínica importante en el primer mes de tratamiento con normalización de la tomografía de tórax en los 7 meses después del inicio de tratamiento. En los dos pacientes restantes, el paciente con BOOP secundaria a cirrosis hepática por VHC recibió prednisona 60 mgs/día durante 4 meses, con lo cual presentó mejoría clínica importante y normalización de la TAC de tórax un mes después de iniciar el tratamiento. Posterior a estos 4 meses de tratamiento, se inició un esquema de reducción del esteroide y se logró suspenderlo 2 meses después sin recurrencia de la enfermedad. A 3 años de seguimiento, actualmente el paciente se encuentra asintomático y sin tratamiento con esteroides con una TAC de tórax sin datos de enfermedad. El paciente con BOOP secundario a CUCI fue manejado con 60 mgs/día de Prednisona durante 4 meses, presentó mejoría clínica en el primer mes de tratamiento, pero con persistencia de los nódulos pulmonares en la TAC de tórax, posteriormente se inició esquema de reducción del esteroide y un mes después presentó una recaída de la enfermedad que ameritó nuevamente Prednisona 60mgs/día y agregar Ciclofosfamida 100 mgs vía oral, con lo que presentó remisión de la sintomatología. Permaneció con este tratamiento por 1 mes, con posterior reducción de la dosis de Prednisona a 15 mgs/día y la misma dosis de Ciclofosfamida, los cuales consumía al momento de la investigación (Después de 6 meses de tratamiento). Se encontraba asintomático y la TAC de tórax reportó una disminución en el número y tamaño de las lesiones nodulares documentadas en la TAC de tórax previa.

DISCUSIÓN:

La bronquiolitis obliterante con neumonía organizada (BOOP), es reconocida desde 1985 como una entidad clínico patológica con cuadro clínico, radiológico y pronóstico diferente al resto de las enfermedades pulmonares intersticiales. Se caracteriza histológicamente por la excesiva proliferación de tejido de granulación en los bronquiolos que se extiende hacia los alvéolos (Bronquiolitis obliterante), acompañados de inflamación crónica alrededor de los mismos (Neumonía organizada). Para hacer el diagnóstico de esta enfermedad, no es suficiente encontrar los hallazgos histopatológicos característicos en la biopsia pulmonar, ya que estos deberán estar acordes con un cuadro clínico sugerente de BOOP.

Posterior a 1985, múltiples casos de BOOP han sido reportados y múltiples también, han sido las enfermedades relacionadas con BOOP; sin embargo, esta entidad no deja de ser una enfermedad poco frecuente en la práctica clínica.

La importancia de llegar a un diagnóstico final de BOOP mediante una biopsia pulmonar cuando existe una alta sospecha clínica, es el pronóstico favorable de esta enfermedad, ya que tiene una excelente respuesta clínica y radiológica con el tratamiento a base de esteroides orales.

El número de pacientes con el diagnóstico de BOOP después haber realizado una revisión de expedientes desde 1994 a la fecha, solo fue de tres casos; esto se puede explicar, en primer lugar por que la BOOP es una enfermedad poco frecuente, desconocida para muchos en la práctica clínica y por que se requiere de una alta sospecha clínica para llegar a su diagnóstico. En segundo lugar, pudo haber influido que la investigación fue realizada en un instituto nacional que no es un instituto de referencia para enfermedades respiratorias.

Una de las características mas importantes de estos pacientes fue la afección por sexo. Todos los pacientes afectados fueron del sexo masculino que contrasta con lo reportado en otras series, en las cuales no se observa una predilección por alguno de los sexos.^(4,18,19,20)

La edad de los pacientes afectados osciló entre 34 y 65 años, con una edad promedio de presentación de 54.3 años. Esto concuerda con lo reportado a nivel mundial, ya que esta enfermedad en su forma idiopática se presenta entre los 40 y 69 años, con una edad promedio de 58 años; sin embargo, la BOOP secundaria a enfermedades reumatológicas puede presentarse a edades mas tempranas (En promedio 41 años) y se han reportado casos raros a los 20 años.^(4,18,19,20)

Una característica sobresaliente fue que la BOOP secundaria se presentó en todos los pacientes. Esto contrasta con lo reportado en otras series, en las que aproximadamente entre el 13 al 85% de los casos son considerados idiopáticos.^(4,18,19,20) En otras series se reporta hasta un 17% de BOOP secundarios a una enfermedad del tejido conectivo.⁽¹⁹⁾ En este caso, a pesar de que esta investigación se realizó en un Instituto de referencia para enfermedades reumatológicas, no se documentado ningún caso de BOOP secundaria a enfermedades reumatológicas.

Una etiología infecciosa fue descartada en todos los casos mediante cultivos negativos de lavado bronquialveolar, biopsia pulmonar y expectoración, así como la falta de respuesta clínica al tratamiento con antibióticos.

No hubo una marcada diferencia entre la presentación clínica y exploración física de estos 3 pacientes con respecto a lo nombrado en la literatura mundial. Los síntomas mas frecuentes fueron tos seca y disnea de esfuerzo. Solo un paciente presentó síntomas previos de Influenza-Like, lo cual es un hallazgo frecuente en los pacientes franceses y se presenta hasta en el 25% de los pacientes ingleses.⁽⁴⁾ La

perdida de peso fue referida por solo un paciente, contrario a lo que se observa en pacientes europeos, quienes refieren este hallazgo hasta en el 75% de los casos.⁽⁴⁾

La exploración física se caracterizó por la presencia de estertores inspiratorios bilaterales en dos pacientes, lo cual se reporta hasta en el 63-73% de las series europeas. Es importante resaltar, que de estos dos pacientes, uno de ellos presentaba datos de dificultad respiratoria a su ingreso y se documentó hipoxemia en su gasometría de ingreso. Solo un paciente presentó estertores unilaterales lo que se presenta hasta en el 14% de los pacientes de series inglesas. En ningún paciente se documentaron acropaquias, lo cual se observa hasta en el 13% de los pacientes ingleses.⁽⁴⁾

Los hallazgos radiológicos por tomografía axial computada de tórax, también fueron compatibles con lo descrito en la literatura mundial.^(4,18,19,20) El patrón predominante en 2 pacientes fue, un infiltrado alveolar en forma bilateral, que se presenta entre el 50 al 99% de los pacientes a nivel mundial.^(4,18,19,20) Solo un paciente presentó múltiples imágenes nodulares en forma bilateral que se ha documentado hasta en el 7% de los pacientes en otras series y corresponde al paciente que presentó dificultad respiratoria e hipoxemia a su ingreso.

En las pruebas de función respiratoria se documentó el patrón restrictivo leve característico de esta enfermedad, asociado con un patrón obstructivo, este último explicado por el antecedente de tabaquismo en los 3 pacientes, ya que se ha descartado la relación etiológica entre el tabaquismo y la BOOP.⁽²⁾

La toma de las biopsias pulmonares fueron hechas de acuerdo a la tendencia actual mediante una toracoscopia, debido a una menor morbimortalidad de este procedimiento. Dos fueron tomadas por este procedimiento y solo una mediante biopsia pulmonar a cielo abierto. Es importante recalcar, que en ninguno de los casos hubo complicaciones relacionadas con el procedimiento quirúrgico. En todas las biopsias, el diagnóstico histopatológico final pudo realizarse con el material obtenido, lo que concuerda con el éxito y morbimortalidad de los procedimientos reportados actualmente en otros países.⁽¹⁷⁾

Se documentó una respuesta al tratamiento a base de esteroides orales en 2 pacientes, que corresponde al 66.6% de respuesta al tratamiento reportada en la literatura.⁽¹⁾ Es importante remarcar que en el paciente con linfoma de Hodgkin, el esquema de esteroide ideal para BOOP no pudo ser llevado en forma correcta, debido a que el paciente continuó con su tratamiento a base de quimioterapia, que incluía Dexametasona IV y Prednisona vía oral a dosis diferentes al esquema de esteroide para BOOP; a pesar de esto, el paciente presentó remisión clínica y radiológica de la BOOP. Por otro lado, el paciente con BOOP secundaria a cirrosis hepática por VHC únicamente recibió tratamiento con esteroides aproximadamente 8 meses con remisión clínica y radiológica de la enfermedad, sin presentar a 3 años del diagnóstico un nuevo cuadro de BOOP. Solo el paciente con BOOP secundaria a CUCI presentó una recaída al iniciar el esquema de reducción del esteroide, que fue tratada en forma exitosa con dosis altas de Prednisona 60 mgs/día y Ciclofosfamida 100 mgs/día. Este paciente es el que presentó dificultad respiratoria e hipoxemia a su ingreso. Se ha documentado en otras series que la posibilidad de recaída esta en relación con el grado de hipoxemia, lo cual se presentó en estos pacientes, ya que los dos pacientes sin recaída de la enfermedad no presentaban hipoxemia a su ingreso.⁽¹⁾

El porcentaje de recaídas reportado en otras series, es de aproximadamente del 33% y generalmente estas responden a un nuevo ciclo con dosis altas de esteroides orales e inmunosupresores como en el paciente que presentó una recaída en este estudio.⁽¹⁾

CONCLUSIONES:

La BOOP en el INCMNSZ tiene una mayor afección en el sexo masculino, la edad promedio de presentación es de 54 años y su forma secundaria es la predominante. Los síntomas mas frecuentes son tos seca y disnea de esfuerzo. Los estertores bilaterales son el hallazgo mas frecuente a la exploración física y los infiltrados alveolares bilaterales se presentan con mayor frecuencia en la tomografía de tórax. Por último, los pacientes con BOOP tienen una buena respuesta con el tratamiento a base de esteroide oral, aún en caso de presentar una recaída.

TABLAS

Tabla 1.- Edades y enfermedades relacionadas con BOOP.

Caso	Edad	Enfermedad relacionada
1	64	Colitis ulcerativa crónica inespecífica.
2	34	Cirrosis hepática por VHC.
3	65	Linfoma de Hodgkin

Tabla 2.- Principales síntomas.

Caso	Influenza-Like	Tos seca	Tos/Disnea	Disnea	Perdida peso
1	(+)		(+)		(+)
2			(+)		
3			(+)		

Tabla 3.- Hallazgos en la exploración física.

Caso	Estertores unilaterales	Estertores bilaterales	Dificultad respiratoria	Acropaquia	Fiebre	Hipoxemia
1		(+)	(+)		(+)	(+)
2	(+)				(+)	
3		(+)			(+)	

Tabla 4.- Principales patrones tomográficos.

Caso	Infiltrado alveolar Bilateral	Infiltrado intersticial	Nódulos bilaterales	Derrame pleural
1			(+)	(+)
2	(+)			
3	(+)			

REFERENCIAS

- 1.- Gary RE. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. Arch Intern Med 2001;161:158-163.
- 2.- Gary RE. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia: Definition and clinical features. Chest 1992;102:2S-5S.
- 3.-Thomas VC. Pathologic aspects of bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. Chest 1992; 102: 38S- 43S.
- 4.- Ulrich C. BOOP in Europe. Chest 1992; 102:14S-19S.
- 5.-Ladue JS. Bronchiolitis fibrosa oblieterans. Arch Intern Med 1941; 68:663-673.
- 6.-Geddes DM, Corrin B, Brewerton DA, Davies RJ, Turner Warwick M. Progressive airway obliteration in adults and its association with rheumatoid disease. Q J Med 1977; 46: 427-444.
- 7.-Epler GR, Snider GL, Gaensler EA, Cathcart ES, FitzGerlad MX, Carrington CB. Bronchiolitis and bronchitis in connective tissue disease. JAMA 1979; 242:528-532.
- 8.-Roca J, Granena A, Rodríguez-Roisin R, Alvarez P, Agusti-Vidal A, Rozman C. Fatal airway disease in adult with chronic graf-versus-host disease. Thorax 1982; 37: 77-78.
- 9.-Burke CM, Theodore J, Dawkins KD, Yousem SA, Blank N, Billigham Me. Post transplant obliterative bronchiolitis and other late lung sequelae in human heart-lunh transplantation. Chest 1984; 86:824-829.
- 10.-McGregor CGA, Dark JD, Hilton CJ. Early result of single lung transplantation in patient with end-stage pulmonary fibrosis. J Thorac Cardiovasc Surg. 1989; 98:350-354.

- 11.- Barnes PJ. Chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* 2000; 343: 269-280.
- 12.- Cordier JF. Organizing pneumonia. *Thorax.* 2000; 55: 318-328.
- 13.- Lappi-Blanco E, Kaarteenaho-Wilk R, Soini Y, Risteli J, Paakko P. Intraluminal fibromixoid lesions in bronchiolitis obliterans organizing pneumonia are highly capillarized. *Hum Pathol.* 1999;30:1192-1196.
- 14.- Deshmukh SP, Krasna MJ, McLaughlin JS. Video assisted thoracoscopic biopsy for interstitial lung disease. *Int Surg.* 1996;81:330-332.
- 15.- Sonoko N, Htin A, Sigeru T. Bronchioalveolar lavage cell findings in patient with BOOP and related disease. *Chest* 1992; 102: 32S-37S.
- 16.- Masanori K. Differential diagnosis of bronchiolitis oblietrans organizing pneumonia. *Chest* 1992: 102: 44S-49S.
- 17.- Alasaly, K, Muller, N, Ostrow, D. Cryptogenic organizing pneumonia. A report of 25 cases and a review of the literature. *Medicine* 1995; 74:201.
- 18.- Gary RE, Thomas VC, Theresa CM. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. *N Engl J Med* 1985;312:152-158.
- 19.- Masahiko Y, Yasukata I. Clinical features of BOOP in Japan. *Chest* 1992; 102: 21S-25S.
- 20.- Talmadge E, King J. Cryptogenic organizing pneumonitis. The North America Experience 1992; 102: 8S-13S.
- 21.-Koichi N, Harumi I. High-resolution computed tomographic features of bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. *Chest* 1992; 102:26S-30S.