

UNIVERSIDAD SAN FRANCISCO DE QUITO USFQ

Colegio de Ciencias de la Salud

Caso clínico para educación médica:

Paciente de 59 años con tos seca y disnea progresiva

Proyecto de Investigación

Lorena Katuska Toscano Ortiz

Medicina

Trabajo de titulación presentado como requisito
para la obtención del título de
Médico

Quito, 27 de noviembre de 2018

UNIVERSIDAD SAN FRANCISCO DE QUITO USFQ

COLEGIO CIENCIAS DE LA SALUD

**HOJA DE CALIFICACIÓN
DE TRABAJO DE TITULACIÓN**

Caso clínico para educación médica:

Paciente de 59 años con tos seca y disnea progresiva

Lorena Katuska Toscano Ortiz

Calificación:

Nombre del profesor, Título académico

Dr. Rafael Febres Cordero, Vicedecano

Firma del profesor

Quito, 27 de noviembre de 2018

Derechos de Autor

Por medio del presente documento certifico que he leído todas las Políticas y Manuales de la Universidad San Francisco de Quito USFQ, incluyendo la Política de Propiedad Intelectual USFQ, y estoy de acuerdo con su contenido, por lo que los derechos de propiedad intelectual del presente trabajo quedan sujetos a lo dispuesto en esas Políticas.

Asimismo, autorizo a la USFQ para que realice la digitalización y publicación de este trabajo en el repositorio virtual, de conformidad a lo dispuesto en el Art. 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Firma del estudiante: _____

Nombres y apellidos: Lorena Katiuska Toscano Ortiz

Código: Ciencias de la Salud

Cédula de Identidad: 00113831

Lugar y fecha: Quito, 27 de noviembre de 2018

RESUMEN

La neumonía organizada criptogénica, antes conocida como BOOP (Bronquiolitis obliterante con neumonía organizativa) es una condición infrecuente, subdiagnosticada, que requiere estudios histopatológicos para su identificación y debe considerarse dentro del diagnóstico diferencial en pacientes con síntomas respiratorios que no responden a la terapéutica inicial. Se presenta el caso clínico de una mujer de 59 años de edad con apareamiento brusco de tos seca persistente y disnea progresiva, que fue tratada inicialmente por una neumonía adquirida en la comunidad que no respondió a la antibioticoterapia. La sintomatología persistió y los infiltrados pulmonares no se resolvieron a pesar del tratamiento. La fibrobroncoscopia y una biopsia transbronquial revelaron hallazgos inespecíficos. La paciente presentó rápida progresión de los síntomas respiratorios y un patrón migratorio de infiltrados pulmonares que motivó una segunda biopsia mediante toracotomía abierta, que mostró una neumonía organizada criptogénica resistente a la terapia corticoide. Se descartaron causas infecciosas, autoinmunes, neoplásicas y tóxicas. Durante la resolución de este caso, el lector podrá revisar conceptos de ciencias básicas, fisiopatología y clínica. Se inicia con una revisión de la anamnesis y examen físico, y se plantean hipótesis diagnósticas que serán confirmadas o descartadas mediante exámenes de laboratorio, tomando en cuenta sus exposiciones tóxicas, momento de la presentación y pistas del historial.

Palabras clave: Neumonía organizada criptogénica, BOOP, tos seca, disnea progresiva, corticoides.

ABSTRACT

Cryptogenic organizing pneumonia, formerly known as BOOP (Bronchiolitis Obliterans with Organizing Pneumonia), is an infrequent, underdiagnosed condition that requires histopathological studies for its identification and should be a correct diagnosis in patients with respiratory symptoms that do not respond to initial therapy. We presented the clinical case of a 59-year-old woman with apparent abrupt persistent dry cough and progressive dyspnea, who was treated for community-acquired pneumonia that did not respond to antibiotic therapy. Symptoms persisted and pulmonary infiltrates were not resolved despite treatment. Fiber optic bronchoscopy and a transbronchial biopsy revealed nonspecific findings. The rapid response of respiratory symptoms and a pattern of pulmonary infiltrate that led to a second biopsy by an open thoracotomy, than an cryptogenic organizing pneumonia resistant to corticoid therapy. Infectious, autoimmune, neoplastic and toxic causes were ruled out. During the resolution of this case, the reader will read basic science, physiopathology and clinical concepts. It begins with a review of the anamnesis and physical examination, and diagnostic hypotheses are proposed, confirmed or discarded through laboratory tests, presented in toxic exposures, the time of presentation and the history clues.

Key words: Cryptogenic organizing pneumonia, BOOP, dry cough, progressive dyspnea, corticosteroids.

TABLA DE CONTENIDO

Indice de Tablas	7
Indice de Figuras	8
Introducción.....	9
Objetivos de Aprendizaje	12
Objetivo General	12
Objetivos Específicos.....	12
Metodología	13
Bioética	13
Presentación del Caso	14
Diagnóstico Diferencial	23
Tuberculosis	23
Tabaco	24
Sustancias tóxicas	26
Discusión.....	28
Neumonía Organizada Criptogénica	30
Conclusiones	38
Referencias bibliográficas.....	39

INDICE DE TABLAS

Tabla 1. Datos de laboratorio a la admisión.....	17
Tabla 2. Exámenes complementarios	20
Tabla 3. Drogas asociadas al desarrollo de neumonía organizativa	26
Tabla 4. Etiologías en la falta de respuesta al tratamiento.....	29
Tabla 5. Sustancias patológicas removidas por aféresis terapéutica	35

INDICE DE FIGURAS

Figura 1. Descripción histopatológica una lesión de COP	16
Figura 2. Radiografía de tórax.....	19
Figura 3. Tomografía simple de tórax	19

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades respiratorias constituyen un grupo de patologías de etiología diversa y de curso y pronóstico muy diferente, siendo un motivo de consulta relativamente frecuente y en aumento para el especialista (Gene, Et al., 2007). Dentro de estas, destacan las enfermedades pulmonares intersticiales difusas de etiología desconocida, que se caracterizan por la expansión del compartimento intersticial y se acompañan de un infiltrado de células inflamatorias, que a veces conduce a fibrosis (Cool, 2016). Lo trascendental en este tipo de condiciones es la dificultad para explicar o predecir el comportamiento aparentemente caprichoso de una familia de enfermedades pulmonares intersticiales que son similares pero separables.

Dentro de este grupo de enfermedades intersticiales, la neumonía organizada criptogénica (Cryptogenic Organizing Pneumonia, COP) representa aproximadamente el 2%, siendo la forma más común una condición relativamente estable (King, 2016). Sin embargo, alrededor del 3% de pacientes que desarrollan la enfermedad progresan de forma acelerada sin responder favorablemente al tratamiento esteroide. La incidencia exacta y la prevalencia de COP a nivel mundial son desconocidas. Pero en un hospital universitario de Canadá se registró una incidencia acumulada de 6 a 7 casos por cada 100.000 ingresos hospitalarios (King, 2016). En Ecuador no se registran estadísticas con respecto a manifestaciones de COP, pero el número de pacientes con enfermedades pulmonares intersticiales es cada vez mayor.

La COP un tipo de enfermedad pulmonar intersticial difusa que corresponde a la forma idiopática de la neumonía organizada, hasta el 2002 reconocida por la European Respiratory Society/American Thoracic Society (ERS/ATS) como BOOP (Bronquiolitis Obliterante con Neumonía Organizativa). Afecta principalmente a las unidades alveolares y su alteración funcional principal es restrictiva. Fue descrita por primera vez en la década de 1980 como un síndrome clínico patológico manifestado por una enfermedad respiratoria de evolución subaguda o crónica, e histopatológicamente caracterizada por la presencia de tejido de granulación en el lumen de los bronquiolos distales, bronquiolos respiratorios, conductos alveolares, y paredes alveolares. En algunos casos se asocia a un grado variable de infiltración intersticial y del espacio aéreo por células mononucleares y macrófagos espumosos. Generalmente, esta patología se presenta con tos, disnea, fiebre y malestar general; síntomas que son de duración relativamente corta (dentro de semanas a meses) y que pueden afectar a todas las personas sin distinción de edad y sexo (Al-Ghanem, Al-Jahdali, Bamefleh, Khan, 2008 & Talmadge, 2015).

Además de la forma criptogénica, la neumonía organizada puede ser secundaria a un sinnúmero de agresiones pulmonares que se pueden ver en asociación con enfermedades del tejido conectivo, inhalación de sustancias irritantes, ciertos fármacos, enfermedades hematológicas y diversas infecciones (Serrano, Joven, Almodóvar, Balsalobre, Carreira, Mateo, 2003). Pero, aproximadamente el 56 al 68 por ciento de los casos de neumonía organizada se han considerado criptogénicos en lugar de secundarios (Talmadge, Flaherty, 2018).

Al momento se reconocen 3 formas clínicas de COP. La más común, es una forma subaguda, relativamente estable, y que responde muy bien a los corticoides. La otra, se presenta de forma más crónica y tiende a progresar lentamente produciendo insuficiencia respiratoria crónica, que eventualmente causa la muerte. Finalmente, el tercer tipo es una COP que progresa de forma casi fulminante y produce un cuadro de insuficiencia respiratoria aguda en un plazo muy corto (Tábara, Rodríguez, Vereá, 2008).

Tomando en cuenta que la COP es una condición relativamente estable y que un porcentaje muy pequeño no responde al tratamiento convencional -lo que hace que la enfermedad progrese de forma acelerada y fulminante-, se ha considerado pertinente la descripción de un caso clínico de COP extensa y de rápido progreso, con el fin de entender el proceso fisiopatológico de la misma, incluyendo el diagnóstico y tratamiento adecuado; identificar signos y síntomas de alarma en pacientes que no responden al tratamiento; y tratar de explicar o predecir el comportamiento de la enfermedad.

OBJETIVOS DE APRENDIZAJE

Objetivo general

Describir la fisiopatología, manifestaciones clínicas y diagnóstico de la Neumonía Organizada Criptogénica, con el fin de realizar un correcto manejo clínico y evitar posibles complicaciones.

Objetivos específicos

1. Desarrollar el diagnóstico diferencial en base a la historia clínica de la paciente.
2. Correlacionar la etiología y fisiopatología de la COP.
3. Explicar el comportamiento de la enfermedad en relación a su fisiopatología y patogenia.
4. Identificar los síntomas y signos de alarma en un paciente con diagnóstico histopatológico de neumonía organizada criptogénica que no responde al tratamiento esteroide convencional.

METODOLOGÍA

El presente trabajo usará como herramienta de aprendizaje la metodología de caso clínico interactivo que se presentará en base a la historia clínica y evolución de la paciente. Dentro de la historia clínica se tendrán como elementos de apoyo los resultados de imagen y laboratorio, cuyo análisis se hará bajo la supervisión del Dr. Rafael Febres Cordero.

Adjunto a esto, se contará con contenido multimedia interactivo que permitirá una instrucción más participativa en relación a los mecanismos, métodos diagnósticos y tratamientos de la enfermedad.

Bioética

El trabajo será revisado por el comité de Ética de Investigación en Seres Humanos de la USFQ, con el fin de mantener la privacidad del paciente. Lo cual consiste en que nadie conozca su identidad, su nombre no sea mencionado en exámenes de imagen y laboratorio, así como en reportes o publicaciones, y que nadie tenga acceso a sus datos personales.

PRESENTACION DEL CASO

Mujer de 59 años es ingresada al Hospital Alcívar de la ciudad de Guayaquil por presentar dificultad respiratoria moderada, hipoxemia, tiraje intercostal, tos no productiva y la presencia de infiltrados en ambos pulmones. Dos meses antes de esta admisión fue hospitalizada en otra casa de salud por un cuadro de fiebre, amígdalas hipertróficas, disnea de moderados esfuerzos y una placa de tórax que evidenció un infiltrado pulmonar de predominio basal derecho compatible con neumonía adquirida en la comunidad, por lo cual fue tratada con macrólidos y dada de alta a los 3 días. Posterior a esto, en vista que la sintomatología no cedió con la antibioticoterapia, se realiza una biopsia transbronquial guiada por fibra óptica que indicó la presencia de mucosa bronquial y escaso parénquima pulmonar dentro de límites normales.

Dos semanas después los síntomas respiratorios empeoraron, provocando desaturación importante que llegó al 80% al aire ambiente, fatiga, astenia y pérdida del apetito. En base a estos síntomas y a la falta de respuesta al tratamiento inicial, en la consulta externa de neumología del Hospital Metropolitano, el especialista indicó una biopsia en cuña pulmonar, la misma que catalogó a este tipo de lesión como una bronquiolitis obliterante con neumonía organizativa, BOOP (Figura 1) y fue tratada con prednisona y oxígeno domiciliario.

La paciente tenía antecedente de tuberculosis pulmonar en la niñez que no había presentado reactivación; padecía de hipertensión arterial desde aproximadamente 3 meses atrás por lo cual era tratada con Ziac (Bisoprolol 5 mg + hidroclorotiazida 6,25 mg); tenía un

diagnóstico de pre-diabetes que sólo era tratado con cambios en el estilo de vida y ejercicios; bronquiolitis obliterante hace 2 meses en tratamiento con 60 mg de prednisona una vez al día, que en los últimos 2 días había aumentado la dosis a 60 mg dos veces al día; tenía una histerectomía hace aproximadamente 14 años y una cesárea hace 26 años. Su medicación habitual era Ziac, prednisona y clonazepam que inició tres días antes de su admisión. Además, se automedicaba constantemente por cuadros de faringitis y laringitis a repetición con antibióticos y analgésicos que no supo especificar. No tenía alergias conocidas. La paciente trabajó durante 30 años como maestra en un colegio nocturno en donde usaba tiza en barra (preparada con arcilla blanca) para escribir en pizarra, y durante el día administraba el negocio familiar de repuestos de autos, en donde además se vendían cauchos, asbestos, y otro tipo de productos a los cuales ella estaba en constante exposición. Bebía alcohol socialmente y había fumado 5 cigarrillos diarios durante 30 años más o menos, pero lo había dejado hace casi 2 años. Su abuelo materno tuvo glaucoma y había muerto a causa de neumonía, la abuela materna sufrió de diabetes mellitus, su tío materno de cáncer de pulmón y su madre padecía de fibrosis pulmonar idiopática que fue diagnosticada recientemente.

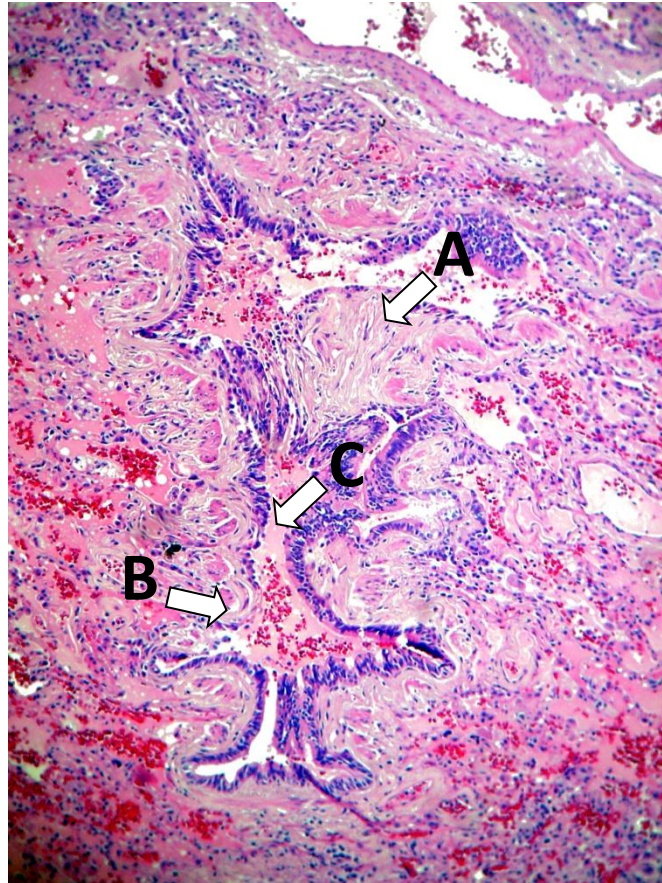


Figura 1. Descripción histopatológica una lesión de COP

Los cortes histológicos muestran la estructura broncopulmonar, en cuyo parénquima alveolar se identifican múltiples tapones fibroblásticos intraluminales **(A)** inmersos en una matriz pálida (“Cuerpos de Masson”) **(B)** que se condensa en vecindad a bronquiolos terminales **(C)** y asocia fibrosis obliterativa peribronquiolar. Otros cambios presentes incluyen depósitos de fibrina, inflamación crónica linfoplasmocitaria inespecífica, extravasación eritrocitaria, colecciones de macrófagos intralveolares y antracosis leve. Hay zonas con parénquima conservado. Los hallazgos histológicos son concordantes con una bronquiolitis obliterante y neumonía organizada. No se han encontrado cambios que sugieran malignidad.

En el examen físico, la paciente parecía estar ansiosa, y con dificultad respiratoria moderada, su temperatura era de 37 °C, pulso 94 latidos por minuto, presión arterial 130/90 mm Hg y frecuencia respiratoria 24 respiraciones por minuto. La saturación de oxígeno fue 84% mientras respiraba oxígeno a través de una cánula nasal a tasa de 6 litros por minuto, 90% mientras usaba máscara facial de no reinalación y 96% mientras respiraba

oxígeno de alto flujo con ventilación no invasiva (VNI). A la auscultación se evidenciaban estertores en ambos pulmones de manera difusa. El resto del examen era normal.

A su ingreso a la Emergencia se realizaron exámenes de laboratorio, cuyos resultados se muestran en la Tabla 1. Adicionalmente, se realizó hisopado rectal y cultivos de esputo, orina y sangre que fueron negativos. Se administró por vía intravenosa vancomicina, cefepime, enoxaparina, omeprazol, paracetamol y metilprednisolona, además de bromuro de ipratropio mas salbutamol por inhalación.

Tabla 1. Datos de laboratorio a la admisión

Variable	En la admisión	Rangos normales
Sangre venosa		
Recuento de leucocitos ($\times 10^3$)	* 15.4	3.90 - 10.80
Neutrófilos (%)	* 92,1	55.0 - 75.0
Linfocitos (%)	* 5.4	17.0 - 45.0
Monocitos (%)	2.14	2.0 – 10.0
Eosinófilos (%)	* 0.04	1.0 – 4.0
Basófilos (%)	0.301	0.20 – 1.20
Hemoglobina (g/dl)	12.3	11.80 – 15.30
Hematocrito (%)	38.3	35.0 – 45.0
Plaquetas (k/ul)	342	150.0 – 450.0
Úrea (mg/dl)	* 41.1	15.0 – 36.0
Creatinina (mg/dl)	* 0.46	0.70 – 1.20
Glucosa basal (mg/dl)	* 181	70.0 – 100.0
Sodio (mEq/L)	139.9	135.0 – 145.0
Potasio (mEq/L)	4	3.50 – 5.10
Cloro (mEq/L)	102.48	98.0 – 107.0
Calcio (mEq/L)	8.61	8.40 – 10.20

PCR cuantitativo (mg/dl)	* 8.9	
VSG (mm 1h)	* 23	
TP (seg)	11.5	9.90 – 11.80
TTP (seg)	25.7	22.70 – 31.80
INR (seg)	1.06	
Sangre Arterial		
pH	7.37	7.35 – 7.45
pCO ₂	63	35.0 – 45.0
pO ₂	82	80.0 – 90.0
HCO ₃	36.4	22.0 – 26.0
Exceso de base	8.9	
Anticoagulante lúpico	Negativo	
Antitrombina III	Negativo	
Anticuerpos antifosfolipídicos IgG	Negativo	
Anticuerpos anticardiolipina IgG	Negativo	
Anticuerpos anticardiolipina IgM	Negativo	

Los exámenes serológicos: anticuerpos antiestreptolisina (ASTO), C3, C4, anticuerpos anti-nucleares (ANA), anti-citoplasma de neutrófilos (ANCA), Anti-DNAs, Anti-SSA (Ro), Anti-SSB (La), Anti-Sm, Anti-RNP, ANCA-c, ANCA-p, Histoplasma y Aspergillus fueron negativos, al igual que las pruebas de ácido nucleico para influenza A y B.

La radiografía de tórax (Figura 2) reveló opacidades alveolares consolidativas parcheadas y difusas en ambos campos pulmonares y opacidad leve de ambos senos costofrénicos, trazando derrames pleurales bilaterales. La tomografía simple de tórax (Figura 3), mostró opacidades con patrón alveolar de aspecto consolidativo, parcheado y difuso en ambos campos pulmonares, engrosamiento lineal de los septos interlobulillares bilateralmente, presencia de zonas de perfusión en mosaico en ambos lados, pequeñas

bronquiectasias cilíndricas dispersas en ambos campos pulmonares, pequeñas cavidades quísticas de contenido aéreo de distribución centrolobulillar, y engrosamiento pleural bilateral.

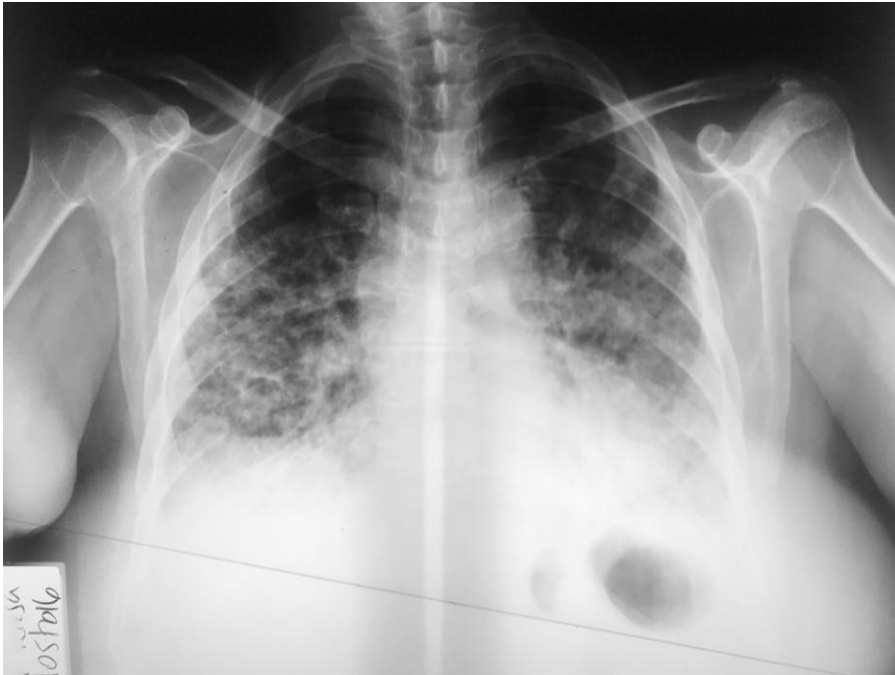


Figura 2. Radiografía de tórax

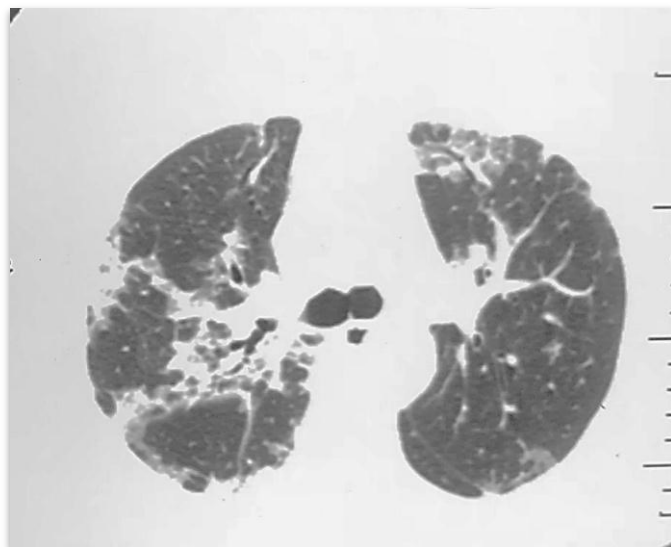


Figura 3. Tomografía simple de tórax

Luego de 8 horas de la admisión, la paciente se encontraba muy ansiosa, con tos seca, disnea progresiva, taquicárdica, taquipnéica, con empeoramiento de la hipoxemia, y descenso intermitente en la saturación de oxígeno llegando hasta 78% a pesar del suministro de oxígeno por VNI. Por el evidente empeoramiento de su estado general y el cuadro de insuficiencia respiratoria aguda progresiva, la paciente fue transferida a la unidad de cuidados intensivos (UCI). A 36 horas de su ingreso a esta sala, se le colocó un tubo endotraqueal y se inició ventilación mecánica invasiva (VMI) bajo sedoanalgesia.

Dos días más tarde, se realizaron pruebas complementarias (Tabla 2), en las que se evidenció leucocitosis con neutrofilia y linfopenia. Radiológicamente se observó incremento de radioopacidades bilaterales de base a vértice.

Tabla 2. Exámenes complementarios

Variable	Paciente	Rangos normales
Recuento de leucocitos ($\times 10^3$)	*14.6	3.90 - 10.80
Neutrófilos (%)	*88.4	55.0 - 75.0
Linfocitos (%)	*6.17	17.0 - 45.0
Monocitos (%)	4.64	2.0 - 10.0
Eosinófilos (%)	*0.56	1.0 - 4.0
Basófilos (%)	0.202	0.20 - 1.20
Hemoglobina (g/dl)	12.9	11.80 - 15.30
Hematocrito (%)	41.2	35.0 - 45.0
Plaquetas (k/ul)	338	150.0 - 450.0
HIV 1-2 Ac/Ag. p24 (ELISA)	No Reactivo	
Dímero-D (ng/ml)	* 5362.63	Hasta 500
TSH (uUI/ml)	0.66	0.49 - 4.67
T3 (ng/ml)	0.4	0.58 - 1.59

T4 libre (ng/dl)	1.05	0.70 – 1.49
LDH (U/L)	* 1250	313.0 – 618.0
Proteínas totales (g/dl)	* 6	6.30 – 8.20
Albúmina (g/dl)	* 3.1	3.50 – 5.0
Globulinas (g/dl)	* 2.9	3.0 – 4.50
Procalcitonina (ng/ml)	0.154	0.05 – 0.4911

Hasta el momento, había la sospecha de una infección aguda que incrementaba la insuficiencia respiratoria en la paciente, por lo que se había iniciado tratamiento empírico para bacterias, virus y hongos. Además, inmunosupresión intensa en base a azatioprina 100 mg QD y ciclofosfamida 1g dosis única para controlar exacerbación de cuadro de base. Sin embargo, como no se contaba con un diagnóstico definitivo y el empeoramiento de la paciente era evidente, se procedió a realizar 5 plasmaféresis.

A pesar de todos los recursos utilizados, la paciente permaneció con evolución estacionaria; en la parte respiratoria se evidenció disminución de la compliance, por lo que se mantenía con altos requerimiento de oxígeno, conservando parámetros ventilatorios permisivos para su patología de base. Había crepitantes diseminados en ambos campos pulmonares e hipoventilación generalizada, el seguimiento imagenológico mostraba opacidades alveolares de aspecto consolidativas parcheadas y difusas en ambos campos pulmonares. En este punto, la vía aérea se encontraba con abundantes secreciones, FiO₂ de 100%, aparentemente sin respuesta a esteroides, PEEP de 5, ventilando adecuadamente con parámetros ventilatorios al límite; pese a esto la saturación de oxígeno no era mayor a 90%. PaFi de 85% en descenso.

Se evidenció la presencia de ADN en aspirado de secreción traqueal para *P. jirovecii*, acompañado de leucocitosis con neutrofilia y PCT de 1.67 por lo que se escaló la terapia antibiótica con meropenem.

Finalmente, se administró un inhibidor de IL-6 (tocilizumab), sin obtener mejoría clínica. La paciente se mantuvo con hipoxemia severa y saturación menor al 85%, hemodinámicamente inestable, pese a soporte vasopresor; unos días después, fallece.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Esta mujer adulta se presentó con un síndrome común de tos seca, fiebre, disnea progresiva e infiltrados pulmonares que podrían ser compatibles con un cuadro de neumonía grave, pero su historia médica compleja, que incluye tuberculosis, tabaco y exposición de larga data a sustancias tóxicas nos exige expandir marcadamente el diagnóstico diferencial. A pesar de que pacientes con estas manifestaciones frecuentemente tienen una infección bacteriana o viral, existen también varias fuentes no infecciosas de neumonía que pueden simular una infección con estas características. Por lo tanto, se debe tomar en cuenta sus exposiciones tóxicas, así como el momento de su presentación, las pistas del historial y los hallazgos del examen físico para reducir las posibilidades del diagnóstico.

Tuberculosis

Los pulmones son el sitio principal para la infección y enfermedad primaria de *Mycobacterium tuberculosis*. En la mayoría de casos, la micobacteria puede permanecer latente por varios años y los resultados de su reactivación ocasionan consecuencias pulmonares que han sido bien documentadas en la literatura; las mismas que pueden incluir neumotórax, bronquiectasias, daño pulmonar extenso, malignidad, tromboembolia venosa y aspergilosis pulmonar crónica (Bobrowitz, Rodescu, Marcus, Abeles, 2004). En raras ocasiones, una TB no tratada o tratada de forma inadecuada puede causar destrucción progresiva y extensa de áreas de uno o ambos pulmones. Comúnmente, esto último se da cuando hay reactivación crónica de la TB, mostrando un infiltrado homogéneo y extenso, a una consolidación densa, y lo típico es encontrar en la tomografía una masa móvil con tejido

pulmonar dentro de una cavidad (Gimenez, A., Franquet, T. (2013), y además, que clínicamente se caracteriza por disnea progresiva, hemoptisis y pérdida de peso, lo cual no se presentó en este caso.

Ciertas características de la presentación de esta paciente, incluida la aparición repentina, y el patrón alveolar de aspecto consolidativo, parcheado y difuso, el engrosamiento lineal de los septos interlobulillares en ambos campos pulmonares y las pequeñas cavidades quísticas de contenido aéreo en tomografía no son consistentes con las particularidades anteriormente mencionadas. Además, en el cultivo del aspirado traqueal no se observó el desarrollo de microorganismos, y las imágenes radiográficas y tomográficas no eran consistentes con hallazgos de TB pulmonar. Por lo tanto, podemos descartar la posibilidad de daño pulmonar secundario a infección tuberculosa.

Tabaco

Fumar es un factor de riesgo importante para el desarrollo de enfermedades pulmonares. En la última década, hay mayor evidencia de su asociación con el desarrollo y progresión de enfermedades pulmonares difusas. Fisiopatológicamente, el humo del tabaco produce inflamación, destrucción, remodelamiento y reparación de la vía aérea y el parénquima pulmonar, cambios que se reflejan radiológica e histológicamente de forma variable. En la vía aérea pequeña, espacios alveolares e intersticio hay acumulación de células inflamatorias, que es el resultado de la presencia de mediadores proinflamatorios y alteraciones en la apoptosis (Pinto & Et Al, 2016). Todas estas variaciones antiguamente se describían como enfermedades separadas, que hoy en día se conocen como Enfermedades Pulmonares Intersticiales relacionadas con el Tabaco (EPI-TBQ), las mismas que abarcan la

mayoría de casos de Neumonía Intersticial Descamativa (NID) y casi todos los casos de Bronquiolitis Respiratoria (BR) e Histiocitosis de Células de Langerhans (HCL) (Travis & Et Al, 2013).

La Bronquiolitis Respiratoria es una variante histológica de la respuesta fisiológica a la inhalación crónica de humo de tabaco y siempre está presente en fumadores actuales. En unos pocos individuos se vuelve lo suficientemente extensa para dar lugar una enfermedad pulmonar intersticial. Tomográficamente se caracteriza por la presencia de un patrón de vidrio esmerilado y nódulos centrolobulillares, que son hallazgos suficientes para hacer un diagnóstico cuando el lavado broncoalveolar demuestra la presencia de “macrófagos del fumador” (que contienen pigmentos marrones derivados del tabaco) y ausencia de linfocitosis, que a su vez descarta la Neumonitis por Hipersensibilidad, el principal diagnóstico diferencial de esta entidad (Travis & Et Al, 2013).

El curso de la enfermedad es heterogéneo, presentándose predominantemente en hombres de 22 a 70 años y un Índice de Paquetes Año (IPA) mayor a 30. Clínicamente, la mayoría se presentan de forma insidiosa, con disnea de leves esfuerzos y tos, además de estertores bibasales en la inspiración. El pronóstico de la BR generalmente es favorable si se suspende el hábito tabáquico, e incluso con el uso de esteroides, y la sobrevida a largo plazo es la regla (Pinto & Et Al, 2016).

Todas estas enfermedades que caen en el grupo de enfermedades intersticiales asociadas al tabaco tienen un mismo espectro histológico que difieren en su extensión, patrón tomográfico, presentación clínica y respuesta a la terapia; por tales razones se

clasifican como entidades separadas (Pinto & Et Al, 2016). Todas ellas tienen como denominador común el hábito tabáquico, y muestran mayor asociación cuando hay un IPA elevado. En nuestro caso, la paciente tenía un IPA leve de 7.5, en los últimos años había dejado de fumar y el tratamiento con corticoides no mostró mejoría una vez iniciado. Además, el patrón mostrado en estudios de imagen no era el indicado en pacientes con este tipo de patologías, lo que también nos hace descartar la posibilidad de una enfermedad pulmonar asociada al tabaco.

Sustancias tóxicas

El pulmón no solo es blanco de múltiples patologías infecciosas, neoplásicas y autoinmunes, sino que también está expuesto a un sinnúmero de sustancias tóxicas ambientales que son capaces de causar daño pulmonar por sí solas. Alrededor del 16 al 50% casos de neumonía organizativa corresponden a causas no infecciosas, destacándose las neoplasias, vasculitis, sarcoidosis y toxicidad por drogas. Múltiples fármacos han mostrado tener un papel importante en el desarrollo de lesiones pulmonares que son complejas en su identificación, pues presentan una variedad de patrones radiológicos que hace complejo su diagnóstico (Olivares, 2014). En la tabla 3 se mencionan las principales drogas que pueden causar esta patología. Sin embargo, ninguno de los fármacos usados por la paciente reporta asociación con neumonía en organización.

Tabla 3. Drogas asociadas al desarrollo de neumonía organizativa

Drogas
Anfotericina
Cefalosporinas

Minociclido
Nitrofurantoína
Sulfasalacina
Bleomicina
Amiodarona
Acebutolol
Busulfán
Barbitúricos
Paracuat
Cocaína
Oro
Fenitoína

Fuente: Gene & Et al, 2007.

Por otro lado, hay factores de riesgo importantes identificados en la paciente, como la exposición a tiza y a asbesto por varios años, que sin embargo en toda la revisión bibliográfica de este trabajo no se encontró algún caso reportado de neumonía organizativa en asociación con estos dos elementos. Las exposiciones tóxicas pueden causar una respuesta inflamatoria mononuclear en forma difusa del parénquima pulmonar y la vía aérea pequeña. Estos cambios son consistentes con neumonitis por hipersensibilidad, la misma que hace referencia a una reacción inmunológica del parénquima a la inhalación repetida de antígenos dispersos en el ambiente que ocasionan que el huésped se sensibilice y se manifieste con alveolitis, cuya evolución clínica y formas de presentación varían dependiendo del agente etiológico que la cause (Mejía, 2007).

DISCUSION

Las características de presentación de los síntomas iniciales de la paciente (tos no productiva, fiebre y disnea de leves esfuerzos), los hallazgos en el examen físico, de laboratorio, y las imágenes de tórax fueron consistentes con una neumonía aguda que se trató con antibioticoterapia empírica de amplio espectro, sin embargo, no tuvo mejoría clínica luego de 72 horas. Tras el inicio de la terapia antibiótica, la fiebre, leucocitosis, PCR y estertores tienden a disminuir dentro de 3 a 5 días, y las alteraciones radiográficas en un lapso de 4 semanas (Olivares, 2014). Según los criterios de la American Thoracic Society la paciente presentó un cuadro de neumonía no respondedora al tratamiento (NNRT) ya que no logró estabilidad clínica a las 72 horas de iniciado el manejo (Mandell & Et Al, 2007).

En este tipo de pacientes, es muy importante que se realice una anamnesis y examen físico detallado para el abordaje inicial. Se debe revisar el tipo de patrón con una prueba de función pulmonar y complementar con estudios microbiológicos y de imagen. Además, considerar causas infecciosas y no infecciosas como se muestra en la tabla 4. Si a pesar de este abordaje no se identifica una causa de la sintomatología, se tienen que solicitar estudios histopatológicos como parte de la evaluación integral (Travis & Et Al, 2013).

La tabla 4 nos da una visión general de todas las etiologías que pueden favorecer a que una neumonía no responda al tratamiento. Dentro de las consideraciones diagnósticas a tomar en cuenta en la paciente tenemos a: microorganismos resistentes, empiema, complicación de neumonías y drogas. No obstante, los únicos diagnósticos que salen a flote

luego de valorar de forma integral a la paciente es que la patología esté causada por un microorganismo resistente y una complicación de la neumonía, que en este caso puede ser una neumonía organizada.

Tabla 4. Etiologías en la falta de respuesta al tratamiento

Falta de mejoría	<p>Temprano (<72h de tratamiento)</p> <p>Retrasado</p>	<p>Respuesta normal</p> <p>Microorganismo resistente Patógeno descubierto Inapropiado por sensibilidad</p> <p>Empiema/Derrame paraneumónico</p> <p>Superinfección nosocomial Neumonía nosocomial Extrapulmonar</p> <p>No infeccioso Complicación de la neumonía (por ejemplo, BOOP) Diagnóstico erróneo: EP, CHF, vasculitis. Fiebre por drogas</p>
Deterioro o progresión	<p>Temprano (<72h de tratamiento)</p>	<p>Gravedad de la presentación de la enfermedad</p> <p>Microorganismo resistente Patógeno descubierto Inapropiado por sensibilidad</p> <p>Infección metastática Empiema Endocarditis, meningitis, artritis</p>

	Retrasado	<p>Diagnostico inexacto PE, aspiración, SDRA Vasculitis (por ejemplo, LES)</p> <p>Superinfección nosocomial Neumonía nosocomial Extrapulmonar</p> <p>Exacerbación de la comorbilidad</p> <p>Enfermedad no infecciosa recurrente Edema pulmonar Infarto de miocardio Insuficiencia renal</p>
--	------------------	---

Fuente: Mandell & Et Al, 2007.

La influenza es una causa común de neumonía grave, que puede ocurrir incluso en adultos jóvenes y previamente sanos. Sin embargo, la prueba ácidos nucleicos para influenza A y B fue negativa. Además, se realizaron varias pruebas donde se descartaron otras causas infecciosas, neoplásicas y autoinmunes, considerando como primer diagnóstico la neumonía organizada criptogénica.

Neumonía organizada criptogénica

Como se mencionó anteriormente en este trabajo, la neumonía organizada criptogénica se conocía como bronquiolitis obliterante con neumonía organizativa. Esta distinción de términos se hizo con el fin de evitar confusión con patologías de la vía aérea pequeña que cursan con obstrucción al flujo, mientras que las neumonías en organización

afectan principalmente los alveolos y tienen una alteración funcional restrictiva (Gene, Et al, 2007).

La COP es un trastorno pulmonar raro de etiología desconocida, que tiene un patrón histopatológico distintivo y un síndrome clínico característico. Tiene muy buena respuesta al tratamiento corticoide, por lo que el diagnóstico y tratamiento oportuno puede disminuir las tasas de mortalidad (Al-Ghanem, Al-Jahdali, Bamefleh, Khan, 2008).

Particularmente, la neumonía organizada criptogénica se distingue por una proliferación de tejido de degranulación formado por fibroblastos y miofibroblastos dentro de conductos alveolares y alveolos. Estos cúmulos de tejido de degranulación pueden ir de un alveolo a otro a través de los poros de Kohn, extendiéndose hasta los bronquiolos. La patogenia exacta de esta condición aún es desconocida, pero se han planteado hipótesis que pueden explicar su comportamiento. Se piensa que hay una lesión alveolar seguida por infiltración de proteínas plasmáticas y reclutamiento de fibroblastos, con la consecuente formación de fibrina en la luz alveolar. Normalmente, el factor de crecimiento endotelial vascular (FCEV) y las metaloproteasas de matriz regulan este proceso; en la COP hay regulación anormal de esos factores que conduce a la formación de lesiones fibróticas (Talmadge, Flaherty, 2018).

El inicio de la enfermedad comúnmente se da en la quinta y sexta década de vida, afectando a hombres y mujeres por igual. Empieza como un cuadro clínico de tipo gripal, con disnea de leves esfuerzos, fiebre, tos no productiva y malestar general que dura de semanas a meses. Habitualmente, los pacientes son diagnosticados como portadores de una

infección pulmonar, y la falta de respuesta a los antibióticos empíricos para la esta infección es el punto de partida para sospechar la presencia de una neumonía inflamatoria de tipo no infecciosa (Gene, Et al, 2007). El tabaquismo no se asocia como factor predisponente, aunque se ha reportado que la frecuencia de consumo actual o anterior de cigarrillos está entre el 25 y 50%, lo que hace que fumar sea un factor precipitante de la enfermedad (Talmadge, Flaherty, 2018).

En la paciente, el comportamiento de la COP fue tal como se menciona en el párrafo anterior; empezó como un cuadro pseudogripal, acompañado de disnea, tos no productiva y fiebre que se trató como una neumonía adquirida en la comunidad que no respondió a los antibióticos empíricos. Los síntomas persistieron por 2 meses aproximadamente, luego de lo cual se realizó una biopsia pulmonar que confirmó el diagnóstico de neumonía organizativa. El papel de la biopsia en esta enfermedad juega un papel crucial, ya que permite identificar otros procesos patológicos que clínicamente podrían confundirse con una neumonía en organización. Cuando hay una clínica distintiva, la biopsia pulmonar guiada por tomografía podría ser suficiente para mostrar características particulares de la neumonía criptogénica, lo que reduce la necesidad de una biopsia pulmonar quirúrgica. Esta última, suele realizarse como recurso final para obtener una muestra adecuada de tejido pulmonar, brindándonos un diagnóstico definitivo (Talmadge, Flaherty, 2018 & Gene, Et al, 2007).

El curso clínico de la COP es bastante favorable, incluso mejor que en otras patologías intersticiales. Alrededor del 70 al 80% de los pacientes diagnosticados y tratados mejoran con remisión completa de los síntomas y del patrón radiológico. Sin embargo, hay un grupo de pacientes que presentan una forma severa de neumonía criptogénica en

organización que no responde a la terapia convencional y mueren con un curso rápidamente progresivo (Gene, Et al, 2007).

La progresión de la COP en la paciente fue bastante rápida, con una mala respuesta al tratamiento esteroide convencional, que al inicio se manejó con dosis de 60 mg al día y posteriormente con una dosis de 60 mg dos veces al día. Esta dosificación fue adecuada, tomando en cuenta las recomendaciones de tratamiento para esta patología, basadas en guías de práctica clínica y observaciones de serie de casos.

La decisión de iniciar la terapia y la elección del tratamiento inicial dependen de la gravedad de los síntomas y del deterioro de la función pulmonar, la extensión del patrón radiográfico y la rapidez de progresión de la enfermedad (Talmadge, Flaherty, 2018).

Los esteroides son el tratamiento de elección. Se inicia con una dosis de prednisona de 0,75 a 1 mg/kg/día, hasta un máximo de 100 mg/día por 4 a 8 semanas, de acuerdo a lo que nos dicen las pautas de la Sociedad Torácica Americana. Si hay mejoría, se disminuye la dosis gradualmente e incluso puede llegar a cero si el paciente permanece estable o ha mejorado. El seguimiento se realiza por medio de una radiografía de tórax y pruebas de función pulmonar cada 3 meses, mientras se encuentre bajo terapia corticoide. Como es de esperarse, estos fármacos se asocian a un abanico de efectos adversos por lo que se debe hacer un seguimiento minucioso de los riesgos y beneficios (Talmadge, Flaherty, 2018).

En el caso se usó como parte de la terapia de hospitalización en UCI, un agente citotóxico como la ciclofosfamida en dosis única de 1g, acompañado de azatioprina 100 mg

una vez al día que no tuvo respuesta clínica favorable. Varias guías recomiendan que una vez que se confirma el diagnóstico de COP se debe iniciar un agente citotóxico -como la ciclofosfamida- a dosis de 1 a 2 mg/kg/día por 2 a 4 semanas, junto con la prednisona oral. Pero esta premisa no fue llevada a cabo con la paciente porque cuando recibió esta terapia ya se encontraba bajo ventilación mecánica invasiva, y se necesita una ventana de tiempo de por lo menos 3 meses para ver respuesta clínica. Otra terapia que puede ser beneficiosa en el manejo de la COP es un antibiótico de la familia de los macrólidos por 3 a 12 meses de tratamiento, conjuntamente con los glucocorticoides orales (Gene, Et al, 2007). Los pacientes que tienen eventos persistentes o recurrentes pueden verse beneficiados del uso prolongado de prednisona y un agente ahorrador de glucocorticoides como la azatioprina (Talmadge, Flaherty, 2018).

Cuando los pacientes tienen una enfermedad estable pero que no mejora con el uso de corticoides es importante que se realicen pruebas para descartar algún diagnóstico alternativo. En nuestra paciente se descartó sobreinfección con lavado broncoalveolar repetido. Una minoría de pacientes con neumonía organizada criptogénica se presentan con una enfermedad rápidamente progresiva y extensa, en quienes se recomienda un tratamiento con glucocorticoides IV, como metilprednisolona a dosis de 125 a 150 mg cada 6 horas, o incluso un pulso de 750 a 1000 mg una vez al día por 3 a 5 días, dependiendo de la respuesta clínica del paciente. Aquellos que se encuentren bajo VMI requieren potenciar la terapia antiinflamatoria comúnmente con ciclofosfamida (Talmadge, Flaherty, 2018), aunque estos datos no se encuentran bien documentados.

Adicional a esto, la paciente también recibió como parte de todo el arsenal de medicación en la UCI, 5 plasmaféresis que no tuvieron significancia clínica. La aféresis terapéutica es un tratamiento extracorpóreo que permite eliminar de forma selectiva cualquier célula, sustancia o componente patógeno de la circulación (autoanticuerpo, complejo inmunitario, crioglobulina, cadenas ligeras de mieloma, endotoxinas, lipoproteínas que contienen colesterol u otras sustancias que se mencionan en la tabla 5) que esté causando morbilidad, con el fin de revertir el proceso patológico. Cuando hablamos de plasmaféresis, se hace referencia a la eliminación automática y selectiva de plasma, que implica la extracción del plasma del paciente y su reemplazo por otro líquido, ya sea plasma de un donante sano, cristaloides, o coloides (Fridey & Kaplan, 2018).

Vimos que en este caso no se tenía un diagnóstico claro de la condición de la paciente, sin embargo, su condición clínica general empeoraba progresivamente, a pesar de que todas las pruebas realizadas fueron negativas y el patrón radiográfico era cada vez más extenso. En estas condiciones los médicos decidieron iniciar el recambio de plasma terapéutico, el mismo que debe realizarse sólo si es que se ha identificado que la sustancia que está ocasionando la patología es lo suficientemente tóxica y/o resistente a la terapia convencional (Fridey & Kaplan, 2018).

Tabla 5. Sustancias patológicas removidas por aféresis terapéutica

Sustancia patológica	Enfermedad
Inmunoglobulinas	Síndrome de hiperviscosidad Macroglobuliemia de Waldenstrom Mieloma múltiple
Auto anticuerpos	Miastenia gravis

	Enfermedad por Anticuerpos Anti-GMB Lupus Eritematoso Sistémico Vasculitis sistémica Inhibidores del factor VIII Púrpura Trombocitopénica Trombótica
Lipoproteínas	Hipercolesterolemia
Leucocitos	Leucocitosis hiperleucémica
Plaquetas	Trombocitosis severa
Glóbulos rojos anormales	Anemia de células falciformes
Complejos inmunes circulantes	Glomerulonefritis por complejos inmunes Lupus Eritematoso Sistémico Vasculitis sistémica
Sustancias y toxinas que se unen a proteínas	Tormenta tiroidea
Hiperparasitemia	Malaria Babesiosis

Fuente: Fridey & Kaplan, 2018.

Como última medida de rescate, los médicos usaron tocilizumab, un anticuerpo monoclonal humanizado, que ha sido aprobado para su uso en artritis reumatoide y artritis idiopática juvenil sistémica. Su mecanismo de acción es inhibir la interleucina 6 al bloquear su receptor, lo que ocasiona una disminución de la inflamación (Schur, 2018). No obstante, la paciente no presentó mejoría significativa luego de recibir esta medicación.

A pesar de todo lo que se usó como medida terapéutica, la paciente mantenía una compliance baja y los requerimientos de oxígeno eran cada vez mayores. Estos requerimientos en las patologías pulmonares están determinados por varios factores, siendo la compliance uno de los más importantes. Esta característica, no es más que el

trabajo respiratorio que se requiere para superar las fuerzas elásticas del sistema respiratorio; por lo tanto, se determina por el volumen y la elasticidad pulmonar. La compliance baja indica que se requiere mayor presión para producir cambios en el volumen como se ve en la fibrosis pulmonar, edema pulmonar o ausencia de surfactante (Epstein, 2018), lo que nos indica en este caso que los sitios de intercambio gaseoso habían sido ocupados por una gran extensión de fibrosis en los pulmones.

Finalmente, se confirmó mediante PCR de secreción bronquial la presencia de *P. jirovecii*, a pesar de que desde su ingreso a UCI se usó profilaxis con trimetoprim-sulfametoxazol. Es poco probable que una infección micótica del pulmón, como la infección por *Pneumocistis*, tenga una presentación fulminante, pero los pacientes con *Pneumocistis* pueden presentar opacidades difusas de vidrio esmerilado y neumonía aguda (Hibbert & Et al, 2018). Esto pudo complicar el estado actual de la paciente ocasionando su muerte.

CONCLUSIONES

La neumonía organizada criptogénica es una patología pulmonar rara, de etiología desconocida cuyo diagnóstico requiere un enfoque multidisciplinario que combine experiencia clínica y radiológica, con evidencia histopatológica. Las 3 formas clínicas de COP tienen que ser bien identificadas por el profesional de salud para que proporcione los cuidados adecuados dependiendo de cada caso.

La presentación de este caso para educación médica es una herramienta para que otros compañeros que se encuentren con una presentación clínica similar puedan identificar esta patología y sobre todo que reconozcan los síntomas y signos de alarma en un paciente con diagnóstico histopatológico de neumonía organizada criptogénica que no responde al tratamiento esteroide convencional. Por esta razón, considero importante que se estudie a profundidad esta patología, con el fin de identificar de forma clara los componentes que participan en su patogenia y de ese modo encontrar terapias adecuadas que permitan el manejo de los pacientes con una forma rápidamente progresiva o que no responden a los corticoides.

La metodología de caso clínico interactivo es un instrumento que promueve y facilita el aprendizaje en la práctica médica, puesto que permite integrar varios ámbitos de la medicina. Lo importante en este tipo de enseñanza es la secuencia de acciones y decisiones que se sigan para resolver cada caso en particular, de la mano de sustento científico que justifique sus acciones.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- Al-Ghanem, S., Al-Jahdali, H., Bamefleh, H., Khan, A. (2008). Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia: Pathogenesis, clinical features, imaging and therapy review. *NCBI*. Obtenido el 17 de julio de 2018 de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2700454/>
- Bobrowitz, ID., Rodescu, D., Marcus, H., Abeles, H. (2004). The destroyed tuberculous lung. *PubMed*.
- Cool, C. (2016). Idiopathic interstitial pneumonias: Clinical manifestations and pathology. *UpToDate*. Obtenido el 18 de Julio de 2018 de http://www.uptodate.com.ezbiblio.usfq.edu.ec/contents/idiopathic-interstitial-pneumonias-clinical-manifestations-and-pathology?source=search_result&search=bronquiolitis+obliterante+con+neumonia+organizativa&selectedTitle=2~95
- Epstein, S. (2018). Weaning from mechanical ventilation: Readiness testing. *UpToDate*. Recuperado el 03 de octubre de 2018 de https://www.uptodate-com.ezbiblio.usfq.edu.ec/contents/weaning-from-mechanical-ventilation-readiness-testing?search=compliance§ionRank=1&usage_type=default&anchor=H12&source=machineLearning&selectedTitle=2~150&display_rank=2#H12
- Friley, J., Kaplan, A. (2018). Therapeutic apheresis (plasma exchange or cytapheresis): Indications and technology. *UpToDate*. Recuperado del 01 de octubre de 2018 de https://www.uptodate-com.ezbiblio.usfq.edu.ec/contents/therapeutic-apheresis-plasma-exchange-or-cytapheresis-indications-and-technology?search=plasmaferesis&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
- Gene, R., Et al. (2007). Neumonía en organización: revisión del tema y presentación de 4 casos. *Revista Argentina de Medicina Respiratoria*. N2: 58-65.
- Gimenez, A., Franquet, T. (2013). Patrones radiológicos en la enfermedad pulmonar intersticial. Servicio de Radiodiagnóstico, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España.
- Hibbert, K., Et al. (2018). Case 1-2018: A 39-Year-Old Woman with Rapidly Progressive Respiratory Failure. *Case Records of the Massachusetts General Hospital*. The New England Journal of Medicine. DOI: 10.1056/NEJMcp1712222
- King, T. (2016). Cryptogenic organizing pneumonia. *UpToDate*. Recuperado el 25 de junio de 2018 de http://www.uptodate.com.ezbiblio.usfq.edu.ec/contents/cryptogenic-organizing-pneumonia?source=search_result&search=neumonita+criptogenica&selectedTitle=1~137

- Mandell, L., Et Al. (2007). Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society Consensus Guidelines on the Management of Community-Acquired Pneumonia in Adults. *IDSA/ATS Guidelines for CAP in Adults*. DOI: 10.1086/511159
- Mejía, M. (2007). Neumonitis por hipersensibilidad. *Neumología y Cirugía de tórax. MediaGraphhic*. Vol. 66(3):115-123.
- Olivares, F., Et Al. (2014). Neumonía criptogénica organizada como diagnóstico diferencial de neumonía que no responde a tratamiento. *Revista Médica Chilena*. 142: 261-266
- Pinto, A., Et Al. (2016). Enfermedades pulmonares difusas relacionadas al tabaco. *Revista Chilena de Enfermedades Pulmonares*. Recuperado el 25 de junio de 2018 desde <https://scielo.conicyt.cl/pdf/rcher/v32n4/art04.pdf>
- Serrano, M., Joven, R., Almodóvar, J., Balsalobre, P. Carreira, P., Mateo, I. (2003). Bronquiolitis obliterante con neumonía organizada en un paciente con artritis reumatoide. *Revista española reumatológica*. Madrid, España. 456-60
- Schur, P. (2018). Randomized clinical trials in rheumatoid arthritis of biologic agents that inhibit IL-1, IL-6, and RANKL. *UpToDate*. Recuperado el 03 de octubre de 2018 de https://www.uptodate-com.ezbiblio.usfq.edu.ec/contents/randomized-clinical-trials-in-rheumatoid-arthritis-of-biologic-agents-that-inhibit-il-1-il-6-and-rankl?topicRef=7966&source=see_link
- Tábara, J., Rodríguez, Vereá, H. (2008). Bronquiolitis Obliterante con Neumonía Organizada. *Dialnet*. Recuperado el 1 de julio de 2018 de <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=2333664>
- Talmadge, E. (2015). Cryptogenic organizing pneumonia. *UpToDate*. Recuperado el 25 de julio de 2018 desde http://www.uptodate.com.ezbiblio.usfq.edu.ec/contents/cryptogenic-organizing-pneumonia?source=search_result&search=bronquiolitis+obliterante+con+neumonía+organizativa&selectedTitle=1~95
- Talmadge E., Flaherty, K. (2018). Cryptogenic organizing pneumonia. *UpToDate*. Obtenido el 28 de septiembre de 2018 de https://www.uptodate-com.ezbiblio.usfq.edu.ec/contents/cryptogenic-organizing-pneumonia?search=neumonía%20organizada%20criptogénica&source=search_result&selectedTitle=1~105&usage_type=default&display_rank=1
- Travis, W., Et Al. (2013). An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: Update of the International Multidisciplinary Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. *American Thoracic Society Documents*. DOI: 10.1164/rccm.201308-1483ST