



Bronquiolitis obliterante con neumonía organizada secundaria a quimioterapia

Sr. Director: La bronquiolitis obliterante con neumonía organizada (BOOP) es un síndrome clinicopatológico que durante la década de los ochenta se consideró un trastorno distinto con rasgos característicos. Los síntomas suelen ser: tos no productiva subaguda con fiebre, malestar general, disnea leve y anorexia. El diagnóstico de BOOP requiere la presencia de una combinación de rasgos patológicos, clínicos y radiológicos. Los rasgos típicos de las imágenes son opacidades alveolares irregulares múltiples que varían según las áreas de densidad o consolidación en vidrio deslustrado. La distribución es periférica y bilateral. La histología muestra taponos intraalveolares de tejido de granulación y lesiones bronquiolares (si es que existen) que consisten en exudados de tejido de granulación similares dentro del lumen de la vía respiratoria^{1,2}. La BOOP puede ser idiopática (neumonía criptogénica organizada) o secundaria a varias enfermedades subyacentes. Entre las causas de BOOP más conocidas se encuentran las infecciones (bacterianas, virales, parasitarias o fúngicas), diversos fármacos y trastornos inflamatorios y/o sistémicos como el cáncer³.

A continuación presentamos el caso de una paciente con cáncer de pulmón que presentó una BOOP secundaria a quimioterapia con paclitaxel y gemcitabina.

Mujer de 69 años con adenocarcinoma pulmonar en estadio IV diagnosticado 10 meses antes. Recibió 6 ciclos de quimioterapia con paclitaxel (100 mg/m² los días 1 y 8), gemcitabina (1.000 mg/m² los días 1 y 8) y carboplatino dirigido hacia un área bajo la curva de concentración en tiempo-plasma de 5, día 1), programados cada 3 semanas, con lo que alcanzó una respuesta parcial. Después continuó el tratamiento con 2 fármacos (paclitaxel y gemcitabina) a las mismas dosis cada 2 semanas, con una premedicación estándar con corticoides y antihistamínicos.

Al cabo de 6 semanas de empezar el segundo régimen (3 dosis de gemcitabina) sin mostrar signos de toxicidad, la mujer se quejó de tos seca, disnea, astenia y fiebre. Las radiografías de tórax mostraron infiltrados intersticiales bilaterales que empeoraron en pocos días y que produjeron una hipoxemia que requería tratamiento con oxígeno. Las pruebas serológicas de *Legionella*, *Mycoplasma*, *Coxiella*, *Chlamydia*, adenovirus, citomegalovirus y virus de la gripe A fueron negativas. Una tomografía computarizada de alta resolución de los pulmones reveló infiltrados intersticiales bilaterales, presentes predominantemente en el pulmón derecho, y parches de atenuación en vidrio deslustrado.

Se realizó una broncoscopia con lavado broncoalveolar, además de una biopsia transbronquial. La exploración microbiológica del lavado broncoalveolar en busca de microorganismos, bacilos acidorresistentes y la detección de *Pneumocystis carinii* fue negativa, al igual que la exploración citológica para encontrar posibles células malignas. El recuento celular mostró 2 · 10⁹/l células, un 3% de neutrófilos, un 55% de linfocitos y un 42% de macrófagos. La inmunocitometría de células del lavado broncoalveolar objetivó un 90% de CD3, un 65% de CD4, un 33% de CD8 y un 6% de CD57/CD8 (citotóxicas). Se observó

un modelo histopatológico compatible con BOOP en la exploración de la biopsia transbronquial, sin que se presentasen malignidad.

La paciente empezó un tratamiento con corticoides y se produjo una mejoría clínica en tan sólo 24 h. Al cabo de 3 semanas de tratamiento, una nueva radiografía de tórax mostró una resolución completa de los infiltrados pulmonares. Se disminuyó la toma de corticoides hasta el cese del tratamiento, sin que se encontrasen más hallazgos de recaída.

Todavía no se ha definido la toxicidad pulmonar con paclitaxel como agente único, aunque se ha descrito ampliamente la toxicidad pulmonar con gemcitabina. Se ha observado que se produce disnea en menos del 10% de los pacientes, muchos de los cuales presentan cáncer de pulmón, con disnea grave en el 5% de los casos⁴. También se han producido toxicidad pulmonar grave y fallecimiento después de recibir gemcitabina⁵. Los modelos de toxicidad pulmonar con gemcitabina oscilan entre disnea leve y reacción de hipersensibilidad aguda con broncospasmo, pasando por síndrome de distrés respiratorio agudo fatal.

La citosina arabinosida (ara-C), otro análogo de nucleósido con similitudes estructurales con la gemcitabina, se ha asociado claramente con la toxicidad pulmonar aguda o subaguda, cuyas manifestaciones más frecuentes son el edema pulmonar no cardiogénico con progresión a síndrome de distrés respiratorio agudo. Se ha observado que ara-C es una de las causas de BOOP entre los pacientes, la mayoría de los cuales presentaba leucemia aguda⁶.

Una investigación bibliográfica en Medline sobre neumonía organizada y paclitaxel o gemcitabina no arrojó otros informes de BOOP relacionadas con el uso de alguno de estos fármacos.

Dado que el paclitaxel se asocia ocasionalmente a toxicidad pulmonar, la conocida asociación entre gemcitabina y toxicidad pulmonar, así como la asociación entre BOOP y ara-C (estructuralmente similar a la gemcitabina), nos ayudó a establecer el diagnóstico de BOOP inducida por gemcitabina después de haber excluido otras causas conocidas de esta enfermedad.

La gemcitabina se utiliza ampliamente como agente único o en combinación con otros fármacos en quimioterapia para combatir varios tumores, incluidos los de pulmón, mama, ovario y páncreas. Por lo tanto, se necesita un alto índice de sospecha cuando un paciente que recibe quimioterapia desarrolla disnea, especialmente si se incluye gemcitabina o ara-C en el régimen. El reconocimiento a tiempo de la BOOP o de otros signos de toxicidad pulmonar asociados a quimioterapia permitirá un tratamiento adecuado, que incluye la retirada del fármaco y el inicio del tratamiento con corticoides evitando un desenlace fatal en la mayoría de los casos.

**D. Aguiar Bujanda,
J. Aguiar Morales
y U. Bohn Sarmiento**

Servicio de Oncología Médica.
Hospital de Gran Canaria Dr. Negrín.
Las Palmas de Gran Canaria. España.

1. Epler GR, Colby TV, McLoud TC, Carrington CB, Gaensler EA. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. *N Engl J Med* 1985;312:152-8.

2. Cordier JF. Update on cryptogenic organizing pneumonia (idiopathic bronchiolitis organizing pneumonia). *Swiss Med Wkly* 2002;132:588-91.
3. Rodrigo Garzón M, Asensio Sánchez S, López Encuentra A. Carcinoma broncogénico y bronquiolitis obliterante con neumonía organizada. *Arch Bronconeumol* 1999;35:301-2.
4. Nelson R, Tarassoff P. Dyspnoea with gemcitabine is commonly seen, often disease related, transient and rarely severe. *Eur J Cancer* 1995;31(A Suppl 5):197-8.
5. Pavlakakis N, Bell DR, Millward MJ, Levi JA. Fatal pulmonary toxicity resulting from treatment with gemcitabine. *Cancer* 1997;80:286-91.
6. Patel M, Ezzat W, Pauw KL, Lowsky R. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia in a patient with chronic myelogenous leukaemia developing after initiation of interferon and cytosine arabinoside. *Eur J Haematol* 2001;67:318-21.