

Bronquiolitis

R. Ayerbe García

INTRODUCCIÓN

Bronquiolitis es un término genérico que incluye enfermedades inflamatorias de la pequeña vía aérea de calibre inferior a 2 mm afectando, en ocasiones, también al estroma del tejido conectivo integrante del parénquima pulmonar que las rodea^(1,3). Generalmente es consecuencia de la inflamación del epitelio bronquiolar y del proceso reparativo acompañante que lleva a fibrosis, estenosis, obstrucción e incluso proliferación del tejido de granulación en las vías aéreas periféricas⁽²⁾. La bronquiolitis es una lesión pulmonar frecuente pero que raramente determina síntomas clínicos. Es, por tanto, muy inespecífica⁽⁴⁾, 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. La presencia de bronquiolitis en una biopsia puede representar una enfermedad primaria o simplemente un fenómeno secundario en el contexto de otro proceso. Así, el término "bronquiolitis", al englobar muy diferentes patologías, induce a gran confusión, mezclándose en numerosas ocasiones conceptos histológicos con conceptos clínicos y conceptos funcionales.

ANATOMÍA DE LAS VÍAS AÉREAS PERIFÉRICAS

Las vías aéreas más distales son los bronquiolos, vías aéreas de menos de 2 mm de diámetro

que no tienen cartílago en su pared y que se dividen en los bronquiolos terminales y los bronquiolos respiratorios. Los bronquiolos terminales son puramente vía aérea de conducción, tienen una longitud entre 0,8 y 2,5 mm y un diámetro luminal constante de 0,6 mm. Los bronquiolos respiratorios contienen alvéolos en sus paredes, pasando de simple conducción a participar en el intercambio gaseoso y su diámetro es siempre de 0,5 mm o menor. El acino o lóbulo pulmonar primario es la unidad básica del intercambio gaseoso y está formado por un bronquiolo terminal y de 2 a 5 generaciones de bronquiolos respiratorios, que a su vez se abren a los ductos y sacos alveolares. La unión de varios acini (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 la bronquiolitis. Tiene forma poliédrica, mide alrededor de 1 a 2,5 cm de diámetro y su parte central está ocupada por el bronquiolo 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 que forman el intersticio del parénquima pulmonar. La distribu-

ción 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

La confusión que existe en el tema de las bronquiolitis se refleja en las diferentes clasificaciones disponibles en la práctica clínica. De todas ellas se derivan problemas conceptuales porque algunos términos se refieren a patrones de reacción histológica asociados con la bronquiolitis mientras que otros se refieren a síndromes clínicos. Además, el mismo término ha sido utilizado por diferentes autores para referirse a cosas distintas; es lo que ha ocurrido con la *bronquiolitis obliterante* y la *bronquiolitis obliterante con neumonía organizada* (BONO) que, aunque con nombres similares y algunas características anatomopatológicas compartidas, tienen características radiológicas y clínicas muy diferentes. Por otra parte hay que añadir que, generalmente, los patrones histopatológicos de bronquiolitis son totalmente inespecíficos y se pueden ver en un amplio espectro de enfermedades^(1,3) y, también, una misma enfermedad puede asociarse con distintos patrones de bronquiolitis (p. ej., la bronquiolitis asociada con enfermedad reumatoide puede tratarse histológicamente de una bronquiolitis obliterante, una bronquiolitis folicular o una BONO/neumonía organizada, cada una de las cuales se asocia con unos elementos clínicos y radiológicos diferentes). Por todo ello, difícilmente podemos establecer una sola clasificación que abarque por completo las bronquiolitis.

La **clasificación clínica** se basa en las distintas etiologías. Es útil para recordar al médico cuándo debe considerar esta posibilidad diagnóstica en presencia de determinados antecedentes, en el curso de otras enfermedades o ante la presencia de algunos signos y síntomas respiratorios compatibles (Tabla I).

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.

Tabla I. Clasificación clínica de la bronquiolitis

Enfermedad por inhalación

- Humos tóxicos
- Gases irritantes
- Polvos minerales
- Agentes aromatizantes volátiles

Infecciones

Reacciones inducidas por fármacos

Idiopática

- Sin enfermedad asociada
 - Bronquiolitis criptogenética
 - Bronquiolitis respiratoria asociada a enfermedad intersticial pulmonar (RB-ILD)
 - Neumonía organizada criptogenética
- Asociada a otra enfermedad
 - 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
 - Vasculitis (enfermedad de Wegener)
 - Neumonitis por irradiación
 - Neumonitis por aspiración
 - Tiroiditis crónica
 - Síndrome del distrés respiratorio del adulto
 - Panbronquiolitis difusa

Modificada de la referencia 5.

2. La clasificación histológica muestra una mejor correlación con la historia natural de la enfermedad y con la respuesta al tratamiento. Esta clasificación distingue básicamente 2 tipos de bronquiolitis⁽⁵⁾:
 - La *bronquiolitis constrictiva (obliterativa)*.
 - La *bronquiolitis proliferativa (neumonía organizada)*.

En la *bronquiolitis constrictiva* (BC vs. BO) existe una fibrosis peribronquiolar, la lesión se inicia en el epitelio y se centra en la pared membranaosa de los bronquiolos con la consiguiente estenosis o incluso obstrucción completa de la luz, sin

Tabla II. Enfermedades asociadas a bronquiolitis constrictiva

Receptores de trasplantes
• Trasplante de médula ósea
• Trasplantes cardiopulmonares/pulmonares
Enfermedades del tejido conectivo
• Artritis reumatoide
• Esclerodermia
• Lupus eritematoso sistémico
• Síndrome de Sjögren
Postinfecciosa
• Viricas (adenovirus, influenza, parainfluenza, VSR)
• <i>Mycoplasma pneumoniae</i>
Inhalación tóxica
• Dióxido de nitrógeno
• Dióxido de sulfúrico
• Amoniaco
• Cloro
• Fosgeno
Fármacos
• Penicilamina
• Compuestos de oro
Colitis ulcerosa
Síndrome de Stevens-Johnson
Idiopático

Modificada de referencia 1.

proliferación del tejido endoluminal. Estas lesiones no afectan al resto del acino y al tejido conectivo del lobulillo pulmonar secundario. Se caracteriza por la existencia de infiltrados celulares alrededor de la vía aérea pequeña, hiperplasia del músculo liso, bronquiolectasias y fibrosis total del bronquiolo. Los posibles casos de BC se resumen en la Tabla II. Desde el punto de vista clínico se observa un patrón obstructivo progresivo, con radiología variable, incluso normal. Se distinguen cuatro tipos de BC:

- **Bronquiolitis celular**, predomina la infiltración celular (aguda o crónica) y tiene poca repercusión clínica.
- **Bronquiolitis folicular**, con folículos linfáticos hiperplásicos con centros germinales de distri-

bución bronquiolocéntrica. Se observa en pacientes con enfermedades infecciosas/inflamatorias crónicas de la vía aérea, como fibrosis quística y/o bronquiectasias, en enfermedades autoinmunes, pacientes inmunodeprimidos y alveolitis por hipersensibilidad. Es generalmente un hallazgo histológico en un paciente oligosintomático.

- **Panbronquiolitis difusa**, en la que destaca una infiltración por células inflamatorias de toda la pared del bronquio con acúmulo de macrófagos espumosos en el interior de las vías aéreas periféricas y de los alvéolos.
- **Bronquiolitis respiratoria (del fumador)**, en la que existe una respuesta inflamatoria característica en el interior y alrededor de los bronquiolos respiratorios y que afecta a los ductus alveolares y a los alvéolos. La luz de todas las vías aéreas están llenas de macrófagos pigmentados.

La *neumonía organizada* (NO) se caracteriza por la existencia de exudado organizado en el interior de las vías aéreas periféricas sin alteración de la pared bronquiolar. Existe ocupación parcheada de los espacios aéreos por masas polipoideas de tejido conectivo organizado en bronquiolos, ductus alveolares y alveolos. Esta presencia de yemas intraluminales de tejido conectivo en los espacios aéreos más distales se denomina *neumonía organizada*, conocida también como BONO. Múltiples enfermedades pueden tener afectación pulmonar en forma de NO (Tabla III). La expresión clínica de la NO es muy diferente a la de la BC, asociándose generalmente a opacidades alveolares difusas en la radiografía de tórax y a una alteración ventilatoria restrictiva en las pruebas de función pulmonar.

La **clasificación radiológica** es de gran utilidad para el clínico ya que le 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 (estructuras de un diámetro < 2 mm), pero la inflamación, fibrosis, dilatación y la ocupación intraluminal y peribronquiolar engruesan sus paredes haciéndolos visibles en la TACAR. Las cuatro imágenes típicas se resu-

men en la Tabla IV. No obstante, así como existe una buena correlación con la histología, ésta no es tan buena con la clínica ya que, como ya se ha comentado con anterioridad, con frecuencia un tipo histológico de bronquiolitis es el resultado de diferentes etiologías y una misma etiología puede tener distintas expresiones anatomopatológicas⁽²⁾.

De todo lo dicho se concluye que no existe una clasificación ideal para el uso del clínico que aúne toda la información. Por ello, la clasificación propuesta por Myers y Colby⁽⁶⁾, modificada por Ruy et al.^(1,3), es la que parece más práctica (Tabla V). Distingue básicamente tres grupos de bronquiolitis:

1. Los trastornos bronquiales primarios.
2. Las bronquiolitis asociadas a enfermedades del parénquima.
3. La afectación bronquial en las enfermedades de las vías aéreas grandes.

Así pues, basándonos en la última clasificación pero sin olvidar todas las demás, probablemente lo fundamental para un clínico sea sospechar el diagnóstico en 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^(2,3).

DIAGNÓSTICO RADIOLÓGICO DE LAS BRONQUIOLITIS

Las características radiológicas de las bronquiolitis son muy variables y se relacionan con la extensión de la afectación, la cronicidad del trastorno y la presencia o ausencia de alteración parenquimatosa subyacente. 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:** cuando se ha comparado el grado de variabilidad interobservador e intraobservador en la interpretación en una Rxt, de los distintos datos de bronquiolitis el hallazgo de hiperinsuflación ha sido el más reproducible⁽⁷⁾.
- **Atenuación periférica de las marcas vasculares:** en relación con la reducción del calibre

Tabla III. Enfermedades asociadas a neumonía organizada

Idiopática (neumonía organizada criptogénica –NOC–)

Daño alveolar difuso/síndrome de distrés respiratorio del adulto

Neumonitis por hipersensibilidad

Neumonía eosinófila crónica

Enfermedades del tejido conectivo

- Espondilitis anquilopoyética
- Enfermedad de Behçet
- Crioglobulinemia mixta esencial
- Poliarteritis nodosa
- Polimiositis/dermatomiositis
- Artritis reumatoide
- Esclerodermia
- Síndrome de Sjögren
- Lupus eritematoso sistémico

Infecciones

- Infecciones por virus (herpes, adenovirus, influenza, VIH)
- Infecciones por bacterias (*Nocardia asteroides*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Chlamydia pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*)
- Infecciones por protozoos (*Plasmodium vivax*, *Pneumocystis carinii*)
- Infecciones por hongos (*Aspergillus*)

Reacciones a fármacos

Etiología inhalatoria (aerografía textil, polvo de *Penicillium*, 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.

Tabla IV. Clasificación radiológica de la bronquiolitis⁽²⁾

Patrón predominante en TACAR	Patrón histológico	Enfermedad(es) tipo(s)
Nódulos y líneas ramificadas	Bronquiolitis celular	Panbronquiolitis difusa
Árbol en brotes		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 bronquiolocéntricos y parenquimatosos	Conectivopatías; neumonitis por hipersensibilidad; sarcoidosis; neumoconiosis

Tabla V. Clasificación de Myers y Colby^(1,3)**Trastornos bronquiales primarios**

- Bronquiolitis respiratoria
- Bronquiolitis aguda
- Bronquiolitis constrictiva (bronquiolitis obliterativa, bronquiolitis obliterante)
- Bronquiolitis folicular
- Panbronquiolitis difusa
- Enfermedad de la vía aérea por inhalación de polvos minerales

Bronquiolitis asociadas a enfermedades del parénquima

- BR-ILD y neumonía descamativa
- Neumonía organizada criptogénica (o BONO)
- Neumonitis por hipersensibilidad
- Otras enfermedades intersticiales (histiocitosis, sarcoidosis, fibrosis pulmonar idiopática...)

Afectación bronquial en las enfermedades de las vías aéreas grandes

- Asma
- EPOC
- Bronquiectasias

de los vasos y/o con la vasoconstricción hipoxémica.

- **Bronquioloectasias:** serán visibles imágenes sugestivas de bronquiectasias sobre todo cuando se afectan vías de mayor calibre, como en la panbronquiolitis difusa.
- **Consolidación del espacio aéreo:** se visualizan opacificaciones parcheadas periféricas, úni-

cas o múltiples. Es la forma de presentación típica de la NO.

- **Patrón reticulonodulillar:** refleja la afectación de las pequeñas vías aéreas y la afectación de los constituyentes del tejido conectivo que rodea al bronquiolo.

Numerosos estudios de correlación radiológica y patológica han demostrado que la TACAR puede sugerir el patrón histológico predominante de bronquiolitis. Por ello es, sin duda, el método radiológico de elección para investigar la sospecha de una bronquiolitis⁽⁸⁻¹⁰⁾. Los hallazgos característicos son:

- **Engrosamiento de la pared bronquial y bronquiectasias periféricas.**
- **Nódulos aislados o asociados a ramificaciones: árbol en brotes:** se visualiza un nódulo central de 2-3 mm rodeado de parénquima pulmonar normal o dispuesto a lo largo de ramificaciones de los bronquiolos terminales y respiratorios alterados, visualizándose como estructuras arbóreas centrolobulillares terminadas en nódulos pequeños. Es el patrón típico de la panbronquiolitis y también se ve en las inmunodeficiencias, fibrosis quística y procesos infecciosos con abundante detritus en los bronquiolos.
- **Atenuación en mosaico o damero de perfusión:** consiste en áreas de densidad y vascularidad reducidas. Este patrón es causado por la heterogeneidad de la afectación de las vías aéreas. Las áreas hipodensas son el resultado

del cierre de las vías aéreas (que produce atrapamiento aéreo) y la hipoxemia local (que produce vasoconstricción pulmonar). La hiperdensidad es causada por la redistribución del flujo sanguíneo hacia el pulmón relativamente normal.

- **Atrapamiento aéreo al final de la espiración:** se visualiza 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 (damero o mosaico de ventilación).

Pueden observarse pequeñas áreas focales de hipodensidad y de atrapamiento aéreo en individuos sanos^(3,5). Se puede considerar que la atenuación en mosaico y el atrapamiento aéreo son anormales cuando afectan a un volumen de pulmón igual o mayor que un segmento pulmonar y no están limitados al segmento superior del lóbulo inferior o a la punta de la lingula. Ambos patrones se utilizan para la detección precoz del síndrome de bronquiolititis obliterante (SOB) tras trasplante pulmonar⁽¹¹⁾.

- **Vidrio esmerilado y condensación:** las áreas unilaterales o bilaterales de consolidación son típicas de la NO/BONO. La afectación en la TAC generalmente es más extensa que la esperada en la radiografía de tórax. La distribución de las lesiones generalmente es periférica y peribronquial y/o subpleural con afectación más frecuente de los lóbulos inferiores. Pueden variar desde una atenuación en vidrio esmerilado hasta la consolidación, con tendencia a la migración cambiando de localización y de tamaño, incluso sin tratamiento. El tamaño de las lesiones puede variar desde pocos centímetros hasta afectar a un lóbulo entero.

TRASTORNOS BRONQUIOLARES PRIMARIOS

Bronquiolititis respiratoria (BR)

Junto a la bronquiolititis aguda son las dos formas de bronquiolititis más frecuentes. También se conoce como "bronquiolititis 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^(12,13). Fue descrita por primera vez por Niewoehner⁽¹⁴⁾ como un hallazgo casual en la autopsia de un fumador joven. No obstante, hallazgos histológicos similares se han descrito alguna vez en pacientes no fumadores con otro tipo de exposición inhalada^(1,15).

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^(3,4,16). No produce sintomatología y la única alteración funcional sería la disminución de los flujos periféricos.

La Rxt generalmente es normal pero en la TACAR pueden verse múltiples nodulillos centrocineros subpleurales. De hecho, la BR se sospecha sólo 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.

La importancia de este tipo de bronquiolititis es su supuesta relación con la enfermedad pulmonar intersticial difusa (EPID). Se sabe que en una pequeña proporción de fumadores puede darse una EPID sintomática asociada a una BR (RB-EPID)⁽¹⁵⁾ y, de hecho, en la actualidad se considera que la BR constituye el primer paso para la aparición de la enfermedad pulmonar intersticial.

Bronquiolititis aguda (BA)

BA es el término generalmente 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. Tiene un carácter epidémico invernal y suele ser de origen vírico. El virus sincitial respiratorio (VSR) es el agente etiológico más frecuente aunque también se han descrito casos por otros virus, como adenovirus, influenza y parainfluenza, así como por otros agentes no víricos, como *Mycoplasma pneumoniae* y especies de *Chlamydia*⁽¹⁻⁴⁾. La bronquiolititis

vírica en el adulto es rara y, 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. La BA en el adulto, además, con más frecuencia es de causa no infecciosa asociada a episodios de aspiración, inhalación de tóxicos, en el contexto de una afectación multisistémica en las enfermedades del tejido conectivo, tras trasplante de pulmón o de médula ósea y en el síndrome de Stevens-Johnson^(1,4).

Desde el punto de vista histológico las vías aéreas con BA muestran necrosis del epitelio respiratorio con infiltrado peribronquial e intraepitelial linfocítico y neutrofílico. Con frecuencia se observa cierto grado de neumonitis intersticial acompañante, asociada con cierto grado variable de atelectasia e hiperinsuflación. En los casos más prolongados, se puede presentar evidencia de regeneración epitelial. Hay también edema y moco en el interior de los bronquiolos.

La Rxt con frecuencia sólo 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 mediante oxigenoterapia, hidratación correcta y tratamiento antiviral o antibiótico según la etiología. El papel de los anticolinérgicos, broncodilatadores y glucocorticoides sigue siendo controvertido y está por definir.

La mortalidad por BA generalmente es menor del 10%⁽¹⁷⁾, 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 bronquiolitis obliterante, hay un freno en el desarrollo normal del número de alvéolos pulmonares, a menudo asimétrico, resultando en el característico "pulmón hiperlucente". El tamaño final del pulmón afecto dependerá de la edad en que ocurrió la bronquiolitis. Para diferenciar este síndrome de otras formas de pulmón hiperclaro, como la atresia lobar y otras anomalías congénitas del

desarrollo pulmonar, serán útiles los hallazgos de la TACAR, que mostrará lesiones difusas de la vía aérea (bronquiectasias y bronquioloectasias) como respuesta al insulto viral acompañando al atrapamiento aéreo generalizado⁽¹⁷⁾.

Bronquiolitis constrictiva o bronquiolitis obliterante (BC vs. BO)

Desde la primera descripción de BO por Lange en 1901 en dos pacientes con lo que hoy conocemos como "*neumonía organizada criptogenética*" (NOC), se han descrito a lo largo de los años posteriores múltiples casos de BO describiendo condiciones clinicopatológicas muy diferentes⁽¹⁾.

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^(1,3). El proceso inflamatorio fibrosante rodea la luz (no la rellena por dentro), resultando en una compresión extrínseca que oblitera la luz de la vía aérea. La afectación generalmente es parcheada, inhomogénea y sutil incluso en los pacientes severamente afectados, siendo frecuente encontrar bronquiolos normales cerca de áreas con manifiesta BO, por lo que el diagnóstico puede ser difícil sin una muestra adecuada. Así, la biopsia transbronquial no suele ser suficiente y, generalmente, es necesaria la confirmación diagnóstica mediante biopsia quirúrgica. Los cambios patológicos de la BC se consideran irreversibles⁽⁴⁾.

Son causas conocidas de BC las enfermedades del tejido conectivo, las infecciones, inhalación de gases y tóxicos, neumonitis por hipersensibilidad crónica, los fármacos y los trasplantes de órganos (Tabla II)^(1,3). Recientemente se han descrito casos de BC en los trabajadores en una planta de producción de palomitas por la exposición a diacetil^(18,19). Cuando no se conoce la causa hablamos de bronquiolitis constrictiva criptogenética (BCC). Es una enfermedad rara, más frecuente en mujeres. Clínicamente cursa con tos y sensación de 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 con poca respuesta a los corticoides. La obstrucción crónica al flujo aéreo progresiva lleva al fallo respiratorio y a la muerte.

Mención especial merece la **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⁾. Dadas las dificultades de realizar un diagnóstico preciso precoz a partir de muestras obtenidas por biopsia transbronquial, se utiliza el término de "*síndrome de bronquiolitis obliterante (SOB)*" 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. En base a la importancia de realizar un diagnóstico lo más precoz posible del SOB, la sociedad internacional del trasplante de corazón y pulmón ha incluido en la clasificación de corazón y pulmón ha incluido en la clasificación la categoría de SOB potencial o estadio SOB O-p⁽²⁰⁾. No obstante, parece que la tasa de declive del FEV1, una vez instaurado el síndrome, es variable, observándose cuadros de curso fulminante junto con otros con un descenso lento y progresivo de la función respiratoria. Lama y cols.⁽²¹⁾ concluyen que probablemente la mayor caída del FEV1 se produce en los 6 primeros meses desde el inicio del SOB y que el trasplante unipulmonar, el sexo femenino y el diagnóstico previo de fibrosis pulmonar idiopática se asocian con una peor evolución de la función pulmonar después de instaurado el proceso. Hasta el 60% de los pacientes desarrollarán un SOB dentro de los primeros 5 años tras el trasplante de pulmón y la media de supervivencia tras su instauración es de 3 a 4 años (rango de 0 a 9 años).

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 espiración en la TACAR.
- Infecciones recurrentes del tracto respiratorio inferior. El papel de la colonización frecuente por *Pseudomonas aeruginosa* en el órgano trasplantado está por definir⁽²²⁾.

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 (ocurre en un 90% de los pacientes que presentan un RA moderado, en un 95% de aquellos con tres RA de grado leve y sólo en un 18% de los que presentan menos de tres RA). El tratamiento del SOB es desalentador y, aunque hay evidencia de que la enfermedad puede estabilizarse después de aumentar la inmunosupresión, es inusual recuperar la función pulmonar perdida, siendo habitual el deterioro progresivo. Parece que otros mecanismos no inmunes, como la infección (fundamentalmente, viral), el reflujo gastroesofágico y aspiración y los daños en la reperfusion del injerto, podrían intervenir en la patogenia del síndrome⁽²³⁾. El tratamiento con macrólidos y, concretamente, con azitromicina⁽²³⁾, parece que podría actuar de forma temprana con una acción antirreflujo y antiinflamatoria y de una forma tardía con una acción antimicrobiana sobre los pacientes colonizados. Además, los estudios más recientes demuestran una mejoría significativa en el FEV1 con el tratamiento con azitromicina⁽²⁴⁾, objetivándose una reducción de la neutrofilia y de la interleucina 8 en los pacientes respondedores.

Panbronquiolitis difusa (PBD)

Es una de las enfermedades de la vía aérea pequeña, de causa no conocida que predomina en la raza asiática. Desde su descripción en la década de 1960, la gran mayoría de los casos se han descrito en Japón, China y Corea y en norteamericanos de origen asiático. Se trata de una enfermedad inflamatoria bronquiolar con sinusitis crónica. Es

más frecuente en hombres que en mujeres en proporción 2:1 y su máxima incidencia es entre la cuarta y séptima décadas de la vida con una edad media de presentación de 50 años.

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* negativo. El cuadro clínico sugiere el diagnóstico de bronquiectasias y es muy frecuente en la evolución de la enfermedad 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^(2,25):

- Broncorrea purulenta persistente y disnea de esfuerzo.
- Historia de sinusitis crónica concurrente.
- Imágenes de nodulillos centroacinares bilaterales difusos en la TACAR o nodulillos bilaterales mal definidos en la Rxt.
- Auscultación de crepitantes en ambas bases pulmonares.
- FEV1/FVC < 70% y PaO₂ < 80 mmHg.
- 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.

Los hallazgos histológicos característicos consisten en infiltración por linfocitos, células plasmáticas y macrófagos espumosos en los bronquiolos respiratorios. El acúmulo de células espumosas en las paredes de los bronquiolos respiratorios, ductus alveolares y alvéolos es la característica principal de esta enfermedad.

La evolución es progresiva y, sin tratamiento, el 50% de los pacientes mueren dentro de los 5 años tras el diagnóstico⁽³⁾. El tratamiento a largo plazo con bajas dosis de eritromicina y nuevos macrólidos ha demostrado que mejora los síntomas, la función pulmonar, las alteraciones radioló-

gicas y la supervivencia^(3,26). La eficacia terapéutica de estos fármacos en la PBD parece no estar en relación con su actividad bactericida, habiéndose demostrado su capacidad de reducir la producción de citocinas proinflamatorias, incluidas la IL-8 y la IL-1 beta⁽²⁶⁾, con reducción en la producción de neutrófilos y de los mediadores inflamatorios asociados en las vías aéreas⁽¹⁾.

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

Como antes ya se mencionó, la BR es común en fumadores y generalmente cursa sin afectación significativa del parénquima pulmonar. En una pequeña proporción de fumadores, no obstante, puede objetivarse una EPID sintomática asociada a una BR. El hallazgo más característico que ayuda a su diagnóstico 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⁽²⁶⁾. 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 ya que, de hecho, la característica patológica principal en la NID es la acumulación intraalveolar de macrófagos pigmentados y no la descamación de células epiteliales como se creía en un principio. Algunos autores consideran que la BR-EPID y la NID representan distintas fases de una misma enfermedad intersticial pulmonar relacionada con el hábito tabáquico^(1,3). Podrían considerarse el resultado de diferentes grados de respuesta al tabaco de la parte más distal de la vía aérea, aunque otros autores sugieren que se trata de entidades diferentes.

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, generalmente con síntomas leves si lo comparamos con el mayor grado de disnea y de hipoxemia que suelen presentar los pacientes con

NID. 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 la NID se confirman acropaquias en el 50% de los pacientes 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 (similar en NID) asociando, con frecuencia, nódulos centrolobulares 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 que no sea fácil 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 que con frecuencia es, sobre todo, restrictiva sin marcada obstrucción de la vía aérea y especialmente las lesiones de bronquiolitis presentes en la TACAR pueden ayudar a diferenciarlas⁽²⁾.

El principal tratamiento, tanto de la BR-EPID como de la NID, es el abandono del tabaco, tras lo cual parece que la enfermedad se estabiliza o, incluso, se resuelve lentamente, sin progresar generalmente a una fibrosis pulmonar⁽¹⁻³⁾. Sin embargo, la presencia de lesiones fibrosantes e irreversibles y el enfisema asociado hace que, en la mayor parte de los pacientes, el pronóstico de la enfermedad sea incierto. Series recientes⁽²⁷⁾ concluyen que ni la suspensión del tabaco ni el tratamiento con corticoides se asocian con una mejoría clínica significativa, de forma que sólo 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 originalmente por Lange en 1901; no obstante, hasta la década de los 80 no se reconoce como una entidad distinta gracias a los trabajos de Epler, en 1985⁽²⁸⁾. Aunque la lesión histológica es característica y morfológicamente distintiva, se trata de una reacción reparativa inespecífica que se puede ver en múltiples contextos, como infecciones, fármacos, enfermedades del tejido conectivo, neoplasias, sustancias inhaladas, irradiación, trasplantes... (Tabla III). Lo más usual es no encontrar una forma específica, considerándose entonces idiopática y prefiriéndose, en la actualidad, denominarla neumonía organizada criptogénica (NOC), dado que la neumonía organizada es el hallazgo histológico predominante. 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⁽²⁹⁾. La exploración suele ser normal salvo la auscultación de crepitantes inspiratorios ("en velcro") (74%).

El patrón histológico característico de esta entidad 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.

En la Rxt son característicos los infiltrados alveolares difusos, bilaterales en el 80% de los casos, en raras ocasiones unilaterales, 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. Alteraciones radiográficas poco frecuentes son la neumonía organizada focal⁽³⁰⁾, el derrame

pleural, el engrosamiento pleural, la hiperinsuflación y las cavidades pulmonares. La TACAR muestra consolidación del espacio aéreo parcheado subpleural o peribroncovascular. También puede 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 restrictiva es el hallazgo más característico con reducción de la capacidad de difusión en más del 70% de los pacientes. El lavado broncoalveolar (BAL) suele presentar en los casos típicos linfocitosis de más del 25% con un cociente CD4/CD8 disminuido (menor de 0,9), macrófagos espumosos en cantidad mayor del 20%, neutrófilos en cantidad mayor del 5% y eosinófilos entre el 2 y el 25%.

Los corticoides son el tratamiento de elección con una respuesta rápida y mejoría a las pocas semanas. 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 colostasis. Se recomienda iniciar el tratamiento con prednisona a dosis de 1-1,5 mg/kg peso/día durante 1 ó 2 meses, para reducir la dosis si hay buena respuesta a 0,5-1 mg/kg peso/día durante 4-6 semanas más. A partir de aquí la dosis debe reducirse, en los pacientes estables o que han mejorado, de forma progresiva hasta la suspensión al cabo de los 6 meses. Epler⁽²⁸⁾ recomienda una duración de un año con dosis entre 20 y 10 mg/día a partir del sexto mes. Sólo 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.

Otras bronquiolitis

No podemos dejar de mencionar otras bronquiolitis menos frecuentes:

- **Bronquiolitis asociada a la inhalación de polvos minerales.** Clásicamente se ha relacionado la inhalación de polvo mineral con fibrosis parenquimatosa (neumoconiosis), pero también produce alteraciones en las vías de conducción y en las de intercambio gaseoso. Los polvos más frecuentemente implicados son el carbón, la sílice, el talco y el asbesto.
- **Bronquiolitis asociada a conectivopatías.** Diferentes enfermedades del tejido conectivo se han asociado a patología bronquiolar, especialmente la NO y la BO (folicular o celular). El tipo de lesión más descrito es la NO, especialmente en la artritis reumatoide y en la dermatomiositis. La BO es mucho más rara, pero es importante señalar que alrededor del 40% de los pacientes no trasplantados que tienen este tipo de bronquiolitis sufren algún tipo de conectivopatía, en particular artritis reumatoide.
- **Neumonitis por hipersensibilidad.** Evidencias histológicas de bronquiolitis se ven en más de la mitad de los casos de neumonitis por hipersensibilidad y se caracteriza por infiltración parcheada peribronquiolar de linfocitos y granulomas mal definidos. En la mitad de los pacientes, la bronquiolitis se acompaña de fibrosis intraluminal recordando la NO. La hipertrofia de las fibras musculares junto a la fibrosis peribronquiolar contribuye a la obstrucción del bronquiolo. Esta afectación bronquiolar es la base de la obstrucción al flujo aéreo que puede encontrarse en distinto grado en todos los estadios de esta entidad. En la TACAR se visualizan junto a los patrones propios de la patología intersticial (opacidades en vidrio deslustrado y patrón reticular), las imágenes características de la bronquiolitis como el mosaico de atenuación vascular, árbol en brotes, bronquiololectasias y nodulillos subpleurales.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ryu JH, Meyers JL, Swensen SJ. Bronchiolar disorders. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 1277-92.
2. Presas FM. Bronquiolitis. En: *Medicina Respiratoria*. 2ª ed. SEPAR. Madrid: Aula Médica; 2005. p. 981-97.

3. Ryu JH. Classification and approach to bronchiolar diseases. *Curr Opin Pulmon Med* 2006; 12: 145-51.
4. Visscher DW, Myers JL. Bronchiolitis: The Pathologist's perspective. *Proc Am Thorac Soc* 2006; 3: 41-7.
5. King TH Jr. Bronchiolitis. En: Schwarz MI, King TH Jr, eds. *Interstitial Lung Disease*. Hamilton: DC Decker Inc.; 2003. p. 787-824.
6. Myers J, Colby T. Pathological manifestations of bronchiolitis, constrictive bronchiolitis, cryptogenic organizing pneumonia, and diffuse panbronchiolitis. *Clin Chest Med* 1993; 14: 611-22.
7. Davies HC, Wang EE, Manson D et al. Reliability of the chest radiograph in the diagnosis of lower respiratory infections in young children. *Pediatr Infect Dis J* 1996; 15: 600.
8. Muller NL, Miller RR. Disease of the bronchioles: CT and histopathological findings. *Radiology* 1995; 196: 3-12.
9. Rossi SE, Franquet T, Volpacchio M, Giménez 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 Pneumonias. *RadioGraphics* 2007; 27: 595-615.
11. Konen E, Gutiérrez C, Chaparro C, Murray CP, Chung T, Crossin J et al. Bronchiolitis Obliterans Syndrome in Lung Transplant Recipients: can thin-section CT findings predict disease before its clinical appearance? *Radiology* 2004; 231: 467-73.
12. Ryu JH, Colby TV, Hartman TE et al. Smoking related interstitial lung disease: concise review. *Eur Respir J* 2001; 17: 122-32.
13. Attili AK, Kazerooni EA, Gross BH, Flaherty KR, Myers JL, Martínez FJ. Smoking-related Interstitial Lung Disease: radiologic-clinical-pathologic correlation. *RadioGraphics* 2008; 28: 1383-98.
14. Niewoehner D, Klinerman J, Rice D. Pathologic changes in the peripheral airways of young cigarette smokers. *N Engl J Med* 1974; 291: 755-8.
15. Craig PJ, Wells AU, Doffman S et al. Desquamative interstitial pneumonia, respiratory bronchiolitis and their relationship to smoking. *Histopathology* 2004; 45: 275-82.
16. 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.
17. Schlesinger C, Koss MN. Bronchiolitis: update 2001. *Curr Opin Pulm Med* 2002; 8: 112-6.
18. Ackpınar-Elci M, Travis WD, Lynch DA, Kreiss K. Bronchiolitis obliterans syndrome in popcorn production plant workers. *Eur Respir Dis* 2004; 24: 298-302.
19. 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.
20. 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.
21. 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.
22. Botha P, Archer L, Anderson RL, Lordan J, Dark JH, Corris PA et al. Pseudomonas Aeruginosa colonization of the allograft after lung transplantation and the risk of bronchiolitis obliterans syndrome. *Transplantation* 2008; 85: 771-4.
23. Gottlieb J, Szangolines J, Koehnlein T, Golpon H, Simon A, Welte T. Long-term Azithromycin for bronchiolitis obliterans syndrome after lung transplantation. *Transplantation* 2008; 85: 36-41.
24. Verleden GM, Dupont LJ. Azithromycin therapy for patients with bronchiolitis obliterans syndrome after lung transplantation. *Transplantation* 2004; 77: 1465-7.
25. Sugiyama Y. Diffuse panbronchiolitis. *Clin Chest Med* 1993; 14: 765-72.
26. Stover DE, Mangino D. Macrolides: A treatment alternative for bronchiolitis obliterans organizing pneumonia? *Chest* 2005; 128: 3611-7.
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. Epler GR. Bronchiolitis Obliterans organizing pneumonia. *Arch Intern Med* 2001; 161: 158-64.
29. Oymak FS, Demibas HM, Mavili E, Akgun H, Gulmez I, Demir R et al. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. Clinical and roentgenological features in 26 cases. *Respiration* 2005; 72: 254-62.
30. Maldonado F, Daniels CE, Hoffman EA, Yi ES, Ryu JH. Focal Organizing pneumonia on surgical lung biopsy. Causes, clinicoradiologic features and outcomes. *Chest* 2007; 132: 1579-83.