

Ensayo terapéutico ante sospecha de bronquiolitis obliterante con neumonía organizada (BONO) en el anciano

Ruth Aguado Ortega^a, Cristina Bermejo Boixareu^a, Javier Gómez-Pavón^a, Mario May Priego^b, Mónica Sarro Cañizares^c y Isidoro Ruipérez Cantera^a

^aServicio de Geriatria. Hospital Central de la Cruz Roja. Madrid. España.

^bUnidad de Neumología. Hospital Central de la Cruz Roja. Madrid. España.

^cServicio de Radiología. Hospital Central de la Cruz Roja. Madrid. España.

Se presentan 4 casos de pacientes ingresados entre 2001 y 2005 en una unidad geriátrica de agudos hospitalaria con diagnóstico de presunción de bronquiolitis obliterante con neumonía organizada (BONO). En esos pacientes, ante la dificultad de la realización de la biopsia transbronquial, con diversidad de presentación clínica, se realizó el diagnóstico de sospecha de BONO sobre la base de los hallazgos clínicos, radiológicos y la respuesta favorable a tratamiento empírico con corticoides. Se realiza una revisión clínica, radiológica y terapéutica de esa afección en el anciano.

Palabras clave

Bronquiolitis obliterante con neumonía organizada. Anciano. Tratamiento. BONO.

Therapeutic trial in suspected bronchiolitis obliterans organizing pneumonia (BOOP) in the elderly

We present four cases of patients admitted to an acute geriatric unit with a presumptive diagnosis of bronchiolitis obliterans organizing pneumonia between 2001 and 2005. Because of the difficulty of performing transbronchial biopsy in these patients, who showed a variety of clinical presentations, the suspected diagnosis was based on clinical and radiological findings and a favorable response to empirical corticosteroid treatment. The clinical and radiological features of this entity in the elderly, as well as the therapeutic options, are reviewed.

Key words

Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. Elderly. Treatment. BOOP.

Correspondencia: Dr. J. Gómez Pavón.
Servicio de Geriatria. Hospital Central de la Cruz Roja.
Avda. de Reina Victoria, 26. 28003 Madrid. España.
Correo electrónico: javiergomezpavon@ya.com

Recibido el 18-12-2007; aceptado el 28-4-2008.

La bronquiolitis obliterante con neumonía organizada (BONO) fue descrita por primera vez por Davidson en 1983, pero fue en 1985 cuando Epler caracterizó de forma definitiva la BONO como una entidad clinicopatológica con rasgos propios. Se trata de una lesión histológica que consiste en la formación de un tejido fibroblástico de matriz mixoide, que ocurre en respuesta a múltiples agresiones pulmonares y afecta, de forma simultánea, a bronquiolos terminales y alvéolos, y representa una neumonía organizada¹.

Aunque el análisis siguiente se refiere principalmente a los casos en los cuales no se identificó una etiología (BONO idiopática), este patrón de reacción histológica puede observarse en asociación con algunas etiologías²: inhalación de tóxicos; reacción a infecciones (virus, hongos, bacterias y parásitos); fármacos y sustancias químicas; enfermedades inmunológicas como trasplante de órganos (médula ósea y pulmón), colagenopatías y otros trastornos inmunológicos; neoplasias, y trastornos diversos como radioterapia y aspiración.

Presentamos a continuación 4 casos de pacientes ingresados entre 2001 y 2005 en la unidad geriátrica de agudos (UGA) del Hospital Central de la Cruz Roja (hospital de 210 camas del área V de Madrid, de apoyo al Hospital Universitario la Paz, con 1420 camas). En esos pacientes, con diversidad de presentación clínica, se realizó el diagnóstico de sospecha de BONO basándonos en los hallazgos clínicos, radiológicos y la respuesta favorable a tratamiento empírico con corticoides, ante la dificultad de la realización de la biopsia transbronquial por problemas estructurales en nuestro centro. No obstante, es necesario reafirmar que el diagnóstico final de BONO se realiza siempre a través de los hallazgos histopatológicos, para lo cual es imprescindible la realización de una biopsia transbronquial o biopsia pulmonar. Esta afirmación, que es válida para la población en general, también lo es para la población geriátrica.

CASOS CLÍNICOS

Caso 1

Varón de 86 años, que ingresó procedente de consultas por un cuadro clínico de malestar general, tos con expectoración y febrícula de un mes de evolución, resistente a tratamiento antibiótico con levofloxacino y posteriormente con amoxicilina-ácido clavulánico más azitromicina. Entre sus antecedentes personales destacaban: hipertensión arterial (HTA), hernia de hiato con cuadro de hemorragia digestiva alta y neumonía aspirativa secundaria 5 años antes, y cáncer de colon intervenido hacía 2 años, sin quimioterapia ni radioterapia posterior. Era independiente en las actividades básicas de la vida diaria (ABVD) (índice de Barthel 100) y no presentaba deterioro cognitivo. En la exploración física destacaban sólo discretos crepitantes bibasales en la auscultación pulmonar. La analítica era normal, excepto por una velocidad de sedimentación glomerular (VSG) de 103/110 mm/h. La gaseometría arterial fue la siguiente: pH: 7,49; pO₂:74 mmHg; pCO₂: 30 mmHg, y Sat O₂: 95%. La búsqueda de microorganismos en esputo fue negativa. La serología fue sólo positiva para micoplasma. En la radiografía de tórax se objetivaron infiltrados alveolares en el lóbulo inferior izquierdo (LII) y el lóbulo superior derecho (LSD). Durante su ingreso se inició tratamiento con ceftazidima y amikacina, añadiendo después claritromicina ante el hallazgo de la serología.

Dada la persistencia de la clínica y de las imágenes radiológicas, se decidió realizar una tomografía computarizada (TC) torácica, donde se observaron infiltrados intersticioalveolares parcheados periféricos en ambos campos pulmonares, con mayor afectación de LSD y LII; en los cortes de alta resolución se observaron áreas de vidrio deslustrado y afectación peribronquilar muy sugerentes de la afección en cuestión (figs. 1 y 2). En el LII se veía una masa de 4 cm, sólida, en probable relación con la misma patología pero no se pudo descartar un proceso neoplásico. Se decidió consultar con el servicio de neumología, que estableció el diagnóstico de alta probabilidad de BONO. Se inició tratamiento empírico con prednisona 60 mg/día. A los 15 días, se valoró de forma ambulatoria y se objetivó mejoría clínica, práctica resolución de los infiltrados alveolares en LSD y LII, aunque sin modificación del tamaño de la masa de LII. En este momento se inició pauta descendente de tratamiento corticoide. A los 2 meses, tras un empeoramiento clínico, se realizó un nuevo control radiológico; esta vez aparecieron los infiltrados alveolares en el lóbulo medio derecho (LMD) y el lóbulo inferior derecho (LID), y persistía la masa en LII. Ante la sospecha de recaída de BONO, se reinstauró prednisona a la dosis inicial de 60 mg/día y se observó una mejoría clínica desde los primeros días de tratamiento. Tras un seguimiento en consultas durante 2 años, el paciente no ha vuelto a presentar nueva clínica y el nódulo pulmonar permanece es-

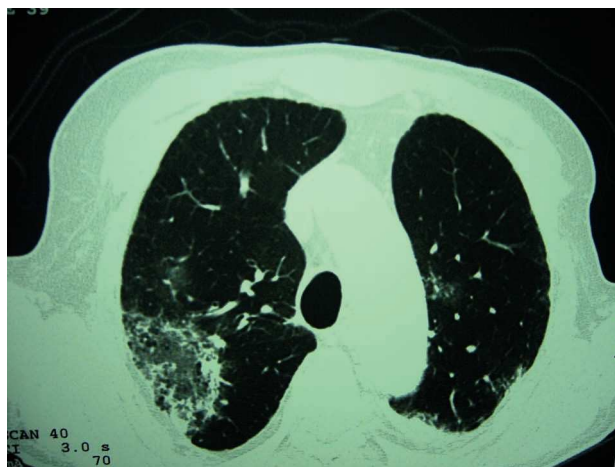


Figura 1. Caso 1: corte axial de 2 mm de grosor con técnica de alta resolución en que se visualiza en la región subpleural del lóbulo superior derecho una densidad en «vidrio deslustrado» con consolidación periférica peribroncovascular.

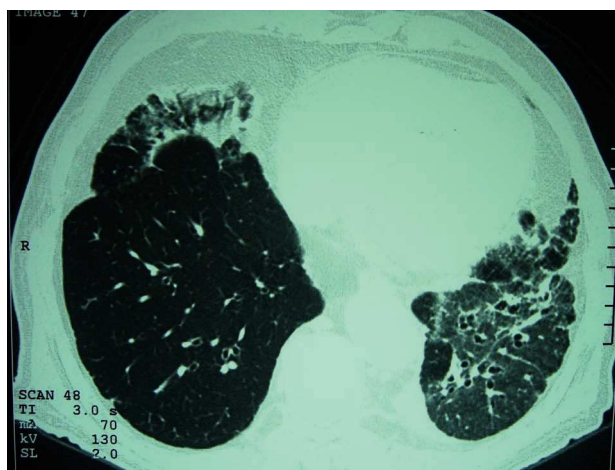


Figura 2. Caso 1: corte axial de 2 mm de grosor con técnica de alta resolución en que se observan, en la región subpleural del lóbulo medio y el lóbulo inferior izquierdo, áreas de consolidación con densidades en «vidrio deslustrado» y bronquiectasias en el lóbulo inferior izquierdo.

table; el paciente, desde el principio, se negó a realizarse un estudio invasivo en un hospital de referencia.

Caso 2

Varón de 81 años, que ingresó procedente de consultas externas de geriatría por un cuadro clínico de 2-3 meses de evolución de tos, expectoración, sensación distérmica y síndrome constitucional. Entre sus antecedentes destacaba: exfumador, HTA, probable tuberculosis en la juventud y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) de

años de evolución. Su situación basal era de independencia en las ABVD y no presentaba deterioro cognitivo. En la auscultación pulmonar destacaban roncus en las bases; la analítica era normal excepto por una velocidad de sedimentación glomerular de 69/101 mm/h y proteína C reactiva de 48 mg/l. El cultivo de esputo y la serología fueron negativos. Presentó un Mantoux positivo. En la radiografía de tórax se objetivó un aumento de densidad de LSD y signos de EPOC crónica. Se realizó una TC torácica, que demostró infiltrados alveolares parcheados compatibles con bronconeumonía bilateral. Se comentó el caso con la unidad de neumología, que como primera posibilidad diagnósticó una probable BONO, por lo que el paciente recibió tratamiento corticoideo; la respuesta al tratamiento fue buena.

Caso 3

Mujer de 79 años, que ingresó procedente del servicio de urgencias por un cuadro de dolor de características pleuríticas, tos con expectoración y disnea. Había presentado 15 días antes un ingreso por neumonía bilobar, en el LID y el LMD, que fue tratada con claritromicina y levofloxacino, sin complicaciones. No presentaba antecedentes personales de interés; precisaba una mínima supervisión en las ABVD (baño y vestido) y no presentaba deterioro cognitivo. En la auscultación pulmonar destacaban crepitantes en el tercio superior del hemitórax derecho y en la base de hemitórax izquierdo. La analítica también era normal, excepto por una velocidad de sedimentación glomerular de 123/128 mm/h. La gasometría arterial fue la siguiente: pH: 7,47; pO₂: 58,5 mmHg; pCO₂: 41,9 mmHg, y Sat O₂: 90%. El cultivo de esputo y la serología fueron negativos. En la radiografía de tórax se objetivó un extenso infiltrado alveolar en el LSD y una pequeña opacidad en la base pulmonar derecha. Se instauró tratamiento con amikacina y levofloxacino. Tras mala respuesta, se realizó un segundo ciclo antibiótico con vancomicina. Ante la mala situación clínica, la leucocitosis en aumento (18.000 /mm³) y la persistencia de alteraciones radiológicas (infiltrado parcheado extenso en todo el pulmón derecho con mayor afectación del LSD), se realizó una TC torácica que mostró condensación de las características alveolares en ambos lóbulos superiores y bibasales, por lo que se decidió el traslado de la paciente al servicio de neumología de su hospital de referencia para proseguir el estudio. En neumología se realizó una biopsia transbronquial que no objetivó alteraciones significativas; se desestimó el lavado bronquioalveolar por un episodio severo de desaturación. Finalmente, aunque no se obtuvo diagnóstico de sospecha pero ante el diagnóstico de sospecha de BONO, se inició tratamiento con prednisona 60 mg/día con reducción de 7,5 mg cada 15 días. Al mes acudió a revisión a la consulta de neumología; persistía la clínica, aunque con mejoría de los infiltrados alveolares, por lo que se aumentó la dosis y se mantuvo posteriormente la misma pauta descendente.

Cinco meses después, la paciente se encontraba asintomática y la radiografía de tórax era normal. Un año después presentó dos nuevos ingresos por infección respiratoria, sin infiltrados radiológicos; recibió ciclos cortos de corticoides. A los 14 meses presentó un nuevo episodio de infección respiratoria; se objetivaron otra vez infiltrados en el LID y el LSD. Vista y seguida sin ingreso hospitalario en las consultas de geriatría, se inició de nuevo tratamiento con corticoide en pauta descendente. El infiltrado desapareció 5 meses después, momento en el que se suspendieron de nuevo los corticoides.

Caso 4

Mujer de 85 años, que ingresó desde urgencias por disnea de 5 días de evolución y tos seca. Entre sus antecedentes destacaba insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) y fibrilación auricular crónica. Se trataba de una paciente independiente para las ABVD y sin deterioro cognitivo. Presentaba crepitantes hasta 2/3 superiores de ambos campos pulmonares, leucocitosis y una gasometría con insuficiencia respiratoria. La serología y la prueba de Mantoux fueron negativas y el factor reumatoide, ligeramente positivo. En la radiografía de tórax aparecían infiltrados alveolares parcheados en ambos campos pulmonares. A pesar de tratamiento con levofloxacino y posteriormente con cefepime, y altas dosis de diuréticos, no hubo mejoría clínica ni radiológica. Tras realizar una TC donde se observaron infiltrados parcheados y luego de consultar con la unidad de neumología, se inició tratamiento de forma empírica con corticoides. La importante mejoría clínica, con la desaparición total de los infiltrados, apoyó la sospecha de BONO. Se dio de alta a la paciente, con 50 mg de prednisona en pauta descendente con supresión a los 3 meses.

DISCUSIÓN

La BONO se presenta típicamente como una enfermedad subaguda, con una duración de 2 a 6 meses de evolución, de carácter pseudogripal, que afecta a ambos sexos por igual, predominando en la 5.^a-6.^a décadas de la vida. Los síntomas más frecuentes son tos (90%), disnea (80%), fiebre (60%), malestar general y pérdida de peso (50%); los crepitantes son audibles en el 75% de los casos¹⁻⁵. En la analítica de sangre se observa elevación de la velocidad de sedimentación y moderada leucocitosis. En nuestros pacientes apareció como síntoma más frecuente la tos; todos ellos presentaron crepitantes a la auscultación, con velocidad de sedimentación glomerular elevada.

Se distinguen 4 patrones radiológicos⁶:

1. Múltiples opacidades en parche del espacio aéreo, simétricas y bilaterales. Es el patrón más característico y frecuente. Son, a menudo, periféricas con una base pleural.

Pueden disminuir de tamaño en un área y aparecer en regiones previamente no afectadas. El tamaño de las opacidades varía entre 3 cm a opacidades lobulares completas. Los bordes de las opacidades individuales son poco nítidos y pueden contener broncograma aéreo. Aunque este patrón es razonablemente característico, el diagnóstico diferencial incluye neumonía eosinófila crónica, carcinoma bronquioloalveolar, linfoma, proteinosis alveolar pulmonar y hemorragia alveolar.

2. Es posible observar un patrón de opacidades reticulares o reticulonodulares en asociación con opacidades del espacio aéreo o como un hallazgo aislado.

3. Una presentación radiológica menos frecuente es un área de consolidación. El diagnóstico diferencial en este caso incluye el cáncer pulmonar, sospecha que puede aumentar si presenta además fiebre, pérdida de peso y hemoptisis.

4. La última manifestación, y la menos frecuente, son múltiples nódulos o masas grandes que pueden simular enfermedad metastásica.

En la TC lo más frecuente es encontrar áreas de consolidación del espacio aéreo, nódulos pequeños o ambos. Se observan, menos a menudo, áreas reticulares hiperdensas y opacidades en vidrio esmerilado. La TC proporciona ciertas ventajas sobre la radiografía, por su mayor definición en el diagnóstico de estas lesiones⁷.

El patrón radiológico también está relacionado con el pronóstico: un patrón de opacidades bilaterales responden mejor al tratamiento corticoideo; por el contrario, una lesión ocupante localizada u opacidades intersticiales difusas tienen respuestas menos constantes al tratamiento.

Todos nuestros pacientes presentaban el patrón radiológico tipo 1, por otro lado, el más frecuente, pero en el primer caso también se planteó el diagnóstico diferencial con neoplasia ante la presencia añadida del patrón radiológico tipo 3 y mala respuesta a tratamiento con corticoides.

La mayoría de las BONO en la espirometría se muestran como una enfermedad restrictiva. La presencia de esta afección bronquiolar pronunciada sin obstrucción al flujo de aire es confusa. Parece que la explicación se debe a que las áreas de parénquima pulmonar ventiladas por las vías aéreas enfermas son no funcionales debido a la obstrucción de las vías aéreas y la neumonitis distal; por tanto, estas áreas de parénquima no contribuyen a la evacuación pulmonar, mientras que las áreas no afectadas están ventiladas por vías aéreas que no están obstruidas. El problema que se nos plantea en este caso es que, dado el perfil de nuestros pacientes geriátricos, la falta de colaboración del paciente hace que los resultados de la espirometría no sean del todo fiables.

En el lavado broncoalveolar, la fórmula celular es inespecífica y muestra habitualmente linfocitosis y/o neutrofilia, con disminución del cociente LT4/LT8. Entre nuestros pacientes, sólo se realizó en uno de los casos y en un servicio de neumología de referencia, teniendo que sus-

pendar la prueba por mala tolerancia (desaturación). El diagnóstico de certeza lo establece siempre la biopsia. La biopsia transbronquial es suficiente ante un cuadro clínico compatible, pero si el paciente está gravemente afectado se puede recurrir a la biopsia pulmonar quirúrgica. Desde el punto de vista anatomopatológico, el «patrón BONO» se caracteriza por la presencia de pólipos de tejido colágeno mixomatoso en la luz de los bronquiolos y en los espacios intraalveolares. Las paredes alveolares adyacentes se encuentran engrosadas y muestran un infiltrado inflamatorio mononuclear intersticial y una hiperplasia de neumocitos tipo II a veces descamados en el interior de los alvéolos⁸.

Esta entidad presenta un pronóstico relativamente benigno, con buena respuesta a corticoides si se instauran con rapidez al inicio de la sintomatología^{9,10}. La buena respuesta al tratamiento permite instaurar una pauta corta de 2 meses, a dosis de 1 mg/kg/día, realizando una pauta descendente a partir de entonces para evitar las recaídas. Los casos 1 y 3 presentaron recaída de la enfermedad al iniciar de forma precoz la pauta descendente de corticoides. Se resuelven mejor los casos de pacientes con BONO idiopática que aquellos de etiología secundaria. Como se ha expuesto previamente, el patrón radiológico también está relacionado con el pronóstico, con patrones de infiltrados alveolares bilaterales que responden mejor al tratamiento corticoideo. Algunos estudios apoyan el tratamiento de la BONO con macrólidos¹¹ pero en nuestros pacientes, caso 1 y caso 3, estos fármacos no fueron efectivos.

En conclusión, la BONO es una enfermedad de buen pronóstico si se instaura tratamiento de forma precoz. Aunque en el anciano, al igual que en el resto de la población, siempre es necesario llegar a un diagnóstico certero con la realización de una biopsia transbronquial o pulmonar, en ocasiones en que éste no sea posible, el ensayo terapéutico con corticoides debería tenerse en cuenta como diagnóstico diferencial de cuadros que, tanto clínicamente como radiológicamente, sean compatibles con BONO.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cordier JF. Cryptogenic organizing pneumonia. *Clin Chest Med*. 2004;25:727-38.
2. Schlesinger C, Koss MN. The organizing pneumonias: an update and review. *Curr Opin Pulm Med*. 2005;11:422-30.
3. Epler GR. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. *Arch Intern Med*. 2001;161:158-64.
4. Agusti C, Xaubet A. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia, trying to answer an intriguing question. *Respiration*. 2000;67:493-4.
5. Xaubet A. Consideraciones sobre la nueva clasificación de las neumo-patías intersticiales difusas. *Med Clin (Barc)*. 2003;14:389-95.
6. Oymak FS, Demirbas HM, Mavili E, Akgun H, Gulmez I, Demir R, et al. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. Clinical and roentgenological features in 26 cases. *Respiration*. 2005;72:254-62.
7. Bravo Soberon A, Torres Sanchez MI, Garcia Rio F, Sanchez Almaraz C, Parron Pajares M, Pardo Rodriguez M. High-resolution computed tomography patterns of organizing pneumonia. *Arch Bronconeumol*. 2006;42:413-6.

8. Roggli VL, Fisher MS. Mixed interstitial and intraalveolar processes. En: Saldaña Mario J, editor. Pathology of Pulmonary Disease. Philadelphia: J.B. Lippincott Company; 1994. p. 357-68.
9. Schlesinger C, Koss MN. The organizing pneumonias: a critical review of current concepts and treatment. *Treat Respir Med.* 2006;5:193-206.
10. Melloni G, Cremona G, Bandiera A, Arrigoni G, Rizzo N, Varagona R, et al. Localized organizing pneumonia: report of 21 cases. *Ann Thorac Surg.* 2007;83:1946-51.
11. Stover DE, Mangino D. Macrolides: a treatment alternative for bronchiolitis obliterans organizing pneumonia? *Chest.* 2005;128:3611-7.