

Neumonía en organización: Análisis de los casos registrados entre 2013 y 2022 en un centro chileno

Miljenko Lolas¹, Juan Pablo Cuevas¹, Mauricio Salinas^{1,*}.

Organizing Pneumonia: Analysis of 10 Years Registers in a Chilean Center

RESUMEN

La neumonía en organización (NO), es una enfermedad infrecuente, incluida en el grupo de las neumonías intersticiales idiopáticas. Puede ser criptogénica (NOC) o secundaria a diversas etiologías. Su diagnóstico es complejo y no está estandarizado. No existen series chilenas publicadas. Presentamos una cohorte de pacientes con neumonía en organización atendidos en el Instituto Nacional del Tórax de Santiago, Chile (INT). **Objetivo:** describir las características de los pacientes con NO en un centro chileno. **Métodos:** Se revisó la base de datos de biopsias del INT entre los años 2013-2022. La información clínica y radiológica se obtuvo de los registros del hospital. Cada caso fue revisado por el equipo investigador. Los datos se describen mediante media, frecuencias absolutas y relativas. **Resultados:** De un listado inicial de 203 biopsias, se obtuvieron 69 con cuadro clínico/radiológico compatible con OP. La edad promedio de estos sujetos fue 62 años, siendo 33 (47,8%) hombres y 36 (52,2%) mujeres. La mayor parte de las biopsias se obtuvo por biopsia transbronquial: 49 (71%) casos o biopsia quirúrgica 19 (27,5%) casos. En cuanto a etiología, en 37(53,6%) de ellos se consideró criptogénico, 12(17,4%) secundarios al uso de fármacos y 11(15,9%) casos asociados a mesenquimopatía. En cuanto al tratamiento, 36 (52,2%) pacientes recibieron esteroides orales y 10 (14,5%) fueron tratados con corticoides e inmunosupresores. En el seguimiento a largo plazo hubo 23 fallecidos en poco más de 6 años. **Conclusiones:** La serie reportada tiene características similares a lo reportado en la literatura. La mayor parte de los casos descritos

¹Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Santiago, Chile.

*Correspondencia: Mauricio Salinas / mrsalinas@uchile.cl
José M Infante 717. Oficina Universidad de Chile. Providencia.

Financiamiento: Este trabajo no contó con apoyo financiero de ningún tipo.

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Recibido: 26 de agosto de 2024.
Aceptado: 12 de noviembre de 2024.

en esta serie se catalogaron NOC. Las etiologías subyacentes más comunes fueron enfermedades del tejido conectivo y medicamentos. El tratamiento más utilizado fue a base de corticoides

Palabras clave: Enfermedades Pulmonares Intersticiales; Neumonía; Neumonías Intersticiales Idiopáticas; Neumonía en Organización Criptogénica; Neumonía Organizada.

ABSTRACT

Organized pneumonia (OP) is an uncommon disease included in the group of idiopathic interstitial pneumonias. It can be cryptogenic (COP) or secondary to various etiologies. Its diagnosis is complex and not standardized. There are no published Chilean series. We present a cohort of patients with pneumonia in organization treated at the National Thoracic Institute (INT). **Aim:** To describe the characteristics of patients with OP in a Chilean center. **Methods:** Pathological registries from the INT were reviewed between 2013 and 2022. Clinical and radiological information was obtained from hospital records. Each case was reviewed by the research team. Data are described by means, absolute and relative frequencies. **Results:** From an initial list of 203 biopsies, 69 were obtained with clinical/radiological symptoms compatible with OP. The mean age of these subjects was 62 years, of which 33 (47.8%) were men and 36 (52.2%) women. Biopsies were obtained by transbronchial biopsy in 49 (71%) cases and surgical biopsy in 19 (27.5%) cases. In terms of etiology, 37 (53.6%) of them were considered cryptogenic, 12 (17.4%) secondary to the use of medication / drugs and 11 (15.9%) cases associated with connective tissue disease. Regarding treatment, 36 (52.2%) patients received oral steroids and 10 (14.5%) were treated with a mix of corticosteroids and immunosuppressors. In the long-term follow-up, there were 23 deaths in just over 6 years. **Conclusions:** The reported series has similar characteristics to those reported in the literature. Most of the cases described in this series were classified as COP. The most common underlying etiologies were connective tissue diseases and medications. The most used treatment was corticosteroid alone or mixed with immunosuppressors.

Keywords: Cryptogenic Organizing Pneumonia; Idiopathic Interstitial Pneumonias; Lung Diseases, Interstitial; Organizing Pneumonia; Pneumonia.

La neumonía en organización (NO) es un tipo de respuesta a injurias pulmonares de diferentes procesos patológicos. Entre las causas más frecuentes que pueden llevar a esta condición están las infecciones, enfermedades del tejido

conectivo, toxicidad por fármacos, radioterapia^{1,2}. Cuando no se encuentra etiología, se denomina idiopática o criptogénica (NOC), forma que está incluida en el grupo de las neumonías intersticiales idiopáticas (NII)³.

La NO es considerada una enfermedad infrecuente. El diagnóstico de NO es complejo y al igual que en otras NII, se basa en una evaluación multidisciplinaria que combina la evaluación de elementos clínicos, radiológicos e histológicos. Con el desarrollo de la tomografía, se han descrito numerosos signos radiológicos que permiten aproximarse a este diagnóstico⁴ y, en consecuencia, la obtención de histología es recomendada para diagnóstico certero pero discutible caso a caso².

En la literatura internacional no existen muchas series publicadas en los últimos años. Además, hasta nuestro conocimiento, no existen series nacionales de NO publicadas⁵.

En este trabajo presentamos una cohorte de pacientes con neumonía en organización, criptogénicas y secundarias, atendidos en el Instituto Nacional del Tórax de Santiago, Chile (INT).

Método

Diseño y selección de pacientes

El estudio corresponde a un diseño de cohorte retrospectiva.

El listado de pacientes fue obtenido de los registros de la Unidad de Anatomía Patológica del Instituto Nacional del Tórax entre el 01 de enero de 2013 y el 31 de diciembre de 2022, considerando todas las biopsias que mencionan en su descripción o diagnóstico Neumonía en organización. Las biopsias fueron revisadas por dos patólogos con amplia experiencia.

Los registros de los pacientes fueron obtenidos del archivo y revisados por los investigadores, registrando información demográfica, clínica y de función pulmonar.

Los requisitos para ser incluido en el estudio fueron:

- Biopsia de pulmón con focos de neumonía en organización
- Cuadro clínico radiológico compatible.

Se excluyeron los casos donde la neumonía en organización sólo constituía un epifenómeno (Ejemplo: focos de NO alrededor de neoplasia o neumonía bacteriana). Esto fue revisado por el equipo caso a caso. Ante la duda, el caso fue excluido.

Radiología

En todos los pacientes se contó con una tomografía axial computarizada al momento del diagnóstico, aunque no siempre se dispuso de las imágenes para revisión. Dado lo anterior, los patrones radiológicos fueron separados en 2 grupos: Forma focal o nodular y otras formas.

Pruebas de función pulmonar

Todos los estudios de función pulmonar fueron realizados en el Instituto Nacional del Tórax, de acuerdo con las recomendaciones de la ATS/ERS^{6,7}.

Para la prueba de difusión de monóxido de carbono (DLCO) se utilizó como referencia las ecuaciones de Roca⁸ y se realizó corrección por hemoglobina, registrando valor y porcentaje respecto al teórico.

Análisis estadístico

La descripción de las variables se realiza mediante promedio y desviación estándar para variables continuas y mediante frecuencias absolutas y relativas para aquellas categóricas.

La fecha de muerte fue obtenida de la oficina de registro nacional, al 31 de diciembre de 2022. Para calcular la media de supervivencia, se utilizó el método de Kaplan-Meier.

Los análisis fueron realizados en el programa Stata 14.0.

Resultados

De un listado inicial de 203 biopsias, se obtuvieron 69 pacientes con cuadro clínico/radiológico compatible con NO. La edad promedio de estos sujetos fue 62 años, siendo 33 (47,8%) hombres y 36 (52,2%) mujeres. Las características se resumen en la tabla 1.

Respecto a la función pulmonar, si bien no todos los pacientes contaban con exámenes, los valores promedio de capacidad vital forzada (CVF) y volumen espiratorio forzado (VEF1) estaban en rango normal; la DLCO corregida promedio presentaba disminución leve (Tabla 2).

En cuanto a la histología, la mayoría se obtuvo por biopsia transbronquial siendo 49 (71%) casos; biopsia quirúrgica en 19 (27,5%) casos y biopsia percutánea en 1 (1,4%) caso. Las etiologías atri-

Tabla 1. Características de la población estudiada.

	Total (N = 69)
Edad (años) - media (rango)	62 (33 - 84)
Sexo femenino - n (%)	36 (52,2%)
Comorbilidades - n (%)	
Fumador y exfumador	29 (46,8%)
Hipertensión arterial	28 (43%)
Diabetes mellitus	5 (7,8%)
Cáncer activo o en tratamiento	5 (7,8%)
Aspecto radiológico* - n (%)	
Forma nodular	14 (20,9%)
Otras formas	57 (79,1%)
Tipo de biopsia - n (%)	
Transbronquial	49 (71%)
Quirúrgica	19 (27,5%)
Percutánea	1 (1,4%)
Etiología - n (%)	
Criptogénico	37 (53,6%)
Fármacos / Drogas	12 (17,4%)
Mesenquimopatía	11 (15,9%)
Para-neoplásico	3 (4,3%)
Infeccioso	3 (4,3%)
Tratamiento - n (%)	
Corticoides	36 (52,2%)
Corticoides + inmunosupresor	10 (14,5%)
Sin terapia	11 (15,9%)
Suspensión de fármaco	2 (2,9%)

* n = 67 pacientes.

Tabla 2. Función Pulmonar.

Función pulmonar	Media
Capacidad vital forzada* - ml (DE)	2772 (899,5)
Capacidad vital forzada* - % (DE)	87,9 (22,7)
Volumen espiratorio forzado 1 segundo* - ml (DE)	1961 (971,5)
Volumen espiratorio forzado 1 segundo* - % (DE)	85,9 (22,5)
Capacidad de difusión de CO ₂ # - % (DE)	65,5 (18,8)

* n 42 sujetos. # n 35 sujetos. DE: Desviación estándar.

buidas fueron: criptogénico en 37 (53,6%) casos, producido por fármacos en 12 (17,4%) casos y asociado a enfermedades del tejido conectivo en 11 (15,9%) casos. Las enfermedades del tejido conectivo más comunes fueron síndrome anti-sintetasa y artritis reumatoide. En cuanto a fármacos hubo gran variedad incluyendo imatinib, bleomicina, everolimus, alopurinol, carbamazepina y nitrofurantoina; se incluyó también en este grupo un caso asociado al consumo de cocaína.

En cuanto al tratamiento, 36 (52,2%) pacientes recibieron esteroides orales, 10 (14,5%) pacientes fueron tratados con corticoides e inmunosupresores; 11 (15,9%) pacientes fueron hallazgos de sospecha de neoplasia y no recibieron tratamiento, en 2 (2,9%) casos solo bastó con retirar el medicamento culpable. Revisados los 10 pacientes que recibieron inmunosupresores, 5 de ellos tenían una enfermedad del tejido conectivo subyacente, principalmente anti-sintetasa, 3 presentaban un extenso compromiso radiológico que hacía plantear una combinación neumonía intersticial no específica con NO, 1 era un paciente trasplantado de pulmón que desarrolló NO y en el último caso se utilizó como ahorrador de corticoides, aunque la terapia duró menos de 9 meses. Además, hubo 14 casos de NO que se presentaron como nódulos, incluyendo varios casos con nódulos múltiples (2 o más). Solamente 2 de estos últimos recibieron tratamiento con corticoides orales.

El tiempo de seguimiento promedio hasta el fallecimiento fue de 75 meses (6,2 años), período en el cual hubo 23 fallecidos. El tiempo promedio hasta la muerte fue de 47 meses (3,9 años).

Discusión

En este artículo presentamos una cohorte de pacientes con neumonía en organización, con extenso seguimiento en el tiempo. Las cohortes publicadas de este tipo de pacientes en los últimos años son escasas, especialmente de población latinoamericana⁵.

Los estudios de NO además presentan importante diversidad dada por: la variable rigurosidad en los criterios de diagnóstico (uso de histología, de recuento celular en lavado broncoalveolar), la variedad de manifestaciones radiológicas descritas

y por la rigurosidad en la exclusión de causas secundarias. Todo lo anterior se debe tener presente al comparar con otras series publicadas, donde frecuentemente existen marcadas diferencias en las características de las cohortes.

La cohorte más grande publicada da cuenta de 176 casos de neumonía en organización criptogénica, recopilados en 13 años, en Shanghai⁶; y donde más del 90% de los pacientes fueron sometidos a biopsia quirúrgica, lo que en general no se recomienda en la actualidad². En esta serie el 58% eran hombres, y la edad media era de 56 años.

Otra serie india reciente, de 23 pacientes, se aproximaba desde el patrón radiológico y no incluía biopsia en todos los casos. Con una edad promedio de 57 años, 7 (30%) fueron catalogados de criptogénicas⁷.

En cuanto etiologías de las formas no criptogénicas, existe alguna diversidad al respecto, siendo usualmente las causas más frecuentes reportadas las enfermedades del tejido conectivo, el uso de fármacos y cocaína, las infecciones y las formas para-neoplásicas^{7,8,9}. Se ha descrito un aumento de las formas secundarias a medicamentos, relacionado a la gran variedad de terapias biológicas desarrolladas en los últimos años, incluyendo anticuerpos monoclonales e inhibidores PD1/PDL1¹⁰.

En cuanto a la radiología, la serie descrita no pudo ser sometida a un análisis más detallado de las tomografías computadas por falta de disponibilidad de estas en muchos casos. En la literatura se ha intentado identificar características clínicas o radiológicas que distingan casos criptogénicos de secundarios en general, sin lograr éxito^{9,11}. La única forma que claramente tiene un comportamiento diferente es la OP que se presenta como un nódulo. La forma focal o nodular tiene un excelente pronóstico, entra en el diagnóstico diferencial del nódulo pulmonar solitario y en general existe consenso que no debería recibir terapia esteroidea¹⁰.

Un punto de discusión actual es la obtención de histología. Por un lado, muchos autores recomiendan obtener histología para sostener el diagnóstico de NO utilizando procedimientos menos invasivos disponibles en la actualidad, como broncoscopia

o criobiopsia. Éstos, combinados con el recuento celular diferencial del lavado broncoalveolar, permite dar fuerte sustento a esta condición y discriminar la mayor parte de los diagnósticos diferenciales como las infecciones o neumonías eosinófilas. Por otro lado, y desde la perspectiva de la biopsia, el tener focos histológicos de neumonía en organización, no es suficiente para el diagnóstico de la condición clínica. La correlación con la clínica y la radiología es importante, ya que diversas enfermedades pueden presentar focos de neumonía en organización en la histología como parte del espectro de la enfermedad subyacente sin representar una condición nosológica de neumonía en organización. Ejemplos de esto incluyen: cáncer pulmonar, la fibrosis pulmonar exacerbada y algunas neumonitis por hipersensibilidad, por mencionar las más comunes. En estos casos no se deben considerar como NO clínicamente^{2,11}.

El estudio presenta varias debilidades. Es una cohorte histórica, lo cual es susceptible a sesgos y la influencia de los cambios en tecnología, criterios diagnósticos e influencia de tratamientos. Además, no todos los pacientes cuentan con estudio inmunológico extenso, principalmente los primeros pacientes de la cohorte, ya que no se disponía de todo el laboratorio reumatológico hasta finales de la década de 2010. Además, no se incluyó el lavado broncoalveolar, ya que el resultado no se encontraba realizado o disponible en muchos de los pacientes.

Entre las fortalezas del estudio están que todos los pacientes incluidos cuentan con biopsia, revisadas por dos patólogos con amplia experiencia en enfermedades intersticiales pulmonares y que el centro donde se realizó el estudio y seguimiento tiene médicos con gran conocimiento de este tipo de patologías, de enfermedades pulmonares difusas y del espectro autoinmune.

En conclusión, la serie presentada representa una cohorte chilena, con características similares a otras series reportadas en la literatura internacional en cuanto a demografía, etiologías y evolución. El uso de registros de enfermedades, puede ser una opción interesante para documentar y seguir futuros pacientes con miras a mejorar el conocimiento de esta patología.

Referencias

1. Talmadge E, King Jr, Lee JS. Cryptogenic Organizing Pneumonia. Taichman DB, editor. *New England Journal of Medicine* [citado 29 de marzo de 2024]. 2022; 386(11): 1058-1069. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMra2116777>
2. Raghu G, Meyer KC. Cryptogenic organising pneumonia: Current understanding of an enigmatic lung disease. *European Respiratory Review*. [citado 29 de marzo de 2024]. 2021; 30(161). Disponible en: <https://err.ersjournals.com/content/30/161/210094>
3. Travis WD, Costabel U, Hansell DM, King TE, Lynch DA, Nicholson AG, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013; 188(6): 733-748.
4. Arenas-Jiménez JJ, García-Garrigós E, Ureña Vacas A, Siera Matilla M, Feliu Rey E. Organizing pneumonia. *Radiología (English Edition)*. [citado 29 de marzo de 2024]. 2022; 64: 240-249. Disponible en: <https://www.elsevier.es/en-revista-radiologia-english-edition-419-articulo-organizing-pneumonia-S2173510722001331>
5. Suárez-Poveda T, Lopera-Valle JS. Patrones tomográficos de neumonía en organización. *Serie de casos y revisión de la literatura Tomographic patterns of organizing pneumonia. Case series and review*. 2021 [citado 29 de marzo de 2024]; Disponible en: www.rardigital.org.ar
6. Zhang Y, Li N, Li Q, Zhou Y, Zhang F, Chen T, et al. Analysis of the clinical characteristics of 176 patients with pathologically confirmed cryptogenic organizing pneumonia. *Ann Transl Med*. [citado 29 de marzo de 2024]. 2020; 8(12): 763-763. Disponible en: <https://atm.amegroups.org/article/view/45799/html>
7. Marwah V, Peter D, Sharma N, Bhattacharjee S, Hegde A, Shelly D, et al. Clinico-etiological characteristics of organizing pneumonia: A retrospective study. *Lung India*. [citado 3 de agosto de 2024]. 2021; 38(2): 144. Disponible en: https://journals.lww.com/lungindia/Fulltext/2021/04000/Clinico_etiological_characteristics_of_organizing.8.aspx
8. Baha A, Yıldırım F, Köktürk N, Galata Z, Akyürek N, Demirci NY, et al. Cryptogenic and Secondary Organizing Pneumonia: Clinical Presentation, Radiological and Laboratory Findings, Treatment, and Prognosis in 56 Cases. *Turk Thorac J*. [citado 3 de agosto de 2024]. 2018; 19(4): 201. Disponible en: <https://thoracrespract.org/en/cryptogenic-and-secondary-organizing-pneumonia-clinical-presentation-radiological-and-laboratory-findings-treatment-and-prognosis-in-56-cases-131025>
9. Drakopanagiotakis F, Paschalaki K, Abu-Hijleh M, Aswad B, Karagianidis N, Kastanakis E, et al. Cryptogenic and secondary organizing pneumonia: Clinical presentation, radiographic findings, treatment response, and prognosis. *Chest*. [citado 29 de marzo de 2024]. 2011; 139(4): 893-900. Disponible en: [https://journal.chestnet.org/article/S0012-3692\(11\)60192-X/abstract](https://journal.chestnet.org/article/S0012-3692(11)60192-X/abstract)
10. Radzikowska E, Fijolek J. Update on cryptogenic orga-

ARTÍCULO DE INVESTIGACIÓN / RESEARCH ARTICLE

Neumonía en organización: Análisis de los casos registrados entre 2013 y 2022 en un centro chileno - M. Lolas, et al.

nizing pneumonia. *Front Med (Lausanne)*. [citado 29 de marzo de 2024]. 2023;10. Disponible en: [/pmc/articles/PMC10157489/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC10157489/)

11. Cherian S.V, Patel D, Machnicki S, Naidich D, Stover D, Travis WD, et al. *Algorithmic Approach to the Diagnosis*

of Organizing Pneumonia: A Correlation of Clinical, Radiologic, and Pathologic Features. *Chest*. [citado 3 de agosto de 2024]. 2022; 162(1): 156-178. Disponible en: [https://journal.chestnet.org/article/S0012-3692\(22\)00031-9/abstract](https://journal.chestnet.org/article/S0012-3692(22)00031-9/abstract)