

Bronquiolitis

R. Ayerbe García, J. Fernández de Córdoba Gamero, P. Muñoz Zara,
V.M. Ignacio Barrios

INTRODUCCIÓN

Bronquiolitis es un término genérico que incluye enfermedades inflamatorias de la pequeña vía aérea de calibre inferior a 2 mm, afectando, en ocasiones, al estroma del tejido conectivo del parénquima pulmonar que las rodea^(1,2). La inflamación del epitelio bronquiolar y el proceso reparativo acompañante lleva a fibrosis, estenosis, obstrucción e incluso proliferación del tejido de granulación en las vías aéreas periféricas. La bronquiolitis es una lesión pulmonar frecuente pero es muy inespecífica⁽³⁾, de forma que podemos encontrar lesión bronquiolar en entidades tan diversas como infecciones, reacciones a fármacos, trasplante de órganos, enfermedades del tejido conectivo, exposición a humos y gases tóxicos, además de las formas idiopáticas. Así, el término "bronquiolitis" puede inducir a gran confusión, mezclándose con frecuencia conceptos histológicos con conceptos clínicos y conceptos funcionales.

ANATOMÍA DE LAS VÍAS AÉREAS PERIFÉRICAS

Los bronquiolos (br) son las vías aéreas más distales, tienen un diámetro menor de 2 mm, no tienen cartílago en su pared y se dividen en br terminales y br respiratorios. Los br terminales son puramente vía aérea de conducción (diámetro de 0,6 mm) mientras que los br respiratorios (diámetro igual o menor de 0,5 mm) contienen alvéolos en sus paredes, participando en el intercambio gaseoso. El acino o lóbulo pulmonar

primario es la unidad básica del intercambio gaseoso y está formado por un br terminal y de 2 a 5 generaciones de br respiratorios que, a su vez, se abren a los ductus y sacos alveolares. La unión de varios acinos (aproximadamente 12) constituye un lóbulo pulmonar secundario, que es la unidad pulmonar más pequeña separada por septos de tejido conectivo^(1,4). La identificación de este lóbulo pulmonar secundario es fundamental para reconocer las alteraciones anatómicas y radiológicas propias de las bronquiolitis. Tiene forma poliédrica, mide alrededor de 1 a 2,5 cm de diámetro y su parte central está ocupada por el br terminal acompañado por la arteriola pulmonar (haz broncovascular) mientras que en la periferia se reconocen venas y linfáticos. En las enfermedades bronquiolares se pueden afectar todas las vías aéreas periféricas, o parte de ellas, y también los otros constituyentes del intersticio del parénquima pulmonar. La distribución parcheada y centroacinar de las lesiones en las muestras histológicas es de ayuda importante para diferenciarlas de otras formas de afectación difusa del pulmón⁽⁴⁾.

CLASIFICACIÓN DE LAS BRONQUIOLITIS

Disponemos de varias clasificaciones pero de ninguna que, por sí sola, abarque por completo las bronquiolitis.

La **clasificación clínica** se basa en las distintas etiologías. Es útil para recordar al médico que debe considerar este diagnóstico ante determinados antece-

TABLA 1. Clasificación clínica de la bronquiolitis.

Enfermedad por inhalación
<ul style="list-style-type: none"> • Humos tóxicos • Gases irritantes • Polvos minerales • Agentes aromatizantes volátiles
Infecciones
Reacciones inducidas por fármacos
Idiopática
a) Sin enfermedad asociada
<ul style="list-style-type: none"> – Bronquiolitis criptogenética – Bronquiolitis respiratoria asociada a enfermedad intersticial pulmonar (RB-ILD) – Neumonía organizada criptogenética
b) Asociada a otra enfermedad
<ul style="list-style-type: none"> – Trasplante de órganos – Enfermedad del tejido conectivo (primaria o reacción a fármacos) – Fibrosis pulmonar idiopática – Neumonitis por hipersensibilidad – Neumonía eosinófila crónica – Cirrosis biliar primaria – Colitis ulcerosa/enfermedad de Crohn

Modificada de Referencia 5.

dentes o ante algunos signos y síntomas respiratorios compatibles (Tabla 1).

La **clasificación histológica** ha sido la más utilizada en los últimos años por dos razones: 1) los patrones histológicos de las bronquiolitis suelen mostrar una correlación mejor con la clínica y la radiología de la enfermedad que las distintas etiologías y 2) la clasificación histológica muestra una mejor correlación con la historia natural de la enfermedad y con la respuesta al tratamiento⁽⁴⁾. Esta clasificación, distingue básicamente 3 tipos de bronquiolitis⁽⁴⁾: 1) bronquiolitis celular, 2) bronquiolitis constrictiva/obliterativa (BC) y 3) bronquiolitis proliferativa/neumonía organizada (NO) (Tabla 2).

En la tabla 3 se detallan las entidades asociadas a BC y NO.

La **clasificación radiológica** (Tabla 4)⁽²⁾ permite identificar la bronquiolitis con técnicas no invasivas. En condiciones normales la tomografía axial computarizada de tórax con cortes finos (0,63 a 1,25 mm,-TACAR) no permite ver los bronquiolos, pero la inflamación, fibrosis, dilatación y la ocupación intraluminal y peribronquiolar engruesan sus paredes haciéndolos visibles en la TACAR.

TABLA 2. Clasificación histológica de las bronquiolitis⁽⁴⁾.

Clasificación	Características patológicas	Asociaciones clínicas
Bronquiolitis celular	Infiltración celular (aguda/crónica) en la pared peribronquiolar y en la luz.	Bronquiolitis infecciosa y en la asociada a asma, bronquitis crónica, bronquiectasias y en la neumonitis por hipersensibilidad.
<i>B. folicular</i>	Hiperplasia linfóide con centros germinales secundarios	Enfermedades del colágeno (especialmente AR y Sjögren), inmunodeficiencia, hipersensibilidad, enfermedad linfoproliferativa, panbronquiolitis difusa.
<i>Panbronquiolitis difusa</i>	Inflamación crónica con macrófagos espumosos en las paredes bronquiolares	Síndrome clínico del Este Asiático, frecuentemente asociado con sinusitis crónica
<i>B. linfocítica</i>	Infiltración linfocítica en paredes bronquiolares	Reacción tras trasplante de pulmón, infección, asociado a neumonía intersticial linfocítica
<i>B. respiratoria</i>	Macrófagos pigmentados en la luz bronquiolar	Tabaquismo simple o asociado a enfermedad intersticial pulmonar
Bronquiolitis proliferativa	Masas polipoideas de tejido conectivo intraluminales	Generalmente ocurre con neumonía organizada (NOC)
Bronquiolitis constrictiva	Estrechamiento concéntrico u obliteración de la luz bronquiolar por fibrosis submucosa y peribronquiolar.	Idiopática, postinfecciones, enfermedades del colágeno, tras inhalación o exposición a tóxicos, tras trasplante de pulmón y de médula ósea

TABLA 3. Enfermedades asociadas a BC y a NO.	
Causas de bronquiolitis constrictiva (BC)	Entidades asociadas con bronquiolitis proliferativa (NO)
Receptores de trasplantes <ul style="list-style-type: none"> • Trasplante de médula ósea • T. cardiopulmonar/pulmón 	Idiopática (NOC)
Enfermedades del tejido conectivo <ul style="list-style-type: none"> • Artritis reumatoide • Esclerodermia • Lupus eritematoso sistémico • Síndrome de Sjögren 	Daño alveolar difuso/síndrome de distrés respiratorio del adulto
Postinfecciosa <ul style="list-style-type: none"> • Víricas (adenovirus, influenza, parainfluenza VSR) • <i>Mycoplasma pneumoniae</i> 	Neumonitis por hipersensibilidad
Inhalación de tóxica <ul style="list-style-type: none"> • Dióxido de nitrógeno • Dióxido de sulfúrico • Amoníaco • Cloro • Fosgeno 	Neumonía eosinófila crónica
Fármacos <ul style="list-style-type: none"> • Penicilamina • Compuestos de oro 	Enfermedades del tejido conectivo <ul style="list-style-type: none"> • Espondilitis anquilopoyética • Enfermedad de Behçet • Crioglobulinemia mixta esencial • Poliarteritis nodosa • Polimiositis/dermatomiositis • Artritis reumatoide • Esclerodermia • Síndrome de Sjögren • Lupus eritematoso sistémico
Colitis ulcerosa	Infecciones <ul style="list-style-type: none"> a) Infecciones por virus (herpes, adenovirus, influenza, HIV) b) Infecciones por bacterias (<i>Nocardia asteroides</i>, <i>Mycoplasma pneumoniae</i>, <i>Legionella pneumophila</i>, <i>Chlamydia pneumoniae</i>, <i>Pseudomonas aeruginosa</i>) c) Infecciones por protozoos (<i>Plasmodium vivax</i>, <i>Pneumocystis carinii</i>) d) Infecciones por hongos (<i>Aspergillus</i>)
Síndrome de Stevens-Johnson	Reacciones a fármacos
Idiopático	Etiología inhalatoria (aerografía textil, polvo de <i>Penicillium</i> , humo incendios)
	Irradiación pulmonar (cáncer de mama)
	Tiroiditis crónica
	Colitis ulcerosa
	Aspiración de contenido gástrico
	Neoplasia y síndrome mieloproliferativo
	Trasplante (de médula ósea, renal, pulmonar/rechazo)
	Granulomatosis de Wegener
	Neumonitis obstructiva
	Fallo renal y cardíaco crónico
	Síndrome de inmunodeficiencia común variable
	Crioglobulinemia mixta esencial

Modificada de Referencia 1.

Así pues, no existe una clasificación ideal para el uso del clínico que aúne toda la información. Por ello, nos vamos a guiar por la clasificación propuesta por Myers y Colby⁽⁸⁾, modificada por Ruy y cols.^(1,2), que parece más práctica desde el punto de vista clínico. Distingue tres grupos de bronquiolitis: 1) Los *trastornos bronquiales primarios*: bronquiolitis respiratoria, bronquiolitis aguda, BC, bronquiolitis folicular, panbronquiolitis difusa y enfermedad de la vía aérea por inhalación de polvos minerales (carbón, sílice, talco

y asbesto), 2) las *bronquiolitis asociadas a enfermedades del parénquima*: BR-ILD y neumonía descomatativa, NOC, bronquiolitis asociadas a enfermedades del colágeno, neumonitis por hipersensibilidad, otras enfermedades intersticiales (histiocitosis, sarcoidosis, fibrosis pulmonar idiopática...) y 3) la *afectación bronquial en las enfermedades de las vías aéreas grandes*: asma, EPOC y bronquiectasias.

Además, en cualquier caso, probablemente lo fundamental para un clínico sea sospechar el diagnóstico en

TABLA 4. Clasificación radiológica de la bronquiolitis⁽²⁾.

Patrón predominante en TACAR	Patrón histológico	Enfermedad(es) tipo(s)
Nódulos y líneas ramificadas Árbol en brotes	Bronquiolitis celular	Panbronquiolitis difusa Bronquiolitis infecciosas; EPOC; asma
Atenuación y mosaico de perfusión	Bronquiolitis constrictiva	Trasplantes; artritis reumatoide; colitis ulcerosa/enfermedad de Crohn
Vidrio esmerilado y condensación	Bronquiolitis obliterativa	Neumonía organizada/BONO
Combinación de patrones	Bronquiolitis folicular Infiltrados bronquiocéntricos y parenquimatosos	Conectivopatías; neumonitis por hipersensibilidad; sarcoidosis; pneumoconiosis

base a la clasificación clínica, reconocer los cuatro patrones radiológicos característicos en la TACAR y saber distinguir la fisiopatología, la evolución clínica y la respuesta al tratamiento de la bronquiolitis primaria de aquella que acompaña a la patología pulmonar parenquimatosa⁽²⁾.

DIAGNÓSTICO RADIOLÓGICO DE LAS BRONQUIOLITIS

Con frecuencia y, sobre todo, al principio del proceso aunque exista lesión histológica subclínica, la **radiografía de tórax** (Rxt) suele ser normal. En fases más avanzadas los patrones radiológicos a tener en cuenta serán:

- *Hiperinsuflación*: hallazgo más reproducible.
- *Atenuación periférica de las marcas vasculares*: en relación con la reducción del calibre de los vasos y/o con la vasoconstricción hipóxica.
- *Bronquioloectasias*: visibles cuando se afectan vías de mayor calibre.
- *Consolidación del espacio aéreo*.
- *Patrón reticulonodulillar*: refleja la afectación de las pequeñas vías aéreas y de los constituyentes del tejido conectivo que rodea el bronquiolo.

No obstante, el método radiológico de elección para investigar la sospecha de una bronquiolitis es la TACAR^(9,10). Se distinguen unos signos directos y otros indirectos^(4,6,11).

Signos directos de bronquiolitis

1. **Nódulos centrilobulares y periféricos**. El engrosamiento centrilobular es el primer signo visible de inflamación y se visualiza como pequeños nódulos periféricos.
2. **Nódulos asociados a ramificaciones: árbol en brotes** (Fig. 1). Nódulos centrilobulares dispuestos

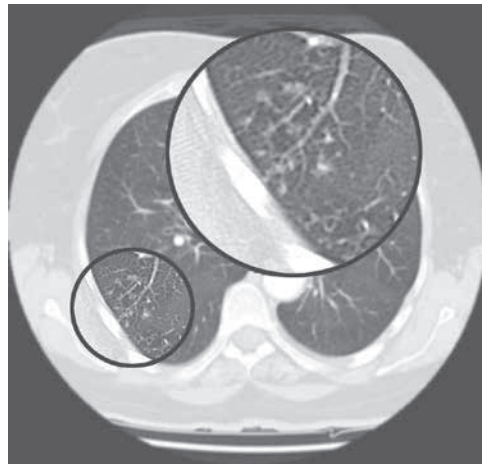


Figura 1. Signo directo de bronquiolitis: imagen de árbol en brotes.

a lo largo de ramificaciones de los bronquiolos terminales y respiratorios alterados, visualizándose como estructuras arbóreas centrilobulillares terminadas en nódulos pequeños. Es el patrón típico de las bronquiolitis infecciosas, panbronquiolitis y también se ve en las inmunodeficiencias, fibrosis quística y demás procesos infecciosos con abundante detritus en los bronquiolos.

3. **Engrosamiento de la pared bronquial y bronquiectasias periféricas**.
4. **Zonas parcheadas de consolidación o de vidrio deslustrado**. Es la afectación típica de la NO. La distribución de las lesiones generalmente es periférica y peribronquial y/o subpleural y más frecuente en los lóbulos inferiores. Pueden variar desde una atenuación en vidrio esmerilado hasta

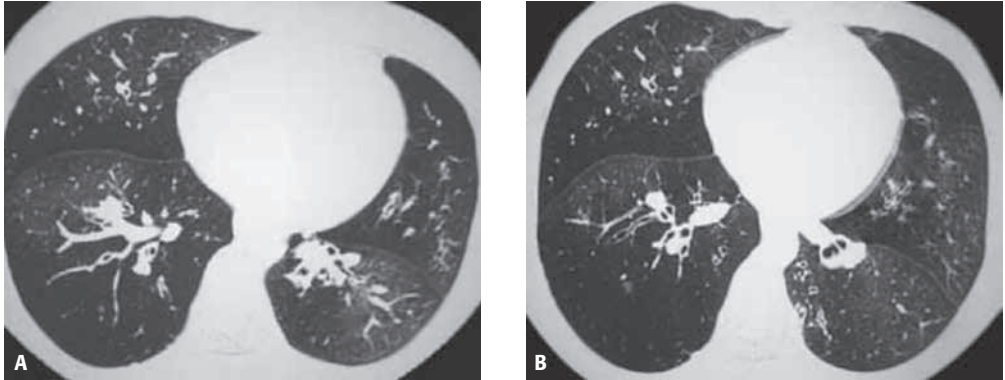


Figura 2. Signo indirecto de bronquiolitis: atenuación en mosaico o damero de perfusión (imágenes en inspiración y espiración). Cortes de alta resolución al mismo nivel en inspiración (A) y espiración (B). En espiración el patrón en mosaico se hace más evidente por atrapamiento de aire en las zonas comprometidas. Este es un recurso que ayuda en la diferenciación entre patología vascular y de la vía aérea.

la consolidación, con tendencia a la migración cambiando de localización y de tamaño, incluso sin tratamiento.

Signos indirectos de bronquiolitis

Pueden verse en un TACAR en imágenes obtenidas al final de la inspiración:

1. **Atenuación en mosaico o damero de perfusión** (Fig. 2): aspecto heterogéneo del parénquima pulmonar que parece corresponderse con áreas de mayor o menor flujo sanguíneo. Las áreas hipodensas son el resultado del cierre de las vías aéreas (que produce atrapamiento aéreo) y la hipoxia local (que produce vasoconstricción pulmonar). La hiperdensidad es causada por la redistribución del flujo sanguíneo hacia el pulmón relativamente normal.
2. **Atrampamiento aéreo al final de la espiración:** normalmente la atenuación pulmonar aumenta de forma homogénea en espiración, pero si existe atrapamiento aéreo se verán áreas de menor atenuación de lo esperado. Se visualiza, por tanto, como zonas de tamaño variable, inhomogéneas y generalmente bilaterales, de baja densidad, especialmente visibles en los cortes obtenidos en espiración forzada y que contrastan con las áreas de densidad normal. Se considera un signo inequívoco de atrapamiento aéreo y refleja indirectamente la existencia de patología bronquiolar subyacente^(4,6). En otras enfermedades, como la

enfermedad pulmonar infiltrativa difusa, puede encontrarse en el TACAR un patrón en vidrio deslustrado, pero las áreas de afectación parenquimatosa no irán acompañadas de alteraciones de la perfusión por lo que los vasos serán del mismo calibre en las áreas en vidrio deslustrado y en las zonas de menor atenuación (parénquima pulmonar normal). Además, en los cortes espiratorios, las áreas de menor atenuación aumentarán de densidad, descartándose la presencia de atrapamiento aéreo⁽¹²⁾. De igual manera, la enfermedad vascular pulmonar primaria (enfermedad tromboembólica y/o hipertensión pulmonar arterial) se presenta con áreas pulmonares parcheadas de distinta densidad radiológica según se trate de áreas hiper o hipoperfundidas; el calibre de los vasos pulmonares va a ser mayor en las zonas hiperperfundidas pero, a diferencia de lo que ocurre en la enfermedad bronquiolar, en los cortes espiratorios no existe atrapamiento aéreo por lo que se objetiva un aumento de densidad radiológica en las zonas hipoperfundidas⁽¹²⁾.

TRASTORNOS BRONQUIOLARES PRIMARIOS

Bronquiolitis respiratoria (BR)

Junto a la bronquiolitis aguda (BA), son las dos formas de bronquiolitis más frecuentes. Descrita por primera vez por Niewoehner⁽¹³⁾ como un hallazgo

casual en la autopsia de un fumador joven, también se conoce como "*bronquiolitis del fumador*", porque la mayoría de las veces se asocia a una historia de tabaquismo, dando lugar a una lesión propia y típica de los fumadores: lesión anatómica bronquiolar primaria inducida por el tabaco⁽¹⁴⁾.

La característica distintiva principal de este trastorno es el acúmulo de macrófagos pigmentados en la luz de los bronquiolos respiratorios y en los alvéolos, sin inflamación significativa, actividad fibroblástica o depósito de colágeno^(2,3). No produce sintomatología y la única alteración funcional será la disminución de los flujos periféricos. La Rxt generalmente es normal pero en la TACAR pueden verse múltiples nodulillos centroacinares subpleurales. De hecho, la BR se sospecha solo cuando se visualizan estos hallazgos en la TACAR en un paciente fumador que se hace esta prueba de imagen por otro motivo. Generalmente no precisa tratamiento salvo la suspensión del hábito tabáquico.

Bronquiolitis aguda (BA)

BA es el término utilizado para describir una enfermedad que sufren los lactantes y los niños menores de tres años, caracterizada por la aparición aguda de tos, sibilantes y disnea en el contexto de una infección viral respiratoria. El virus sincitial respiratorio (VSR) es el agente etiológico más frecuente aunque también se han descrito casos por adenovirus, influenza y parainfluenza, así como por otros agentes no víricos como *Mycoplasma pneumoniae* y especies de *Chlamydia*⁽¹⁻³⁾. La bronquiolitis vírica en el adulto es rara y, generalmente, de causa no infecciosa, asociada a episodios de aspiración, inhalación de tóxicos, en el contexto de una enfermedad del tejido conectivo, tras trasplante de pulmón o de médula ósea y en el síndrome de Stevens-Johnson^(1,3). Dado que las pequeñas vías aéreas en el adulto contribuyen poco a las resistencias pulmonares totales, el cuadro clínico en adultos es mucho más leve que en los niños.

Desde el punto de vista histológico, las vías aéreas con BA muestran necrosis del epitelio respiratorio con infiltrado peribronquial e intraepitelial linfocítico y neutrofílico, así como cierto grado de neumonitis intersticial con cierto grado variable de atelectasia e hiperinsuflación. La Rxt con frecuencia solo muestra hiperinsuflación y en la TACAR pueden verse nódulos centroacinares mal definidos, imágenes de árbol en brotes y áreas de atenuación en mosaico.

La mayoría de los pacientes pueden tratarse en el domicilio, pero los casos graves requieren hospitalización y tratamiento de la insuficiencia respiratoria. Podrán utilizarse broncodilatadores, corticoides y tratamiento antiviral o antibiótico según la etiología⁽⁴⁾. La eficacia de la azitromicina, útil en otras formas de bronquiolitis, está por definir⁽¹⁵⁾.

La mortalidad por BA generalmente es menor del 1% pero, en un pequeño número de casos, puede evolucionar a una BC. Ocasionalmente, tras infecciones graves por adenovirus se produce el síndrome de Swyer-James o MacLeod, en el cual además de la BC hay un freno en el desarrollo normal del número de alvéolos pulmonares asimétrico, resultando en el característico "*pulmón hiperlucente*". El tamaño final del pulmón afecto dependerá de la edad en que ocurrió la bronquiolitis.

Bronquiolitis constrictiva/bronquiolitis obliterante (BC/BO)

La alteración patológica característica de la BC es un espectro que va desde la inflamación hasta la fibrosis peribronquiolar y, finalmente, cicatrización con obstrucción de la luz bronquiolar^(1,2) (Tabla 2). La afectación generalmente es parcheada e inhomogénea, siendo frecuente encontrar bronquiolos normales cerca de áreas con manifiesta BO, por lo que la biopsia transbronquial (BTB) no suele ser suficiente y, generalmente, es necesaria la confirmación diagnóstica mediante biopsia quirúrgica.

En la tabla 3 se muestran causas conocidas de BC^(1,2). Cuando no se conoce la causa, hablamos de bronquiolitis constrictiva criptogenética. Es una enfermedad rara, más frecuente en mujeres. Cursa con tos y disnea de esfuerzo progresiva con evidencia funcional de obstrucción de la vía aérea y atrapamiento aéreo, difusión reducida y sin respuesta significativa a la administración de broncodilatadores. La Rxt suele ser normal o tener cierto grado de hiperinsuflación. La TACAR muestra un patrón de atenuación en mosaico o damero de perfusión, atrapamiento aéreo al final de la espiración y bronquiectasias cilíndricas periféricas. En la mayoría de las ocasiones tiene un curso clínico progresivo hacia el fallo respiratorio con poca respuesta a los corticoides.

Dentro de este grupo de bronquiolitis merecen especial atención la bronquiolitis secundarias a inhalación de tóxicos, la bronquiolitis del paciente trasplantado y la bronquiolitis inducida por drogas.

Bronquiolitis secundarias a inhalación de tóxicos

Se ha descrito daño importante de la vía aérea tras la inhalación de una gran variedad de gases, humos, polvos o sustancias orgánicas (dióxido de nitrógeno, azufre, diacetyl, cloro, etc.)⁽⁶⁾, de manera que, tras una exposición inicial, el paciente podrá desarrollar dos síndromes diferentes: A) un síndrome de disfunción reactiva de la vía aérea o B) una BC⁽⁴⁾. La causa más frecuente de este tipo de bronquiolitis es tras la exposición a dióxido de nitrógeno pero se han descrito casos de BC en los trabajadores de una planta de producción de palomitas por la exposición a diacetyl⁽¹⁶⁾, así como en soldados de la guerra de Iraq y Afganistan, en probable relación con niveles tóxicos de dióxido de sulfuro por la exposición a minas de azufre⁽¹⁷⁾. En supervivientes del atentado terrorista del año 2001 en el Worl Trade Center de Nueva York⁽¹⁸⁾ y en otros ataques terroristas se han descrito, asimismo, casos de BC secundarios a la inhalación masiva de partículas.

Bronquiolitis del paciente trasplantado

Es la forma de bronquiolitis más frecuente y de mayor relevancia clínica, a tener en cuenta en los pacientes con trasplante alogénico o autólogo de médula ósea, trasplante cardíaco y trasplante de pulmón⁽¹⁾. Dado lo difícil de un diagnóstico preciso precoz a partir de muestras obtenidas por BTB, se utiliza el término de "síndrome de bronquiolitis obliterante (SOB)"⁽¹⁹⁾ para definir el cuadro clínico de obstrucción de la vía aérea como expresión del rechazo agudo o crónico en el paciente trasplantado y se define como una caída en el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV₁) mayor del 20% del basal, objetivado en dos determinaciones realizadas con, al menos, tres meses de intervalo. La evolución es variable aunque, probablemente, la mayor caída del FEV₁ se produce en los 6 primeros meses desde el inicio del SOB y el trasplante unipulmonar, el sexo femenino y el diagnóstico previo de fibrosis pulmonar idiopática se asocian con una peor evolución⁽²⁰⁾. Se estima que hasta el 60% de los pacientes desarrollarán un SOB dentro de los primeros 5 años tras el trasplante de pulmón y la mortalidad a 5 años se situará en el 50-70%⁽²¹⁾. La sospecha del desarrollo de SOB se hará en base a la aparición de: disnea de esfuerzo ligero, disminución de FEV₁, imagen de atenuación en mosaico con atrapamiento aéreo al final de la espira-

ción en la TACAR e infecciones recurrentes del tracto respiratorio inferior.

Parece que la etiología del SOB podría ser por mecanismos inmunes, considerándose el rechazo agudo (RA) uno de los principales factores de riesgo para su desarrollo. Parece que otros mecanismos no inmunes como la infección, el reflujo gastroesofágico y aspiración y los daños en la reperusión del injerto, podrían intervenir en la patogenia del síndrome. El tratamiento con macrólidos y, concretamente, con azitromicina⁽²²⁾, parece que podría actuar de forma temprana con una acción antireflujo y antiinflamatoria y, de una forma tardía, con una acción antimicrobiana sobre los pacientes colonizados. El tratamiento con azitromicina tres veces a la semana consigue una mejoría significativa en el FEV₁, con una reducción de la neutrofilia y de la interleukina 8 en los pacientes respondedores⁽²²⁾. Modificaciones en el tratamiento inmunosupresor cambiando de ciclosporina a tacrolimus o de azatioprina a micofenolato podría estabilizar la evolución del SOB⁽²³⁾.

Bronquiolitis inducida por drogas⁽⁴⁾

Es más frecuente el desarrollo de una bronquiolitis proliferativa/NO, no obstante, se han descrito casos de BC tras tratamiento con sales de oro y penicilamina en pacientes con artritis reumatoide (AR). Existen otros casos descritos con el uso de rituximab en el tratamiento de un linfoma de células B⁽²⁴⁾ y tras la toma de *Sauropus androgynus*, hierbas utilizadas en dietas de adelgazamiento en Japon y Taiwan⁽²⁵⁾.

Panbronquiolitis difusa (PBD)

Es una enfermedad de la vía aérea pequeña, de causa no conocida, que se suele asociar con sinusitis crónica y que predomina en la raza asiática. Es más frecuente en hombres que en mujeres (proporción 2:1) y su máxima incidencia es entre la cuarta y séptima década de la vida⁽²⁶⁾.

La sinusitis crónica está presente en el 75-100% de los casos, precediendo en años a los síntomas típicos de la enfermedad que son tos crónica con expectoración abundante purulenta, disnea de esfuerzo y sibilancias. Es llamativo el aumento de aglutininas frías en el suero con serología frente a *Mycoplasma* negativa. El cuadro clínico sugiere el diagnóstico de bronquiectasias y es muy frecuente la colonización por *Pseudomonas aeruginosa*. No obstante, se pueden establecer algunas diferencias

con las bronquiectasias de otras etiologías como son la menor incidencia de hemoptisis, la importancia de los síntomas de sinusitis crónica y el escaso papel del estafilococo dorado como agente patógeno. Los criterios diagnósticos consensuados en Japón son⁽²⁾: 1) Broncorrea purulenta persistente y disnea de esfuerzo; 2) Historia de sinusitis crónica concurrente; 3) Imágenes de nodulillos centroacinares bilaterales difusos en la TACAR o nodulillos bilaterales mal definidos en la Rxt; 4) Auscultación de crepitantes en ambas bases pulmonares; 5) FEV₁/FVC < 70% y PaO₂ < 80 mmHg y 6) Título de hemaglutininas frías > 64. Para diagnosticar la enfermedad se precisan los criterios del 1 al 3 y, al menos, dos de entre los tres restantes.

El hallazgo histológico característico es el acúmulo de células espumosas en las paredes de los bronquiolos respiratorios, ductus alveolares y alvéolos. La evolución es progresiva y, sin tratamiento, el 50% de los pacientes mueren dentro de los 5 años tras el diagnóstico⁽²⁾. El tratamiento a largo plazo con bajas dosis de eritromicina y nuevos macrólidos, como la azitromicina, ha demostrado que mejora los síntomas, la función pulmonar, las alteraciones radiológicas y la supervivencia⁽²⁾, lo que se relaciona con su actividad bactericida y su capacidad de reducir la producción de citokinas proinflamatorias, incluidas la IL-8 y la IL-1beta⁽²⁶⁾.

BRONQUIOLITIS ASOCIADAS A ENFERMEDADES DEL PARÉNQUIMA

Bronquiolitis respiratoria asociada a enfermedad pulmonar intersticial (RB-EPID)

En una pequeña proporción de fumadores con BR, puede objetivarse una EPID sintomática asociada.

El hallazgo más característico es la presencia de abundantes macrófagos alveolares pigmentados en la luz de los bronquiolos respiratorios con ligera fibrosis intersticial peribronquiolar. Los cambios son parcheados y la distribución bronquiocéntrica⁽²⁷⁾. Es importante diferenciar esta entidad de la neumonía intersticial descamativa (NID) en la que los hallazgos histopatológicos son muy similares salvo con una distribución de las lesiones más extensa y difusa. Algunos autores consideran que la BR-EPID y la NID representan distintas fases de una misma enfermedad intersticial pulmonar relacionada con el hábito tabáquico^(1,2).

Tanto la BR-EPD como la NID suelen manifestarse en pacientes, generalmente varones, con una carga tabáquica elevada (superior a 30 paquetes/año), alrededor de la cuarta o quinta décadas de la vida⁽²⁷⁾. Se presenta de forma progresiva con tos y disnea, con síntomas leves si lo comparamos con el mayor grado de disnea y de hipoxemia que suelen presentar los pacientes con neumopatía intersticial difusa. Se auscultan crepitantes difusos en ambas bases pulmonares hasta en un 50% de casos. Las acropaquias son raras y las pruebas de función pulmonar pueden ser normales o mostrar un patrón mixto restrictivo y obstructivo ligero (en el 50% de las NID se confirman acropaquias y se objetiva un patrón restrictivo con reducción de la difusión).

La Rxt será normal hasta en un 20% de casos o podrá mostrar un patrón reticular fino o reticulonodular, similar a la radiografía de la NID, pero sin una pérdida de volumen pulmonar significativa, como suele ser frecuente en esta última. En la TACAR la alteración más frecuente son áreas en vidrio deslustrado asociando, con frecuencia, nódulos centrilobulares y engrosamiento de las paredes bronquiales. No es raro que la TACAR de estos pacientes muestre imágenes de enfisema centrolobulillar, fundamentalmente en los lóbulos superiores, como corresponde a una lesión resultante de la acción del humo del cigarrillo^(10,13). De hecho, puede ser difícil diferenciar la sintomatología clínica de esta entidad de la propia de la EPOC incipiente, pero la edad relativamente temprana de aparición de los síntomas, los crepitantes bibasales, la desproporción entre el grado de disnea y la escasa afectación funcional (generalmente restrictiva sin marcada obstrucción de la vía aérea) y, especialmente, las lesiones de bronquiolitis presentes en la TACAR pueden ayudar a diferenciarlas.

El principal tratamiento, tanto de la BR-EPID como de la NID, es el abandono del tabaco, tras lo cual la enfermedad se estabiliza o, incluso, se resuelve lentamente^(1,2). Sin embargo, series recientes⁽²⁷⁾ concluyen que solo un 1/3 de los pacientes mejoran tras la suspensión del tabaco, aunque la supervivencia es prolongada y no se han descrito muertes relacionadas con la BR-EPID.

Neumonía organizada criptogénica o idiopática (NOC)

La forma idiopática de bronquiolitis obliterante con neumonía organizada (BONO) se describió ori-

ginalmente por Lange en 1901; no obstante, hasta la década de los ochenta no se reconoce como una entidad distinta gracias a los trabajos de Epler, en 1985⁽⁷⁾. Aunque la lesión histológica es característica y morfológicamente distintiva, se trata de una reacción reparativa inespecífica que se puede ver en múltiples contextos (Tabla 3). Cuando no se conoce su causa se considera idiopática y se denomina neumonía organizada criptogenética (NOC). El patrón histológico característico es la ocupación parcheada de los espacios aéreos por masas polipoideas de tejido conectivo organizado en bronquiolos, ductus alveolares y alveolos manteniéndose preservada la arquitectura pulmonar.

Se presenta en la quinta o sexta década de la vida, sin preferencia por sexo y hasta el 50% o más de los pacientes son no fumadores. La duración de los síntomas antes de su diagnóstico suele ser de hasta seis meses ya que debuta como un proceso gripal y a menudo simula una neumonía adquirida en la comunidad. Los síntomas son: tos no productiva (72%), disnea de esfuerzo (66%), pérdida de peso (57%), fiebre (51%), malestar general (48%), cansancio y es rara la hemoptisis. La exploración suele ser normal salvo la auscultación de crepitantes inspiratorios "en velcro" (74%).

En la Rxt son característicos los infiltrados alveolares difusos, bilaterales en el 80% de los casos, de distribución periférica y con frecuencia migratorios. Menos común es observar un patrón intersticial lineal o nodular, más frecuente en los casos asociados con enfermedades del tejido conectivo y con un peor pronóstico, la neumonía organizada focal⁽²⁸⁾, el derrame pleural, el engrosamiento pleural, la hiperinsuflación y las cavidades pulmonares. La TACAR muestra consolidación del espacio aéreo parcheado subpleural o peribroncovascular. También pueden verse opacidades en vidrio deslustrado, opacidades nodulares pequeñas y menos frecuente es el engrosamiento de la pared bronquial con dilatación de las mismas.

La alteración ventilatoria suele ser restrictiva, con reducción de la capacidad de difusión en más del 70% de los pacientes. El lavado broncoalveolar suele presentar linfocitosis (> 25%), con un cociente CD4/CD8 disminuido (< 0,9), macrófagos espumosos (> 20%), neutrófilos (> 5%) y eosinófilos (2-25%).

Los corticoides son el tratamiento de elección con una respuesta rápida y mejoría a las pocas semanas. Se recomienda prednisona a dosis de 1-1,5 mg/kg

peso/día durante 1 o 2 meses, para reducir la dosis, si hay buena respuesta, a 0,5-1 mg/kg peso/día durante 4-6 semanas más. En los pacientes estables o que han mejorado, la dosis debe reducirse de forma progresiva hasta la suspensión al cabo de los 6 meses. Las recaídas son frecuentes tras la suspensión de los esteroides en los tres primeros meses postratamiento, mejorando al reintroducirlos. Se reconocen como factores de mal pronóstico: el grado de hipoxemia al diagnóstico, el retraso en el tratamiento y la presencia de colestasis. Epler⁽⁷⁾ recomienda una duración de un año con dosis entre 20 y 10 mg/día a partir del sexto mes. Solo en los casos en que se objetiva falta de respuesta a los corticoides con progresión de la enfermedad se utilizará ciclofosfamida. En general, el pronóstico es bueno, y más de 2/3 de los pacientes conseguirán una resolución completa del cuadro con una supervivencia a los 5 años superior al 70% en las formas idiopáticas y del 44% en las formas secundarias.

Bronquiolitis asociadas a enfermedades del colágeno

Diferentes enfermedades del tejido conectivo, especialmente la AR y el síndrome de Sjögren, se han asociado a patología bronquiolar, fundamentalmente NO y BC y en algunos casos a bronquiolitis folicular^(7,29). Es importante señalar que alrededor del 40% de los pacientes no trasplantados que tienen BC sufren algún tipo de conectivopatía, en particular AR⁽⁴⁾, y se estima que más del 68% de los pacientes con AR asintomáticos tendrán alteraciones en el TACAR sugestivas de enfermedad bronquiolar⁽²⁹⁾. No existen muchas opciones de tratamiento: se ha descrito mejoría en la evolución con corticoides asociados a azatioprina y/o ciclofosfamida⁽³⁰⁾ y también con el uso de eritromicina y nuevos macrólidos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ryu JH, Meyers JL, Swensen SJ. Bronchiolar disorders. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003; 168: 1277-92.
2. Ryu JH. Classification and approach to bronchiolar diseases. *Curr Opin Pulmon Med.* 2006; 12: 145-51.
3. Visscher DW, Myers JL. Bronchiolitis; The Pathologist's perspective. *Proc Am Thorac Soc.* 2006; 3: 41-7.
4. Garibaldi BT, Illei P, Danoff SK. Bronchiolitis. *Inmunol Allergy Clin N Am.* 2012; 32: 601-19.
5. Devakonda A, Raoof S, Sung A, et al. Bronchiolar disorder: a clinical-radiological diagnostic algorithm. *Chest.* 2010; 137: 938-51.

6. Wright JL, Tazelaar HD, Churg A. Fibrosis with enfisema. *Histopathology*. 2011; 58: 517-24.
7. Epler GR. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. *Arch Intern Med*. 2001; 161: 158-64.
8. Myers J, Colby T. Pthological manifestations of bronchiolitis, constrictive bronchiolitis, cryptogenic organizing pneumonia, and diffuse panbronchiolitis. *Clin Chest Med*. 1993; 14: 611-22.
9. Rossi SE, Franquet T, Volpacchio M, Gimenez A, Aguilar G. Tree in bud pattern at thin-section CT of the lungs: Radiologic-pathologic overview. *RadioGraphics*. 2005; 25: 789-801.
10. Muller-Mang C, Grosse C, Schmid K, Stiebellehner L, Bankier AA. What every radiologist should know about Idiopathic Interstitial Pnaumonias. *RadioGraphis*. 2007; 27: 595-615.
11. PipavathSJ, Lynch DA, Cool C, et al. Radiologic and pathologic features of bronchiolitis. *AJR Am J Roentgenol*. 2005; 185: 354-63
12. Franquet T. TACAR en las enfermedades de la pequeña vía aérea. Barcelona: Temis Medical; 2015. p 20-3.
13. Niewoehner D, Klinerman J, Rice D. Pathologic changes in the peripheral airways of young cigarette smokers. *N Engl J Med*. 1974; 291: 755-8
14. Attili AK, Kazreerooni EA, Gross BH, Flaherty KR, Myers JL, Martínez FJ. Smoking-related Interstitial Lung Disease: radiologic-clínical-pathologic correlation. *RadioGraphics*. 2008; 28: 1383-98.
15. De Baets F. Bronchiolitis obliterans in children: a ghostly journey to the origin. *Allergol Inmunopathol*. 2011; 39: 251-2.
16. Van Rooy FG, Rooyackers JM, Prokop M, Houb R, Smit LA, Heederik DJ. Bronchiolitis obliterans syndrome in chemical workers producing diacetyl for food flavorings. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007; 176: 498-504.
17. King MS, Eisneberg R, Newman JH, et al. Constrictive bronchiolitis in soldiers returning from Iraq ahn Afganistan. *N England J Med*. 2011; 365: 222-30.
18. Ghanei M, Harandi AA, Tazelaar HD. Isolated bronchiolitis obliterans: high incidence and diagnsosi following terrorist attacks. *Inhal Toxicol*. 2012; 24: 340-1.
19. Estenne M, Maurer JR, Boehler A, et al. Bronchiolitis obliterans syndrome 2001: an update of the diagnostic criteria. *J Heart Lung Transplant*. 2002; 21: 297-310.
20. Lama VN, Murray S, Lonigro RJ, Toews GB, Chang A, Lau C, et al. Course of FEV1 after onset bronchiolitis obliterans syndrome in lung transplant recipients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007; 175: 1192-8.
21. Finlen Copeland CA, Snyder LD, Zaas DW, et al. Survival after bronchiolitis obliterans syndrome among bilateral lung transplant recipients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010; 182: 784-9.
22. Hayes D. A review of bronchiolitis obliterans syndrome and therapeutic strategies. *J Cardiovc Surg*. 2011; 6: 92.
23. Caim J, Yek T, Banner NR, et al. Time-related changes in pulmonary function after conversion to tacrolimus in bronchiolitis obliterans syndrome. *J Heart Lung Transplant*. 2003; 22: 50-7.
24. Shen T, Braude S. Obliterative bronchiolitis after rituximab administration: a new manifestation of rituximab-associated pulmonary toxicity. *Intern Med J*. 2012; 42: 597-9.
25. Oonakahara K, Matsuyama W, Higashimoto J, et al. Outbreak of bronchiolitis obliterans associated with consumption of Sauropus androgynous in Japan- alert a food- associated pulmonary disorders from Japan. *Respiration*. 2005; 72: 221.
26. Kudoh S, Keicho N. Diffuse panbronchiolitis. *Clin Chest Med*. 2012; 33: 297-305.
27. Portnoy J, Veraldi KL, Schwarz MI, Cool CD, Curran-Everett D, Cherniack RM, et al. Respiratory bronchiolitis-interstitial lung disease. *Chest*. 2007; 131: 664-71.
28. Maldonado F, Daniels CE, Hoffman EA, Yi, ES Ryu JH. Focal Organizin pneumonia on surgical lung biopsy. Causes, clinicoradiologic features and outcomes. *Chest*. 2007; 132: 1579-83.
29. Mori S, Koga Y, Sugimoto M. Smallairwy obstructionin patients with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol*. 2011; 21: 164-73.
30. Pappas. K Bronchiolitis and bronchial disorders in interstitial lung disease. *Curr Opin Pulm Med*. 2011; 17: 316-24.